



# Πρακτικός οδηγός παρακολούθησης του ασθενούς σε θεραπεία με JAK αναστολέα

Μαρία Κυριαζοπούλου<sup>1</sup>, Χρυσοβαλάντης Κορφίτης<sup>1</sup>, Ευστάθιος Ράλλης<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Δερματολογική Κλινική, 401 Γενικό Στρατιωτικό Νοσοκομείο Αθηνών

<sup>2</sup> Σχολή Επιστημών Υγείας και Πρόνοιας, Πανεπιστήμιο Δυτικής Αττικής

## A practical guide to monitoring of patients on JAK inhibitors

Maria Kyriazopoulou<sup>1</sup>, Chrysovalantis Korfitis<sup>1</sup>, Efstathios Rallis<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Dermatology-Venereology Department, 401 General Military Hospital of Athens

<sup>2</sup> School of Health and Care Sciences, University of West Attica

### ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Οι JAK αναστολείς (JAK inhibitors, JAKi) που χρησιμοποιούνται στην Δερματολογία αφορούν την θεραπεία της Ατοπικής Δερματίτιδας (per os χορήγηση: Baricitinib, Upadacitinib, Abrocitinib), της Γυροειδούς Αλωπεκίας (per os χορήγηση: Baricitinib, Ritlecitinib), της Λεύκης (Ruxolitinib για τοπική εφαρμογή), της Ψωρίασης (per os χορήγηση: Deucravacitinib) και του Χρόνιου Εκζέματος Χειρών (Delgocitinib για τοπική εφαρμογή). Ο Δερματολόγος καλείται να ενσωματώσει στην πρακτική του την παρακολούθηση της χορήγησης μίας νέας κατηγορίας φαρμάκων. Πρόκειται για παράγοντες με διαφορετικό μηχανισμό δράσης, διαφορετική φαρμακοκινητική και φαρμακοδυναμική, αν συγκριθούν με τα κλασικά φάρμακα ή τα μονοκλωνικά αντισώματα. Ωστόσο, η εμπειρία που έχει απορροιστεί και τα εφαρμοζόμενα πρωτόκολλα παρακολούθησης των βιολογικών παραγόντων βοηθούν πολύ στην διαμόρφωση και ταχεία εμπέδωση της πρακτικής παρακολούθησης των JAKi. Παρότι τα φάρμακα αυτής της κατηγορίας που χρησιμοποιούνται στην Δερματολογία έχουν ευνοϊκό προφίλ ασφάλειας, είναι σημαντικό να ελέγχουμε συγκεκριμένες παραμέτρους κατά την χορήγησή τους και να παρακολουθούμε στενότερα ειδικές ομάδες ασθενών.

**ΛΕΞΕΙΣ-ΚΛΕΙΔΙΑ:** JAK αναστολείς, Ατοπική Δερματίτιδα, Λεύκη, Ψωρίαση, Χρόνιο Έκζεμα Άκρων Χειρών, Γυροειδής Αλωπεκία, Baricitinib, Upadacitinib, Abrocitinib, Ritlecitinib, Deucravacitinib, Delgocitinib, Ruxolitinib.

### ABSTRACT

JAK inhibitors (JAKi) used in Dermatology concern the treatment of Atopic Dermatitis (Baricitinib, Upadacitinib, Abrocitinib for oral administration), Alopecia Areata (Baricitinib, Ritlecitinib for oral administration), Vitiligo (Ruxolitinib for topical application), Psoriasis (Deucravacitinib for oral administration), and Chronic Hand Eczema (Delgocitinib for topical application). Dermatologists are required to integrate the monitoring of a new class of drugs into their practice. These are agents with different mechanism of action, pharmacokinetics, and pharmacodynamics compared to conventional drugs or monoclonal antibodies. However, the accumulated experience and established monitoring protocols for biological agents significantly contribute to the development and rapid assimilation of practical monitoring methods for JAKi. Although the agents in this category used in Dermatology have a favorable safety profile, it is important to monitor specific parameters during treatment and closely observe particular groups of patients.

**KEYWORDS:** JAK inhibitors, Atopic Dermatitis, Vitiligo, Psoriasis, Chronic Hand Eczema, Alopecia Areata, Baricitinib, Upadacitinib, Abrocitinib, Ritlecitinib, Deucravacitinib, Delgocitinib, Ruxolitinib.

**Σημείωση:** Κατά το χρόνο συγγραφής του παρόντος, στην Ελλάδα δεν κυκλοφορούν οι παράγοντες Deucravacitinib και Delgocitinib. Για λόγους πληρότητας και δυνατότητας μελλοντικής αναφοράς σε περίπτωση κυκλοφορίας τους παρατίθενται τα στοιχεία που τους αφορούν, ακριβώς όπως για τους διαθέσιμους JAK αναστολείς.

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι JAK αναστολείς είναι φάρμακα που προστέθηκαν στην φαρέτρα του Δερματολόγου τα τελευταία χρόνια και συνιστούν επιλογές πρώτης γραμμής στις μέτριες-σοβαρές μορφές χρόνιων νοσημάτων υπό προϋποθέσεις. Η χορήγησή τους απαιτεί κλινική και εργαστηριακή παρακολούθηση, όπως ισχύει για μια πληθώρα συστηματικών παραγόντων που χορηγούμε καθημερινά στον δερματολογικό ασθενή. Παραθέτουμε έναν πρακτικό οδηγό ελέγχου του προφίλ των ασθενών πριν την έναρξη και κατά τη διάρκεια της αγωγής με JAK αναστολέα. Τα δεδομένα παρουσιάζονται με τη μορφή περιγραφικής ανασκόπησης, που έχει συγκεράσει στοιχεία προερχόμενα από τις Περιλήψεις Χαρακτηριστικών των Προϊόντων, τις Ευρωπαϊκές Κατευθυντήριες Οδηγίες, τη βιβλιογραφία και την πρακτική παρακολούθησης των ασθενών, όπως αυτή διαμορφώνεται σταδιακά τα τελευταία έτη για όλα τα νεότερα φάρμακα, δηλαδή τους βιολογικούς παράγοντες και τα μικρά μόρια.

### A. Αρχική εκτίμηση – Ασφάλεια

Ο ασθενής, που έχει ένδειξη λήψης ενός JAK αναστολέα σύμφωνα με την βαρύτητα της νόσου του, αξιολογείται αρχικά, για να διαπιστωθεί αν είναι ασφαλές να λάβει το φάρμακο. Πρόκειται για τη διαδικασία που ακολουθεί ο θεράπων ιατρός σε κάθε ασθενή, υποψήφιο για μία συγκεκριμένη αγωγή, τοπική ή συστηματική. Με αυτόν το τρόπο μειώνονται οι πιθανότητες να εκδηλωθούν ανεπιθύμητες ενέργειες κατά τη διάρκεια της αγωγής. Στον Πίνακα 1 αναφέρονται οι περιπτώσεις ασθενών που πρέπει να αποκλείονται από τη θεραπεία με JAK αναστολέα εξ αρχής.

#### 1. Ασθενείς με αντένδειξη λήψης JAK αναστολέα (Πίνακας 1)<sup>1-7</sup>

##### 1.1. Συστηματικοί JAK αναστολείς

- **Υπερευαισθησία στο φάρμακο:** Το Abrocitinib και το Ritlecitinib περιέχουν μονοϋδρική λακτόζη,

ΠΙΝΑΚΑΣ 1	Αντένδειξη λήψης JAKi.
Υπερευαισθησία στην δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα	
Ενεργή σοβαρή λοίμωξη συμπεριλαμβανομένης της φυματίωσης (πλην τοπικών)	
Σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (πλην τοπικών, βλ. 1.2)	
Κύηση και θηλασμός (πλην Delgocitinib, βλ. 1.2)	

το deucravacitinib περιέχει άνυδρη λακτόζη, το baricitinib περιέχει λεκιθίνη σόγιας. Η περιεκτικότητά σε αυτά είναι πολύ χαμηλή και γενικά θεωρούνται ασφαλή για χορήγηση σε άτομα με υπερευαισθησία. Σε ασθενείς με **σοβαρή δυσανεξία** σε κάποιο από τα έκδοχα **αντενδείκνυται απολύτως η θεραπεία με τον συγκεκριμένο JAK αναστολέα** που περιέχει το έκδοχο.

- **Ηπατική ανεπάρκεια:** Τα Abrocitinib, Baricitinib και Deucravacitinib αντενδείκνυται σε σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια (κατά Child Pugh C). Το Upadacitinib και το Ritlecitinib δεν έχουν μελετηθεί σε άτομα με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια. Συνεπώς, **όλα τα συστηματικά JAKi έχουν αντένδειξη στην σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια.**
- **Κύηση:** Η οδός JAK/STAT ενέχεται στην κυτταρική προσκόλληση και την κυτταρική πολικότητα που είναι σημαντικές κατά την αρχική φάση ανάπτυξης του εμβρύου. Θεωρητικά ο αποκλεισμός της οδού με τους JAKi δύναται να επηρεάσει το έμβρυο. Παρότι ο χρόνος ημίσειας ζωής αυτών των φαρμάκων είναι σύντομος (Πίνακας 2), η σύσταση είναι να παρέρχεται χρόνος 4 εβδομάδων από τη διακοπή μέχρι τη σύλληψη<sup>8</sup>. Η ενδομήτρια έκθεση πειραματοζώων σε abrocitinib, baricitinib και upadacitinib προκάλεσε τερατογένεση. Το deucravacitinib δεν έδειξε τοξικότητα *in utero* σε ζώα, αλλά προληπτικά προτιμάται η αποφυγή χρήσης σε έγκυο γυναίκα. Το Ritlecitinib ήταν τερατογόνο χορηγούμενο σε υψηλές δόσεις σε πειραματόζωα. Συνεπώς, **όλα τα συστηματικά JAKi αντενδείκνυται στην κύηση.**
- **Θηλασμός:** Όλοι οι συστηματικοί JAK αναστολείς απεκκρίθηκαν στο μητρικό γάλα των πειραματοζώων. **Αντενδείκνυται η χρήση τους κατά το θηλασμό**, διότι δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα στον άνθρωπο και επομένως, δεν μπορεί να αποκλει-

**ΠΙΝΑΚΑΣ 2** Χρόνοι ημίσειας ζωής των JAK αναστολέων.

JAK αναστολείς (Δερματολογία)	Χρόνος ημίσειας ζωής	
Συστηματικοί	Baricitinib	11-11,2 ώρες
	Upadacitinib	9-14 ώρες
	Abrocitinib	5 ώρες
	Ritlecitinib	1,3-2,3 ώρες
	Deucravacitinib	10 ώρες
Τοπικοί	Ruxolitinib	Απροσδιόριστος *
	Delgocitinib	20,3 ώρες

\* δεδομένα από per os Ruxolitinib 3 ώρες και τοπικό Ruxolitinib σε BSA ≥ 25% (ασθενείς με AD) περίπου 116 ώρες (λόγω της αργής απορρόφησης)

σθεί ο κίνδυνος για το νεογνό/βρέφος. Τα γνωστά οφέλη του θηλασμού και τα προσδοκώμενα/εκτιμώμενα οφέλη από την θεραπεία της μητέρας με JAKi πρέπει να σταθμίζονται σε κάθε κλινική περίπτωση και να λαμβάνεται η ενδεδειγμένη απόφαση.

### 1.2. Τοπικοί JAK αναστολείς

- Υπερευαισθησία στο φάρμακο:** Αναφορικά με τους τοπικούς JAKi, αντενδείκνυται η εφαρμογή τους σε άτομα με γνωστό ιστορικό αλλεργίας ή εξ επαφής αλλεργικής δερματίτιδας σε ένα από τα έκδοχα. Το Ruxolitinib περιέχει προπυλενογλυκόλη, κητυλική αλκοόλη, στεατυλική αλκοόλη, βουτυλιωμένο υδροξυτολουόλιο, που μπορεί να προκαλέσουν εξ επαφής δερματίτιδα και παραϋδροξυβενζοϊκές ενώσεις, που δυνατόν να προκαλέσουν αλλεργικές εκδηλώσεις. Το Delgocitinib περιέχει βενζυλική αλκοόλη, βουτυλυδροξυανισόλη και κητοστεατυλική αλκοόλη, που μπορεί να προκαλέσουν δερματίτιδα εξ επαφής.
- Ηπατική ανεπάρκεια:** Τα τοπικά Delgocitinib (μικρή έκταση εφαρμογής) και Ruxolitinib (δεν επηρεάζεται από την ηπατική δυσλειτουργία) **ενδείκνυται** να εφαρμοστούν σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια.
- Κύηση:** Κατά την κύηση, το Ruxolitinib χορηγούμενο από το στόμα επέδρασε εμβρυοτοξικά σε πειραματόζωα. Αναφορικά με την κύηση στον άνθρωπο, δεν διατίθενται δεδομένα σχετικά με την συστηματική απορρόφηση, που δύναται να αυξηθεί επιπλέον από παράγοντες, όπως η βλάβη του δερματικού φραγμού ή η έκταση εφαρμογής. Επομένως, **το Ruxolitinib αντενδείκνυται στην κύηση**. Το **Delgocitinib** χορηγούμενο per os σε εξαιρετικά υψηλές δόσεις (120 έως 1400 φορές υψηλότερες από την ανθρώπινη έκθεση) στα πειραματόζωα δεν εκδήλωσε εμβρυοτοξικότητα ή τερατογένεση, αλλά εμφάνισε μία τάση προς αυξημένες αποβολές και ελλυποβαρή νεογέννητα. Δεν αναμένονται περιγεννητικές ανωμαλίες και τοξικότητα κατά την κύηση με την τοπικό Delgocitinib με δεδομένη την περιορισμένη έκταση εφαρμογής του. Ωστόσο, **προτιμάται να αποφεύγεται η χρήση του**.
- Θηλασμός:** Για το **Ruxolitinib** διατίθενται δεδομένα μόνο από την χορήγηση του φαρμάκου per os σε πειραματόζωα, όπου διαπιστώθηκε ότι επηρεάστηκε η ανάπτυξη των οστών τους. Συνεπώς, **αντενδείκνυται η τοπική εφαρμογή του κατά το θηλασμό**. Το **Delgocitinib** μπορεί να εφαρμόζεται κατά τη διάρκεια του θηλασμού, αλλά πρέπει να αποφεύγεται η άμεση επαφή του θηλάζοντος

**βρέφους**, της θηλής και της περιθηλαίας περιοχής με τις άκρες χείρες και τους καρπούς.

### 2. Ασθενείς στους οποίους απαιτείται προσοχή κατά τη λήψη JAK αναστολέων<sup>1-7, 9-11</sup>

Οι ασθενείς με ιστορικό, ενεργή νόσο και προδιαθεσικούς παράγοντες για μείζονα καρδιαγγειακά συμβάματα, θρομβοεμβολικά επεισόδια ή κακοήθεια (Πίνακες 3 και 4) θεωρείται ότι δύναται να λάβουν το φάρμακο **ως δεύτερης γραμμής ή εφόσον δεν διατίθεται εναλλακτικό θεραπευτικό μέσο**. Επίσης, όταν το φάρμακο κυκλοφορεί σε διαφορετικές συγκεντρώσεις, αυτοί οι ασθενείς συστήνεται να θεραπεύονται με την ελάχιστη αποτελεσματική δόση<sup>9</sup>. Η Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, PRAC) του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων (European Medicines Agency, EMA) προέβη στις συστάσεις αυτές στηριζόμενη σε δεδομένα από μελέτες σε ασθενείς με Ρευματοειδή Αρθρίτιδα. Οι μελέτες ανέδειξαν αυξημένο κίνδυνο για MACE σε ασθενείς υπό αγωγή με Tofacitinib (ORAL Surveillance Study) άνω των 50 ετών και ένα τουλάχιστον παράγοντα καρδιαγγειακού κινδύνου<sup>10</sup> και αυξημένο κίνδυνο για VTE σε ασθενείς υπό Baricitinib vs TNFα αναστολείς<sup>11</sup>. Το προφίλ των ασθενών με RA διαφέρει πολύ από αυτό των δερματολογικών ασθενών που είναι υποψήφιοι για αγωγή με JAK αναστολέα. Επιπρόσθετα, post-hoc ανάλυση των δεδομένων της ORAL Surveillance Study έδειξαν ότι ο αυξημένος κίνδυνος για MACE αφορούσε ασθενείς με ηλικία >65 έτη, μακροχρόνιο ιστορικό καπνίσματος και γνωστή Αθηρωματική νόσο<sup>12</sup>.

Για τους τοπικούς JAK αναστολείς δεν προσδιορίζεται κίνδυνος σχετιζόμενος με εκδήλωση VTE και MACE. Έχουν αναφερθεί Μη Μελανωτικοί Καρκίνοι του δέρματος (Non-Melanoma Skin Cancers, NMSC)

**ΠΙΝΑΚΑΣ 3** Ασθενείς που χρήζουν προσοχής κατά την θεραπεία με JAK αναστολέα.

Ηλικία ≥ 65 ετών
Ασθενείς με Αθηρωματική νόσο και παράγοντες κινδύνου για Μείζονα Καρδιαγγειακά συμβάματα ((Major Adverse Cardiac Events, MACE)*
Ασθενείς με κίνδυνο για Θρομβοεμβολικά επεισόδια (Venous Thromboembolism, VTE)*
Ασθενείς με ιστορικό κακοήθειας ή ενεργή κακοήθεια**
*Αυξημένος κίνδυνος για MACE και VTE, Πίνακας 4 **Παρακολούθηση σε συνεννόηση με τον θεράποντα Ογκολόγο

**ΠΙΝΑΚΑΣ 4** Αυξημένος κίνδυνος για VTE και MACE.

Ηλικία ≥ 65 ετών
Κάπνισμα (ενεργοί ή παλαιοί καπνιστές)
BMI ≥30, Υπέρταση, Σακχαρώδης Διαβήτης, Δυσλιπιδαιμία, Αναμία, λήψη Αντισυλληπτικών per os ή θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης, ακινησία, λήψη Στεροειδών
Ιστορικό VTE (Πνευμονική Εμβολή ή Εν τω βάθει Φλεβοθρόμβωση)
Κληρονομική ή Επίκτητη διαταραχή της Πηκτικότητας
Ιστορικό Οξέος Εμφράγματος του Μυοκαρδίου
Στεφανιαία νόσος ή Αρρυθμία

και συγκεκριμένα Βασικοκυτταρικά καρκινώματα. Ειδικά στην περίπτωση του Ruxolitinib, οι NMSC αφορούσαν ασθενείς με παράγοντες κινδύνου, όπως παλαιότερο NMSC ή ιστορικό φωτοθεραπείας. Δεν είναι δυνατόν να τεκμηριωθεί αιτιώδης σχέση με τα φάρμακα αυτά, αλλά απαιτείται **περιοδική εξέταση του δέρματος** για την εντόπιση καρκινικών βλαβών.

## B. Εργαστηριακός έλεγχος

Ο απαραίτητος εργαστηριακός έλεγχος πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με JAK αναστολέα καθορίζεται από τις Περιλήψεις των Χαρακτηριστικών των Προϊόντων (ΠΧΠ)<sup>1-7</sup>. Επιπλέον, οι ισχύουσες Ευρωπαϊκές Κατευθυντήριες Οδηγίες για την Ατοπική Δερματίτιδα (Baricitinib, Upadacitinib, Abrocitinib)<sup>13</sup> και την Ψωρίαση (Deucravacitinib)<sup>14</sup> προσδιορίζουν τους χρόνους και τις παραμέτρους εργαστηριακού ελέγχου για όλα τα φάρμακα της κατηγορίας αυτής.

Η χορήγηση των τοπικών JAK αναστολέων, Delgocitinib και Ruxolitinib βάσει ΠΧΠ δεν απαιτεί εργαστηριακή διερεύνηση του status της υγείας των ασθενών, διότι η έκταση εφαρμογής είναι περιορισμένη και η συστηματική απορρόφηση δεν θεωρείται πιθανή, εφ' όσον τηρείται η βασική αυτή συνθήκη.

### 1. Πριν την έναρξη (baseline)

Όπως με κάθε μακροχρόνια συστηματική θεραπεία, η απόφαση να λάβει ο ασθενής αγωγή με έναν JAK αναστολέα πρέπει να συνοδεύεται από τον αρχικό εργαστηριακό έλεγχο (Πίνακας 5). Εφόσον ο υποψήφιος πληροί τα κριτήρια να λάβει το φάρμακο, ο θεράπων οφείλει να διαπιστώσει, αν αυτό είναι ασφαλές και επιπλέον να ελέγξει βασικές παραμέτρους που θα του χρησιμεύσουν για μελλοντική αναφορά και την φαρμακοεπαγρύπνηση.

**ΠΙΝΑΚΑΣ 5** Baseline εργαστηριακός έλεγχος.

Γενική αίματος
Λιπιδαιμικό προφίλ (κλάσματα χοληστερίνης, τριγλυκερίδια)
Ηπατική βιοχημεία
CPK
Νεφρική λειτουργία (GFR)
Έλεγχος για φυματίωση (IGRA*, ακτινογραφία θώρακος)
Έλεγχος για ηπατίτιδες (HBsAg, HBcAb, HCV Ab)
Έλεγχος για HIV (HIV-1 /-2 Ab)
*Σύμφωνα με τις ισχύουσες Ελληνικές Κατευθυντήριες Οδηγίες για τη φυματίωση, προτείνεται οι ασθενείς που πρόκειται να λάβουν JAK αναστολέα να υποβάλλονται σε IGRA. Ο συνδυασμός IGRA και Mantoux θεωρείται ότι μπορεί να περιπλέξει την διαχείριση των ασθενών με νοσήματα, όπως ο καρκίνος του πνεύμονα, στα οποία χορηγούνται οι JAKi, διότι ο χρόνος της θεραπευτικής παρέμβασης είναι κρίσιμος για την επιβίωση του ασθενούς. Παρότι υπάρχουν συγγραφείς που προτείνουν το συνδυασμό των δύο μεθόδων, όπως ενδείκνυται στην χορήγηση των αντι-TNF παραγόντων, στην περίπτωση των JAKi κρίνεται ότι ο έλεγχος μόνο με IGRA είναι επαρκής.

### Αποκλεισμός κήσης

Είναι απαραίτητο να γνωρίζουμε ότι η γυναίκα αναπαραγωγικής ηλικίας, που είναι υποψήφια για θεραπεία με JAK αναστολέα, **δε διάγει κήση**. Η χρησιμότητα του ελέγχου β-hCG πριν την έναρξη της αγωγής πρέπει να εκτιμάται από τον ιατρό. Επίσης, είναι σημαντικό να ενημερώνουμε την ασθενή για τους κινδύνους που απορρέουν από την ενδομήτρια έκθεση στο συγκεκριμένο φάρμακο και την **πιθανότητα διακοπής** μίας ενδεχόμενης κήσης κατά τη διάρκεια της αγωγής.

### Σακχαρώδης Διαβήτης

Παρότι δεν εντάσσεται στον έλεγχο που απαιτείται πριν την έναρξη της θεραπείας με JAKi βάσει ΠΧΠ και Κατευθυντήριων Οδηγιών, είναι σημαντικό να γνωρίζουμε αν ο ασθενής μας είναι διαβητικός ή βρίσκεται σε προδιαβητικό στάδιο. Η συνύπαρξη ΣΔ **προδιαθέ-**

**ΠΙΝΑΚΑΣ 6** Monitoring.

Γενική αίματος
Λιπιδαιμικό προφίλ
Ηπατική βιοχημεία
Νεφρική λειτουργία (GFR)
CPK

**ΠΙΝΑΚΑΣ 7**

	ΟΧΙ ΕΝΑΡΞΗ	Προσωρινή ή οριστική διακοπή της θεραπείας			
		ANC	ALC	PLT	Hb
<b>Baricitinib</b>	ALC < 0,5x10 <sup>9</sup> /L ANC < 1x10 <sup>9</sup> /L Hb < 8g/dl	<1x10 <sup>9</sup> /L	<0,5x10 <sup>9</sup> /L	-	< 8g/dl
<b>Upadacitinib</b>	ALC < 0,5x10 <sup>9</sup> /L ANC < 1x10 <sup>9</sup> /L Hb < 8g/dl	<1x10 <sup>9</sup> /L	<0,5x10 <sup>9</sup> /L	-	< 8g/dl
<b>Abrocitinib</b>	ALC < 0,5x10 <sup>9</sup> /L ANC < 1,2x10 <sup>9</sup> /L Hb < 10g/dl	<1x10 <sup>9</sup> /L	<0,5x10 <sup>9</sup> /L	<50x10 <sup>9</sup> /L	< 8g/dl
<b>Ritlecitinib</b>	ALC < 0,5x10 <sup>9</sup> /L PLT < 100x10 <sup>9</sup> /L	-	<0,5x10 <sup>9</sup> /L	<50x10 <sup>9</sup> /L	-

τει σε υποτροπιάζουσες και σοβαρές λοιμώξεις. Αυτό είναι ένα στοιχείο κρίσιμο στην διαχείριση και την παρακολούθηση των ασθενών υπό ανοσοκατασταλτική αγωγή. Επίσης, ένας αρρυθμιστος ΣΔ δύναται να επηρεάσει την **νεφρική λειτουργία** και τότε ενδείκνυται προσαρμογή της δόσης σε κάποια από τα φάρμακα αυτά (βλ. Πίνακα 7).

**2. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας (monitoring)**

Σε χρόνο **τεσσάρων (4) εβδομάδων** από την έναρξη ο ιατρός συστήνεται να παραγγείλει νέο εργαστηριακό έλεγχο (βάσει ΠΧΠ) και στη συνέχεια να παρακολουθεί εργαστηριακά (monitoring, Πίνακας 6) τον ασθενή ανά **3 μήνες** (σύμφωνα με το ισχύον Ευρωπαϊκό Guideline για την Ατοπική Δερματίτιδα). Αναφορικά με το Deucravacitinib, η ισχύουσα Ευρωπαϊκή Κατευθυντήρια Οδηγία για την Ψωρίαση προτείνει την επανάληψη του βιοχημικού ελέγχου (συμπεριλαμβανομένης της CRP) ανά **3- 6 μήνες**.

Το monitoring συνίσταται σε ένα πάνελ εξετάσεων σαφώς πιο περιορισμένο, καθώς δεν επαναλαμβάνεται ο έλεγχος για ηπατίτιδες, HIV και φυματίωση. Δεν υπάρχει σύσταση για επανάληψη του ελέγχου για την φυματίωση, τις ηπατίτιδες και τον HIV κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Σύμφωνα με την πρακτική παρακολούθησης της χορήγησης βιολογικών παραγόντων, όπως αυτή έχει διαμορφωθεί τα τελευταία έτη, ο έλεγχος για τις σοβαρές λοιμώξεις είναι ετήσιος. Με όρους λοιμωξιολογικής τεκμηρίωσης, για τις ηπατίτιδες Β και C συγκεκριμένα, η ετήσια επανάληψη αφορά άτομα που ανήκουν σε ομάδες υψηλού κινδύνου (π.χ ιστορικό χρήσης iv ουσιών, απροφύλακτες σεξουαλικές επαφές, κλπ). Αναφορικά με τη φυματίωση, ο έλεγχος προτείνεται να εκτελείται ετησίως (βλ. Λοιμώξεις).

**Γενική αίματος**

Οι παράμετροι που μας ενδιαφέρουν έχουν προσδιοριστεί σύμφωνα με τις αναμενόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες ανά φάρμακο και είναι: ο απόλυτος αριθμός των **Ουδετεροφίλων** (Absolute Neutrophil Count, ANC), ο απόλυτος αριθμός των **Λεμφοκυττάρων** (Absolute Lymphocyte Count, ALC), τα **Αιμοπετάλια** (Platelets, PLT) και η **Αιμοσφαιρίνη** (Hb). Η έναρξη της αγωγής **απαγορεύεται σε ασθενείς με αρχική διαταραχή των ALC, ANC, PLT και Hb** σύμφωνα με τον Πίνακα 7. Αν κατά την παρακολούθηση του ασθενούς διαπιστωθούν **αποκλίσεις** στις τιμές αυτών των παραμέτρων, χρειάζεται να προβούμε σε **προσωρινή ή μόνιμη διακοπή** της αγωγής με JAK αναστολέα. Για το Deucravacitinib δεν αναφέρονται αντίστοιχα όρια τιμών.

**Δυσλιπιδαιμία**

Αν διαπιστωθεί δυσλιπιδαιμία κατά την έναρξη ή κατά τη διάρκεια της θεραπείας με JAKi, αυτή πρέπει να αντιμετωπίζεται σύμφωνα με τις σχετικές Κατευθυντήριες Οδηγίες. Ο εργαστηριακός έλεγχος οφείλει να περιλαμβάνει όλα τα κλάσματα της χοληστερίνης και τα τριγλυκερίδια.

**Νεφρική λειτουργία**

Η νεφρική λειτουργία πρέπει να προσδιορίζεται με τον **δείκτη νεφρικής κάθαρσης** (GFR, χρήση του τύπου CKD-EPI) και να μην θεωρείται επαρκής δείκτης η τιμή της κρεατινίνης στον ορό. Για τον υπολογισμό του GFR λαμβάνονται υπ' όψιν η τιμή της κρεατινίνης ορού, το φύλο και η ηλικία. Στον Πίνακα 8 φαίνονται οι μέγιστες ημερήσιες δόσεις των συστηματικών JAKi σύμφωνα με τον μέσο ρυθμό νεφρικής κάθαρσης ή



**ΠΙΝΑΚΑΣ 8** Τροποποίηση της μέγιστης ημερήσιας δόσης σύμφωνα με το μέσο Ρυθμό Νεφρικής Κάθαρσης.

GFR JAKi	GFR 89-60 ml/min/1,73m <sup>2</sup>	GFR 59-30 ml/min/1,73m <sup>2</sup>	GFR < 30 ml/min/1,73m <sup>2</sup>
Baricitinib	4mg	2mg	Δεν χορηγείται
Upadacitinib	30mg	30mg	15mg
Abrocitinib	200mg	100mg	50mg (έναρξη) 100mg (μέγιστη)
Ritlecitinib	Δεν επηρεάζεται από την νεφρική δυσλειτουργία		
Deucravacitinib	Δεν επηρεάζεται από την νεφρική δυσλειτουργία		
Ruxolitinib	Δεν επηρεάζεται από την νεφρική δυσλειτουργία		
Delgocitinib	Δεν επηρεάζεται από την νεφρική δυσλειτουργία		
Σημείωση: Μόνο το Deucravacitinib και το Delgocitinib μπορούν να χορηγηθούν σε νεφρική νόσο τελικού σταδίου.			

ρυθμό πειραματικής διήθησης. Για τους τοπικούς παράγοντες δεν υφίσταται τροποποίηση της δόσης με δεδομένη την μικρή έκταση εφαρμογής. Επισημαίνεται ότι με εξαίρεση το Deucravacitinib οι συστηματικοί JAK αναστολείς απαγορεύεται να χορηγηθούν σε νεφρική νόσο τελικού σταδίου (αιμοκαθαιρόμενοι) και σε λήπτες νεφρικού μοσχεύματος.

### CPK

Η αύξηση της CPK αναμένεται να προκύψει έως την 4<sup>η</sup> εβδομάδα. Τιμές μεγαλύτερες του 5πλάσιου του ανώτατου φυσιολογικού ορίου είναι **παροδικές και δεν χρήζουν διακοπής της αγωγής**. Βασική προϋπόθεση για την σωστή παρακολούθηση της φαρμακοεπαγόμενης αύξησης της CPK είναι ο ασθενής να εμφανίζει αρχική τιμή εντός των φυσιολογικών ορίων. Η αύξηση της CPK αφορά μόνο τους συστηματικούς JAK αναστολείς. Αξίζει να αναφερθεί ότι στις ΠΧΠ των φαρμάκων δεν περιλαμβάνεται η μέτρηση της CPK πριν την έναρξη της αγωγής, ωστόσο, αυτή ζητείται από το Σύστημα Ηλεκτρονικής Προέγκρισης κατά την συμπλήρωση της αίτησης. Η γνώμη των συγγραφέων είναι ότι η τιμή της CPK πρέπει να παρακολουθείται στα πλαίσια του τακτικού ελέγχου, γιατί από την εμπειρία μας έχει παρατηρηθεί αύξηση πέραν του 5πλάσιου σε νεαρά άτομα αρχίζουν να γυμνάζονται εντατικά μετά την βελτίωση της κλινικής τους κατάστασης λόγω της θεραπείας με JAKi. Αυτό αφορά κυρίως τους ασθενείς με Ατοπική Δερματίτιδα, που λόγω του νοσήματος απέχουν μακροχρόνια από την σωματική άσκηση και η δερματική κάθαρση συνιστά για αυτούς σοβαρή μεταβολή της λειτουργικότητας και της ποιότητας ζωής. Μια τέτοια αύξηση αντιμετωπίζεται συνήθως με ολιγοήμερη διακοπή του φαρμάκου, καλή ενυδάτωση και αποχή από

την αθλητική δραστηριότητα ή οποιαδήποτε σωματική καταπόνηση. Οι τιμές της CPK επιστρέφουν στα συνήθη επίπεδα και δεν απαιτούνται περαιτέρω χειρισμοί.

### Λοιμώξεις

Δεν υπάρχουν πολλά δεδομένα πραγματικού κόσμου που να κατευθύνουν την πρακτική μας στην περίπτωση των λοιμώξεων. Οι ασθενείς με Ατοπική Δερματίτιδα που λαμβάνουν JAKi φαίνεται να έχουν αυξημένη πιθανότητα να αναπτύξουν ερπητικές λοιμώξεις (απλού έρπητα και ζωστήρα), λοιμώξεις των μαλακών ιστών-υποδορίου<sup>15,16</sup> και σοβαρές λοιμώξεις<sup>15-17</sup> σε σύγκριση με τους ατοπικούς που λαμβάνουν βιολογικούς παράγοντες (Dupilumab, Tralokinumab). Το συνολικό ποσοστό των λοιμώξεων είναι υψηλότερο στην ομάδα των JAKi και το ατομικό ιστορικό λοιμώξεων<sup>15-17</sup> συνιστά ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για εμφάνιση λοιμώξεων σε αυτούς τους ασθενείς<sup>15</sup>. Η επίπτωση των σοβαρών λοιμώξεων, όπως προαναφέρθηκε, είναι υψηλότερη στους ασθενείς υπό JAKi έναντι Dupilumab, αλλά ο απόλυτος αριθμός είναι μικρός. Το αξιοσημείωτο είναι ότι οι περισσότερες διακοπές αγωγής με JAKi έχουν αναφερθεί σε ασθενείς με μη σοβαρές, υποτροπιάζουσες λοιμώξεις, διότι αυτές συνήθως συνιστούν σημαντικό στοιχείο νοσηρότητας και συνολικής, χρόνιας επιβάρυνσης της κατάστασης του ασθενούς<sup>15,18</sup>.

Κατά διάρκεια **σοβαρών ή ευκαιριακών λοιμώξεων** συνιστάται η **διακοπή της αγωγής** με το συστηματικό JAK αναστολέα και **επανάναρξή** της, όταν η λοίμωξη αποδράμει ή τεθεί **υπό έλεγχο**. Σε ασθενείς με **ιστορικό υποτροπιάζουσών λοιμώξεων** πρέπει να σταθμίζονται προσεκτικά τα οφέλη από την αγωγή και οι κίνδυνοι από την πιθανή υποτροπή υπό την ανο-

σοκατασταλτική αγωγή. Εφόσον προχωρήσουμε στην έναρξη αγωγής με JAKi, η **ελάχιστη δόση προτείνεται να επιλέγεται εξ αρχής για αυτούς τους ασθενείς και να διακόπτεται προσωρινά η χορήγηση του αναστολέα κατά τη διάρκεια του επεισοδίου**. Μετά την ολοκλήρωση της αγωγής ο ασθενής δύναται να επανέλθει στην θεραπεία. Είναι καλό να τηρείται αρχείο-ημερολόγιο υποτροπών είτε από τον ιατρό είτε από τον ασθενή, ώστε να ελέγχεται η συχνότητα των επεισοδίων. Αν διαπιστωθεί ότι τα επεισόδια των υποτροπών είναι συχνά και πολλαπλά ή αν ο ασθενής αναφέρει σοβαρή έκπτωση της ποιότητας ζωής του, προτείνεται να εξετάζεται προσεκτικά η πιο μακροχρόνια ή ακόμη και η οριστική διακοπή της θεραπείας. Στις εξωδερματικές λοιμώξεις (π.χ. ουρολοιμώξεις<sup>18</sup>), η συμβολή των ιατρών των αντίστοιχων ειδικοτήτων ή λοιμωξιολόγων θα μπορούσε να συμβάλει στην ορθή θεραπευτική απόφαση (άποψη των συγγραφέων) Με δεδομένο ότι υψηλότερο κίνδυνο για υποτροπιάζουσες και ευκαιρικές λοιμώξεις έχουν οι **ηλικιωμένοι και οι διαβητικοί**, απαιτείται αυξημένη προσοχή σε αυτές τις ομάδες, όπως έχει αναφερθεί και πιο πάνω. Ο ασθενής που εμφανίζει συμπτώματα και σημεία σοβαρής λοίμωξης πρέπει να διερευνάται άμεσα με **πρωτόκολλο διαγνωστικού ελέγχου ανοσοκατεσταλμένου**.

Για τη **φυματίωση** συγκεκριμένα, η **παρουσία ενεργής λοίμωξης αποκλείει την χορήγηση** του φαρμάκου. Σε περίπτωση **λανθάνουσας φυματίωσης**, **πρέπει η έναρξη της αντιφυματικής αγωγής να προηγείται της έναρξης του συστηματικού JAKi**. Το μεσοδιάστημα δεν ορίζεται και καθορίζεται σε συνεννόηση με τον θεράποντα Πνευμονολόγο. Σύμφωνα με τα τελευταία επιδημιολογικά δεδομένα για την φυματίωση στην Ελλάδα (ΕΟΔΥ, 2023) η χώρα μας πλέον κατατάσσεται στα κράτη με χαμηλή επίπτωση του νοσήματος (<10 κρούσματα/100.000 κατοίκους/έτος). Ωστόσο, η υποδήλωση των κρουσμάτων συνιστά χρόνιο πρόβλημα στη χώρα μας και ο αριθμός αυτός πιθανόν να απέχει από τον πραγματικό. Κατά συνέπεια, ο **έλεγχος για τη φυματίωση ετησίως** δεν πρέπει να παραλείπεται, ειδικά αν συνυπολογιστεί το ενδημικό παρελθόν της χώρας και η εισροή πληθυσμών από γεωγραφικές περιοχές υψηλής επίπτωσης.

### Εμβολιασμοί

**Πριν την έναρξη αγωγής με JAK αναστολέα** συνιστάται να ολοκληρώνονται όλοι οι απαραίτητοι εμβολιασμοί για την ηλικία του ασθενούς σύμφωνα με το **Εθνικό Πρόγραμμα Εμβολιασμών**<sup>19,20</sup>. Ειδικής βαρύτητας είναι η ανοσοποίηση για τον **έρπητα ζωστήρα**. Στους ασθενείς που πρόκειται να λάβουν JAKi πρέπει να επιλέγεται το **αδρανοποιημένο ανασυνδυασμένο**

**εμβόλιο (RZV)** που χορηγείται ενδομυϊκά σε 2 δόσεις με μεσοδιάστημα 2 μηνών. Το ίδιο εμβόλιο χορηγείται σε 2 δόσεις με μεσοδιάστημα 1-2 μήνες στους ασθενείς που βρίσκονται ήδη υπό JAKi και θεωρούνται ανοσοκατασταλμένοι. Κατά τη διάρκεια της αγωγής **δεν λαμβάνεται ανοσοποίηση με ζώντα εξασθενημένα στελέχη**.

Υπάρχουν δεδομένα για την αποτελεσματικότητα των εμβολιασμών κατά τη διάρκεια θεραπείας με JAK αναστολέα. Ο εμβολιασμός με το αδρανοποιημένο πνευμονιοκοκκικό πολυσακχαριδικό συζευγμένο εμβόλιο (13-δύναμο, προσροφημένο) σε ασθενείς με Ρευματοειδή Αρθρίτιδα (ΡΑ) που ελάμβαναν Upadacitinib συγχρόνως με Μεθοτρεξάτη έδειξε ικανοποιητική χυμική απόκριση στις 4 εβδομάδες (67,5% στα 30mg και 65,5% στα 15mg). Σε ασθενείς με ΡΑ υπό Baricitinib και Μεθοτρεξάτη, ο εμβολιασμός με τα το πολυσακχαριδικό συζευγμένο εμβόλιο του πνευμονιοκόκκου και το τοξοϊδ τετανικό εμβόλιο (TTV, τοξινικό εμβόλιο) έδειξε IgG ανοσολογική απάντηση 68% και 43,1%, αντίστοιχα<sup>20</sup>. Οι αποκρίσεις αυτές θεωρήθηκαν ικανοποιητικές, ωστόσο, τα πλέον πρόσφατα δεδομένα σε ασθενείς με αυτοάνοσα ρευματικά νοσήματα (IMDR, immune-mediated rheumatic diseases) έδειξαν σημαντικά μειωμένη απόκριση των ασθενών υπό JAKi σε σύγκριση με υγιείς controls μετά από RZV εμβολιασμό (ορομετατροπή: 63% vs. 100% και μειωμένοι τίτλοι VZV IgG: 1222 ± 411 vs. 3048 ± 556, P < 0.0001, αντίστοιχα)<sup>22</sup>. Τα δεδομένα προέρχονται από μελέτη, στην οποία οι ασθενείς (N=43) δεν έπασχαν από δερματικά νοσήματα, βρίσκονταν σε θεραπεία με Baricitinib, Upadacitinib ή Tofacitinib και είχαν λάβει ή ελάμβαναν MTX συγχρόνως με τους JAKi. Ανεξαρτήτως των διαφορών, οφείλουμε να λάβουμε σοβαρά υπ' όψιν αυτά τα ευρήματα και να εφαρμόσουμε την ολοκλήρωση της ανοσοποίησης πριν την έναρξη της αγωγής.

### Αλληλεπιδράσεις – Βασικές αρχές

Οι συστηματικοί JAK αναστολείς μεταβολίζονται μέσω των **ενζύμων του κυτοχρώματος P450**. Είναι πιθανό οι επαγωγείς και οι αναστολείς των ενζύμων αυτών να αλληλεπιδράσουν με τον JAK αναστολέα προκαλώντας μείωση ή αύξηση της έκθεσης σε αυτόν, αντίστοιχα. Σε περίπτωση μείωσης της έκθεσης (Πίνακας 8) είναι καλό να εξετάζεται η έναρξη της θεραπείας με την μέγιστη δυνατή δόση, όπου υπάρχει η δυνατότητα. Αν συγχορηγείται αναστολέας του κυτοχρώματος και υπάρχει γνωστή αλληλεπίδραση με αυτόν, η δόση τροποποιείται προς τη χαμηλότερη, εφόσον παρέχεται αυτή η ευελιξία από το σκεύασμα (Πίνακας 9). Επιπλέον, μία πιθανή αλληλεπίδραση με τα φάρμακα που μειώνουν το γαστρικό pH δύναται να μειώσει την

**ΠΙΝΑΚΑΣ 9** Οι κυριότερες αλληλεπιδράσεις (κατηγορίες φαρμάκων).

JAK αναστολέας	Επαγωγείς P450	Αναστολείς P450	Φάρμακα τροποποίησης γαστρικού pH
Baricitinib	π.χ Ριφαμπικίνη	π.χ. Κετοκοναζόλη-Φλουκοναζόλη	π.χ.Ομεπραζόλη
Upadacitinib	π.χ. Ριφαμπικίνη Φαινυτοΐνη <b>ΑΓΩΓΗ ΜΕ 30mg</b>	π.χ.Κετοκοναζόλη Ιτρακοναζόλη Ποζακοναζόλη-Βορικοναζόλη Κλαριθρομυκίνη-Grapefruit <b>ΑΓΩΓΗ ΜΕ 15mg</b>	Αντιόξινα Αναστολείς αντλίας πρωτονίων
Abrocitinib	-	π.χ. Φλουβοξαμίνη-Τικλοδιπίνη Φλουκοναζόλη-Φλουοξετίνη <b>ΑΓΩΓΗ ΜΕ 100mg ή 50mg</b>	Αντιόξινα, Αναστολείς αντλίας πρωτονίων Ανταγωνιστές των υποδοχέων H2 <b>ΑΓΩΓΗ ΜΕ 200mg</b>
Ritlecitinib	π.χ.Ριφαμπικίνη	π.χ. Ιτρακοναζόλη	-
Deucravacitinib	π.χ. Ριτοναβίρη	π.χ. Φλουβοξαμίνη	Αναστολείς αντλίας πρωτονίων Ανταγωνιστές των υποδοχέων H2
Ruxolitinib	Δεν υπάρχουν δεδομένα για την τοπική μορφή του φαρμάκου. Το ενδεχόμενο αλληλεπιδράσεων θεωρείται χαμηλό λόγω της περιορισμένης συστηματικής έκθεσης μετά τη χρήση.		

Μη κλινικά σημαντική μεταβολή της έκθεσης στον JAK αναστολέα

Αύξηση της έκθεσης στον JAK αναστολέα, μείωση της δόσης

Μείωση της έκθεσης στον JAK αναστολέα, χορήγηση της μεγαλύτερης δόσης

Δεν υπάρχουν δεδομένα

έκθεση στους JAKi. Για κάποια από αυτά υπάρχει σαφής αναφορά στις ΠΧΠ και παρατίθενται στον Πίνακα 9. Για όσα φάρμακα μεταβολίζονται στο κυτόχρωμα και δεν αναφέρονται στις ΠΧΠ, καλό είναι ο ασθενής να παρακολουθείται στενότερα.

Τέλος, για τα τοπικώς εφαρμοζόμενα JAKi δεν υπάρχουν δεδομένα αλληλεπιδράσεων. Θεωρείται μικρό το ενδεχόμενο να αλληλεπιδρούν με άλλα φάρμακα, διότι προβλέπεται να εφαρμόζονται σε περιορισμένη έκταση και η συστηματική έκθεση θεωρείται αμελητέα. Ωστόσο, για το Ruxolitinib υπάρχει ο ελάχιστος χρονικός περιορισμός των 2 ωρών από την εφαρμογή του πριν εφαρμοστεί οποιοδήποτε άλλο τοπικό σκεύασμα, συμπεριλαμβανομένων των αντιηλιακών και των ενυδατικών.

## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η έλευση των JAK αναστολέων στη Δερματολογία παρείχε δυνατότητες σε σοβαρά νοσήματα, όπου

υπήρχε ένδεια θεραπευτικών μέσων. Ο Δερματολόγος καλείται να ενσωματώσει την κατηγορία των JAKi στην καθημερινή πρακτική εξελίσσοντας συγχρόνως την θεραπευτική του προσέγγιση. Η ασφάλεια των ασθενών συνιστά βασική προτεραιότητα και προϋπόθεση για την μακροχρόνια παραμονή στην θεραπεία. Η ορθή πρακτική από το αρχικό στάδιο επιλογής του κατάλληλου υποψήφιου έως την εισαγωγή του φαρμάκου και την παρακολούθησή του είναι το κύριο ζητούμενο στην θεραπεία με τους JAK αναστολείς. Ο μεγαλύτερος όγκος δεδομένων ασφάλειας προέρχεται από τη χρήση των φαρμάκων σε ασθενείς με αυτοάνοσα ρευματικά νοσήματα, αλλά διαρκώς εμπλουτίζονται με στοιχεία που λαμβάνονται από τη δερματολογική εμπειρία. Η εξοικείωση του Δερματολόγου με την παρακολούθηση του ασθενούς υπό αγωγή με βιολογικό παράγοντα συντελεί στην ταχεία αφομοίωση και ευχερή εφαρμογή των πρωτοκόλλων ελέγχου των ασθενών που πρόκειται να λάβουν ή λαμβάνουν JAK αναστολέα.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Pfizer Inc. (2021). CIBINQ SmPC. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/cibinqo> (Accessed: 2<sup>nd</sup> June 2025).
- AbbVie. (2019). RINVOQ SmPC. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/rinvoq> (Accessed: 2<sup>nd</sup> June 2025)
- Eli Lilly (2017). Olumiant SmPC. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/olumiant> (Accessed: 2<sup>nd</sup> June 2025)
- Pfizer Inc. (2023). Litfulo 50mg SmPC. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/litfulo> (Accessed: 2<sup>nd</sup> 2025)
- Leo Pharma A/S (2024) Anzupgo SmPC. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/anzupgo> (Accessed: 2<sup>nd</sup> June 2025)
- Incyte Biosciences (2023). Opzelura 15mg/gr SmPC. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/opzelura> (Accessed: 2<sup>nd</sup> June 2025)
- Bristol-Myers Squibb Pharma (2023) Sotyktu 6mg SmPC. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/sotyktu> (Accessed: 2<sup>nd</sup> June 2025)
- E Gordon, M Hanson, T Bhutani, N Me-sinkovska. Current Evidence on Safety of JAK Inhibitors in Pregnancy and Lactation. *J Am Acad Dermatol*. 2025 May;92(5):1082-1084
- European Medicines Agency/Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC)/ EMA recommends measures to minimise risk of serious side effects with Janus kinase inhibitors for chronic inflammatory disorders (28<sup>th</sup> October 2022). Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-recommends-measures-minimise-risk-serious-side-effects-janus-kinase-inhibitors-chronic-inflammatory-disorders>
- S Ytterberg, D Bhatt, R Mikuls., G Koch, R Fleischmann, J Rivas, R Germino, S Menon, Y Sun, C Wang, A Shapiro., K Kanik, C Connell. Cardiovascular and Cancer Risk with Tofacitinib in Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med*. 2022 Jan 27;386(4):316-326
- C Salinas, A Louder, J Polinski, T Zhang, H Bower, S Phillips, Y Song, E Rashidi, R Bosan, H-C Chang, N Foster, B Gershenson, H Yamanaka, M Kishimoto, Y Tanaka, P Fischer, B Zhu, D Faries, X Mai, BT Doherty, A Grelaud, NH Thurin, J Askling, W Deberdt. Evaluation of VTE, MACE, and Serious Infections Among Patients with RA Treated with Baricitinib Compared to TNFi: A Multi-Database Study of Patients in Routine Care Using Disease Registries and Claims Databases. *Rheumatol Ther* (2023) 10:201–223
- A Wollenberg, JP Thyssen, T Bieber, G Chan, U Kerkmann. A detailed look at the European Medicines Agency’s recommendations for use of Janus kinase inhibitors in patients with atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2023 Oct;37(10):2041-2046
- A Wollenberg, M Kinberger, B Arents, N Aszodi, S Barbarot, T Bieber, HA Brough, P Calzavara-Pinton, S Christen-Zaech, M Deleuran, M Dittmann, N Fosse, K Gáspár, LAA Gerbens4, U Giel-er, G Girolomoni, S Gregoriou, S Holland, CG Mortz, A Nast, U Nygaard, EM Reh binder, J Ring, M Rossi, E Serra-Baldrich, D Simon, ZZ Szalai26, JC Sze pietowski, A Torrello, T Werfel, RN Werner, C Flohr. EuroGuiDerm Guideline on Atopic Eczema. Version 3.0 (EDF, March 2025). Available at: <https://www.guidelines.edf.one/guidelines/atopic-eczema>
- A Nast, PI Spuls, C Dressler, Z Bata-Csörgö, I Bogdanov, H Boonen, EMGJ De Jong, I Garcia-Doval, S Drummond, P Gisondi, D Kaur-Knudsen, P Lampertico, S Mahil, T Mälkönen, V Mallet, JT Maul, S Mburu, L Mercieca, U Mrowietz, A Pennitz, E Remenyik, D Rigopoulos, PG Sator, M Schmitt-Egenolf, M Sikora, K Strömer, O Sundnes, G Van Der Kraaij, N Yawalkar, C Zeyen, C Smith. EuroGuiDerm Guideline on the systemic treatment of Psoriasis vulgaris (EDF,2024). Available at: <https://www.guidelines.edf.one/guidelines/psoriasis-guideline>
- LF van den Gang, K Atash, NP A Zuithoff, I Haeck, CM Boesjes, OI Bacos-Cosma, L Loman, M Kamsteeg, S Stadhouders-Keet, AJ Oosting, AM T van Lynden-van Nes, K Politiek, A Gostynski, L Bernsten-Zandbergen, WA Christoffers, A Flinterman, WR H Touwslager, B Velstra, SM Stewart, FC van Erp, M de Graaf, M-L A Schuttelaar, M S de Bruin-Weller. Infection risk in atopic dermatitis patients treated with biologics and JAK inhibitors: BioDay results. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2025;00:1–13
- SY Tsai, W Phipatanakul, EB Hawryluk, MK Oyoshi, LC Schneider, KS Ma. Comparative safety of oral Janus kinase inhibitors versus dupilumab in patients with atopic dermatitis: a population-based cohort study. *J Allergy Clin Immunol*. 2024;154(5):1195–1203.e3
- A Bao, H-J Su, J Wan. Comparative safety analysis of anti-interleukin-4/interleukin-13 inhibitors and Janus Kinase inhibitors in atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2024 Oct;91(4):768-771
- S Gregoriou, I-A Koumpentziotis, IA Kleidona, M Bakakis, E Hatzidimitriou, T Douvali, A Tsiogka, S Mastrafsi, A Vaiopoulos, A Stratigos. *Arch Dermatol Res* 2025 Feb 12;317(1):387.
- Υπουργείο Υγείας/ Εθνικό Πρόγραμμα Εμβολιασμών Ενηλίκων (2025). Διαθέσιμο στο: <https://www.moh.gov.gr/articles/health/dieythynsh-dhmosias-ygieinhs/emboliasmoi/ethniko-programma-emboliasmwn-epe-enhlikwn/13219-ethniko-programma-emboliasmwn-enhlikwn-2025-xronodiagramma-kai-systaseis>
- Υπουργείο Υγείας/ Εθνικό Πρόγραμμα Εμβολιασμών Παιδιών και Εφήβων (2025). Διαθέσιμο στο: <https://www.moh.gov.gr/articles/health/dieythynsh-dhmosias-ygieinhs/emboliasmoi/ethniko-programma-emboliasmwn-epe-paidiwn-kai-efhbwn/13267-laquo-ethniko-programma-emboliasmwn-paidiwn-kai-efhbwn-2025-xronodiagramma-kai-systaseis-raquo>
- K Winthrop, C Bingham III, W Komocsar, J Bradley, M Issa, R Klar, C Kartman. Evaluation of pneumococcal and tetanus vaccine responses in patients with rheumatoid arthritis receiving baricitinib: results from a long-term extension trial substudy. *Arthritis Res Ther*. 2019 Apr 18;21(1):102.
- C Santos, J Herrero, J Martínez, C Castro, A Robles, R Colindres, E Robles Martin, A Sahagun, J Ruiz de Morales. Immunogenicity to herpes zoster recombinant subunit vaccine in immune-mediated rheumatic patients under treatment with JAK inhibitors. *Rheumatology (Oxford)*. 2025 May 1;64(5):2442-2450.

Συγγραφέας Αλληλογραφίας

**Μαρία Κυριαζοπούλου**

401 Γενικό Στρατιωτικό Νοσοκομείο Αθηνών.  
mckyriazopoulou@gmail.com