

ΑΤΟΠΙΚΗ ΔΕΡΜΑΤΙΤΙΔΑ ΕΝΗΛΙΚΩΝ ΚΑΙ ΗΛΙΚΙΩΜΕΝΩΝ- ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ

ΝΑΚΟΥ ΕΥΑΓΓΕΛΙΑ, MD, MSC

ΥΠΟΨΗΦΙΑ ΔΙΔΑΚΤΩΡ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΧΟΛΗΣ ΕΚΠΑ

ΕΙΔΙΚΕΥΟΜΕΝΗ ΔΕΡΜΑΤΟΛΟΓΙΑΣ-ΑΦΡΟΔΙΣΙΟΛΟΓΙΑΣ, ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ «Α. ΣΥΓΓΡΟΣ»

ΑΤΟΠΙΚΗ ΔΕΡΜΑΤΙΤΙΔΑ

Η ατοπική δερματίτιδα (ΑΔ) αποτελεί μία χρόνια, υποτροπιάζουσα, φλεγμονώδη, έντονα κνησμώνδη δερματοπάθεια, με κληρονομική προδιάθεση για διαταραχή του επιδερμικού φραγμού και του ανοσολογικού συστήματος.

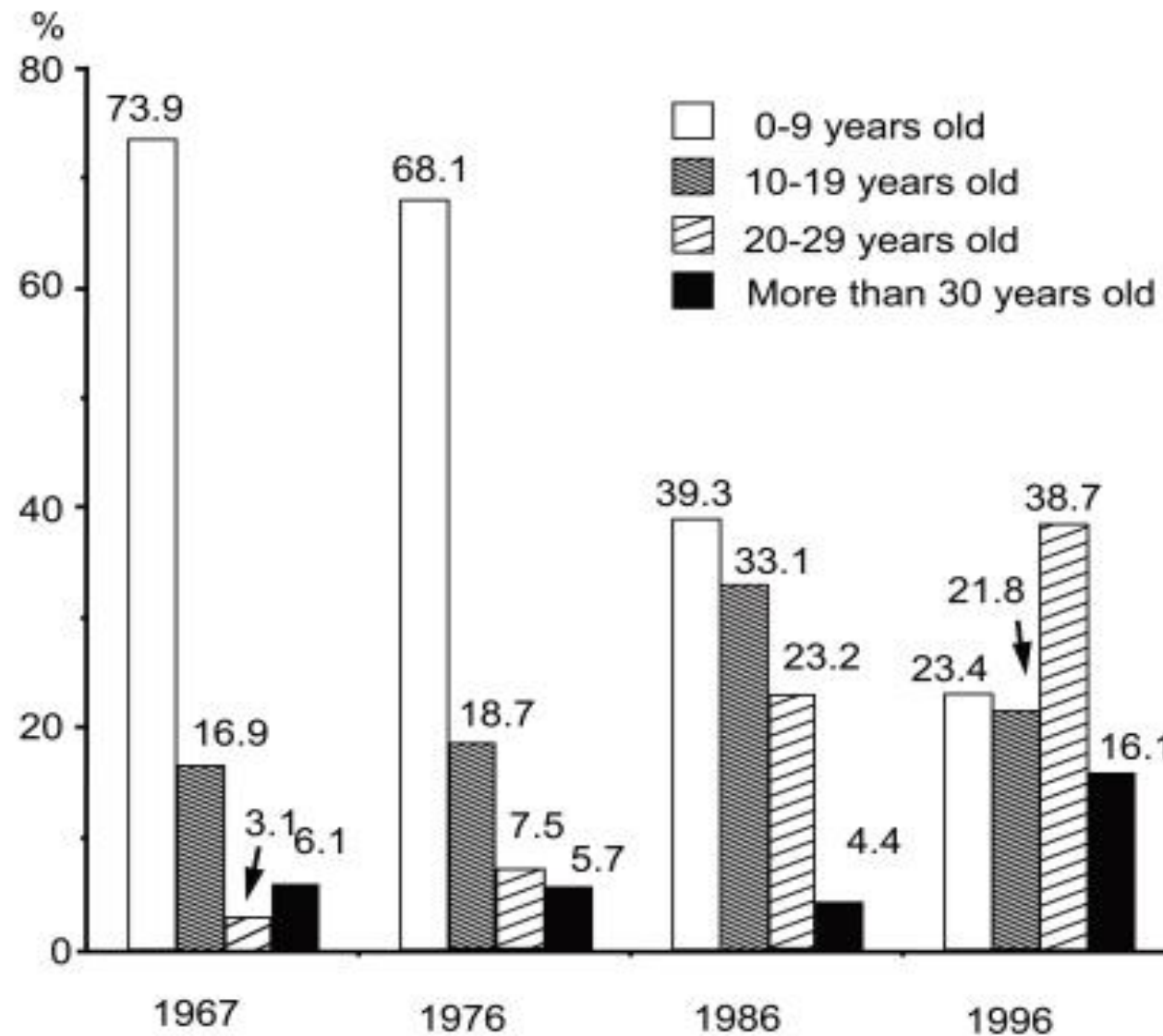
Η ΑΔ αποτελεί τη συχνότερη δερματοπάθεια στα παιδιά, καθώς προσβάλλει περίπου το 10-20% των παιδιών, με την έναρξη των συμπτωμάτων να παρατηρείται στην ηλικία μεταξύ των 3 και 6 μηνών.

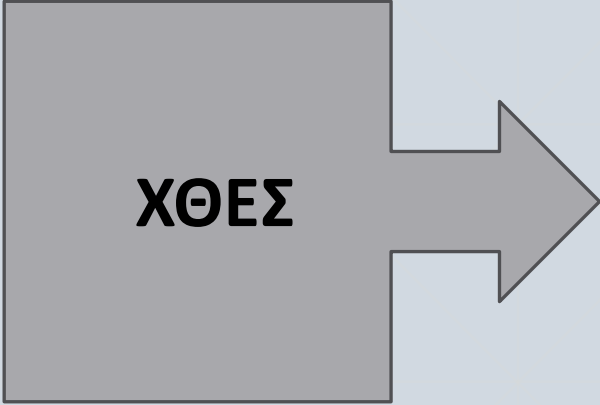
Παρόλο που η ΑΔ της παιδικής ηλικίας υποχωρεί αυθόρμητα μέχρι την ενήλικη ζωή, η νόσος είναι επίμονη στο 10-30% των περιπτώσεων.

Σπανιότερα, η έναρξη της νόσου τοποθετείται χρονικά στην ενήλικη ζωή, περίπου σε ποσοστό 10% των ενηλίκων.

Οι κλινικές εκδηλώσεις της ΑΔ και η βαρύτητά τους καθορίζονται από την αλληλεπίδραση της γενετικής προδιάθεσης και περιβαλλοντικών παραγόντων.

Ηλικιακή κατανομή ΑΔ σε διαφορετικές χρονικές περιόδους

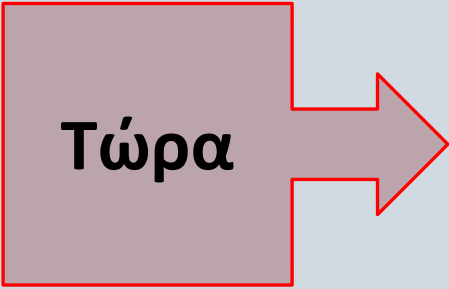




ΧΘΕΣ

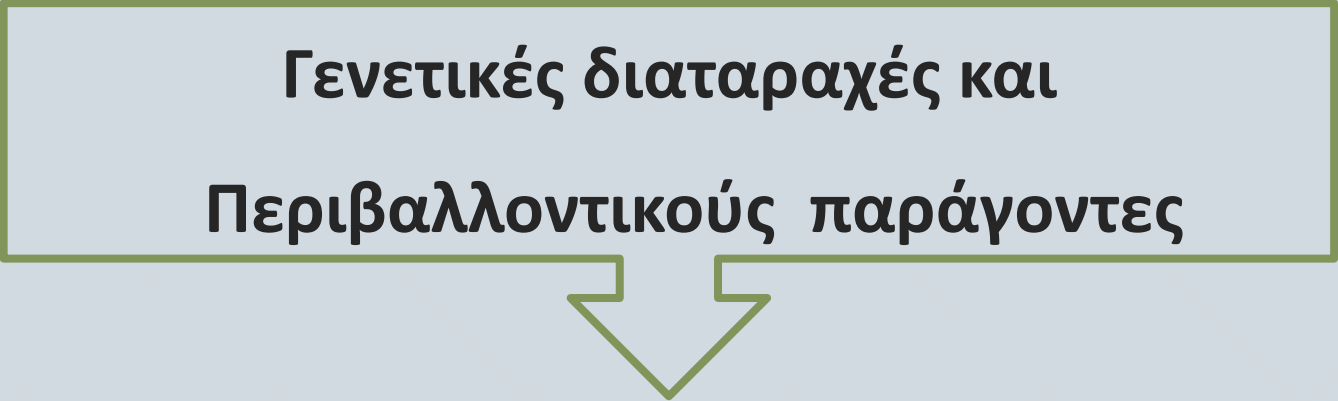
**Πιστεύαμε ότι η αιτία του
εκζέματος ήταν μία
ανοσολογική δυσλειτουργία
σε ευαίσθητα άτομα...**

Τώρα



η αναδυόμενη εικόνα της νόσου παρουσιάζει
μια **σύνθετη δυσλειτουργία** που εμπλέκει:

**Γενετικές διαταραχές και
Περιβαλλοντικούς παράγοντες**



- **Δυσλειτουργία των δερματικών φραγμών**
- **Ανοσολογικές διαταραχές έμφυτης και επίκτητης ανοσίας**

Η αιτιοπαθογένεια της ΑΔ έχει σύνθετο και πολυπαραγοντικό χαρακτήρα.

- Σημαντικό ρόλο στην παθογένεση της νόσου διαδραματίζει η δυσλειτουργία του δερματικού φραγμού και η διαταραγμένη εμφυτη ανοσία και η διαταραγμένη ανοσιακή απόκριση (υπερενεργοποίηση των Th-2).
- Επιγενετικοί παραγόντες διαμορφώνουν το κλινικό υπόστρωμα εκδήλωσης της νόσου
- Εμπλέκονται γενετικοί παράγοντες και συγκεκριμένα **γονίδια** που κωδικοποιούν τη δομή **επιδερμικών ή επιθηλιακών πρωτεϊνών** και **γονίδια** που κωδικοποιούν στοιχεία του **ανοσολογικού** συστήματος.

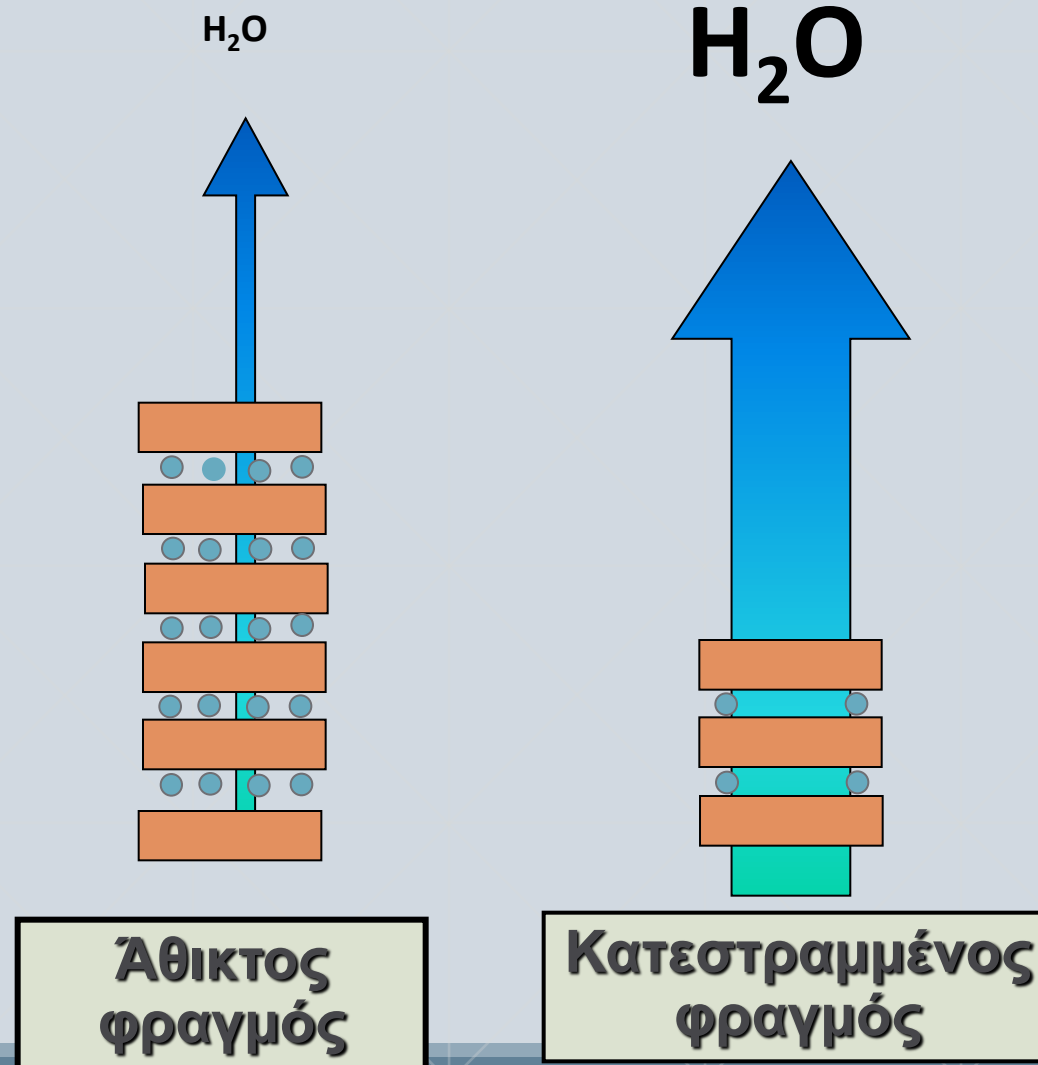
ΑΔ: ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΗ ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΩΝ ΔΙΑΤΑΡΑΧΩΝ ΚΑΙ ΔΙΑΤΑΡΑΧΩΝ ΦΙΛΑΓΓΡΙΝΗΣ- ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΣΤΗΝ ΑΚΕΡΑΙΟΤΗΤΑ ΤΟΥ ΔΕΡΜΑΤΙΚΟΥ ΦΡΑΓΜΟΥ

Τα Th2 λεμφοκύτταρα επάγουν την αύξηση των IL-4, IL-13 και IL-31

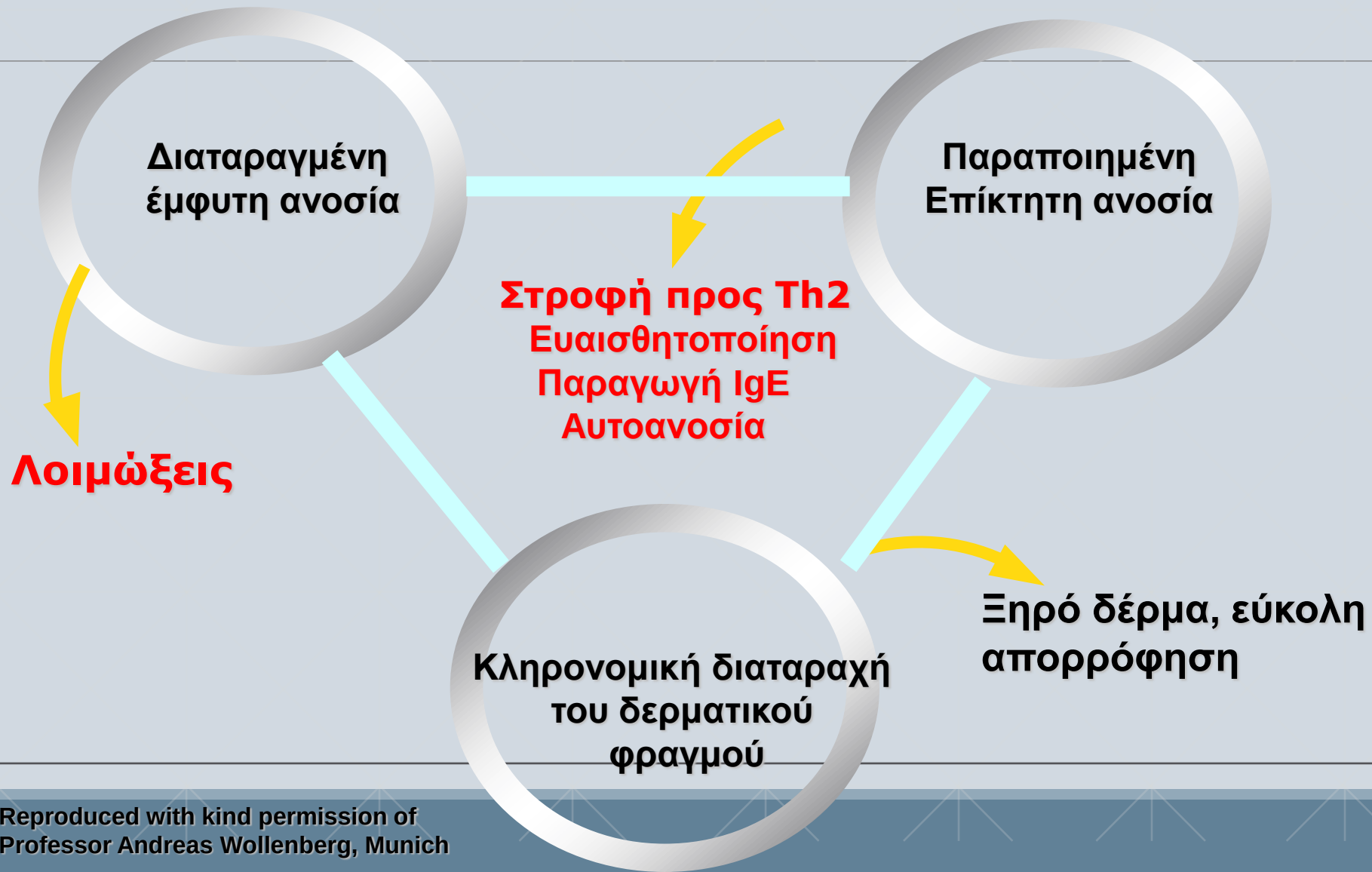
Οι ιντερλευκίνες αυτές μειώνουν την έκφραση της φιλαγγρίνης στην επιδερμίδα ασθενών με ΑΔ

Προσφατες μελέτες δείχνουν ότι και η IL-33 που παράγεται σε αφθονία στο δέρμα ασθενών με ΑΔ έχει την ικανότητα να μειώσει την έκφραση της FLG.

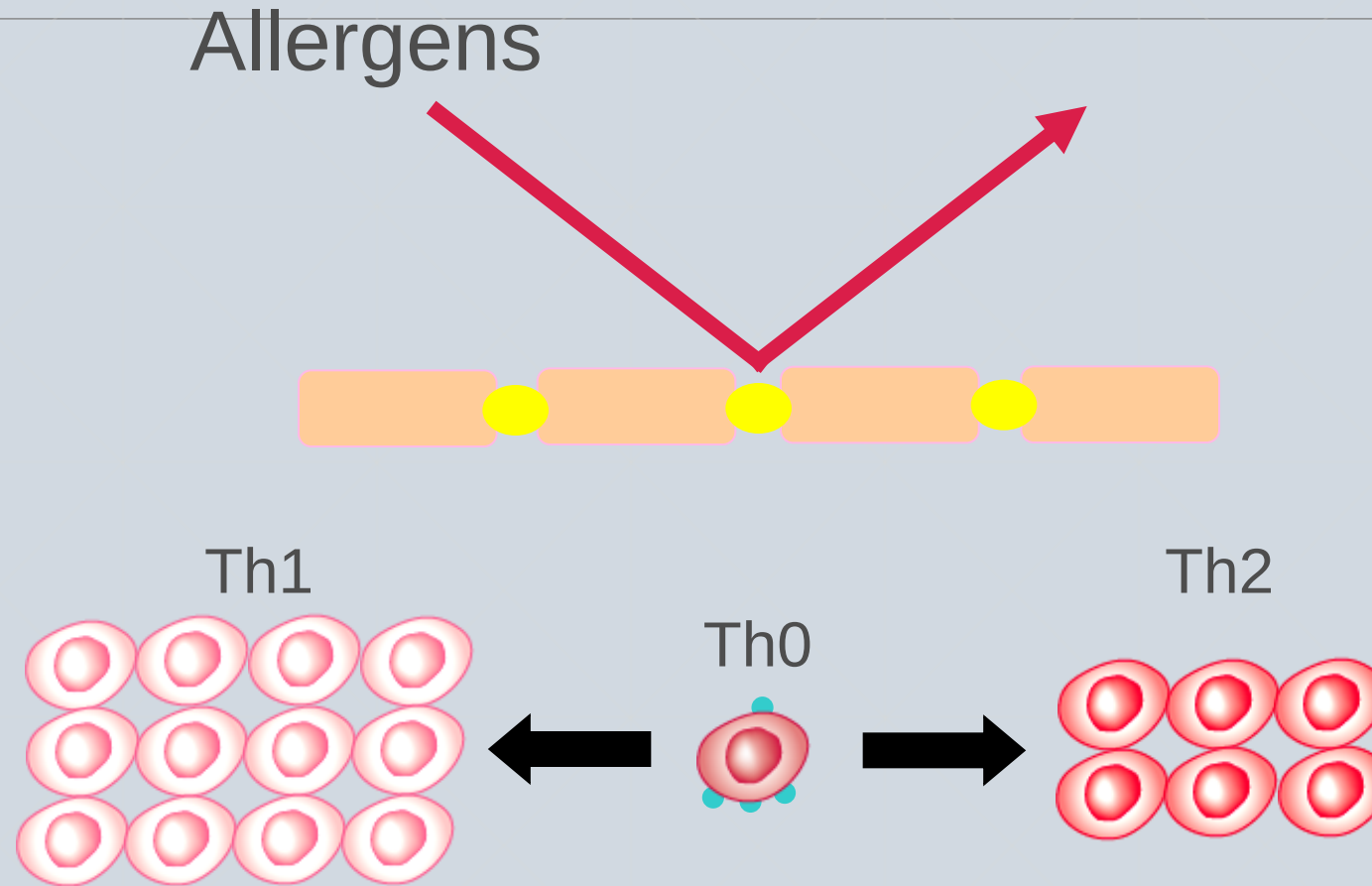
Διαταραχή φραγμού → Αυξημένη
απώλεια νερού (TEWL) → Ξηρότητα



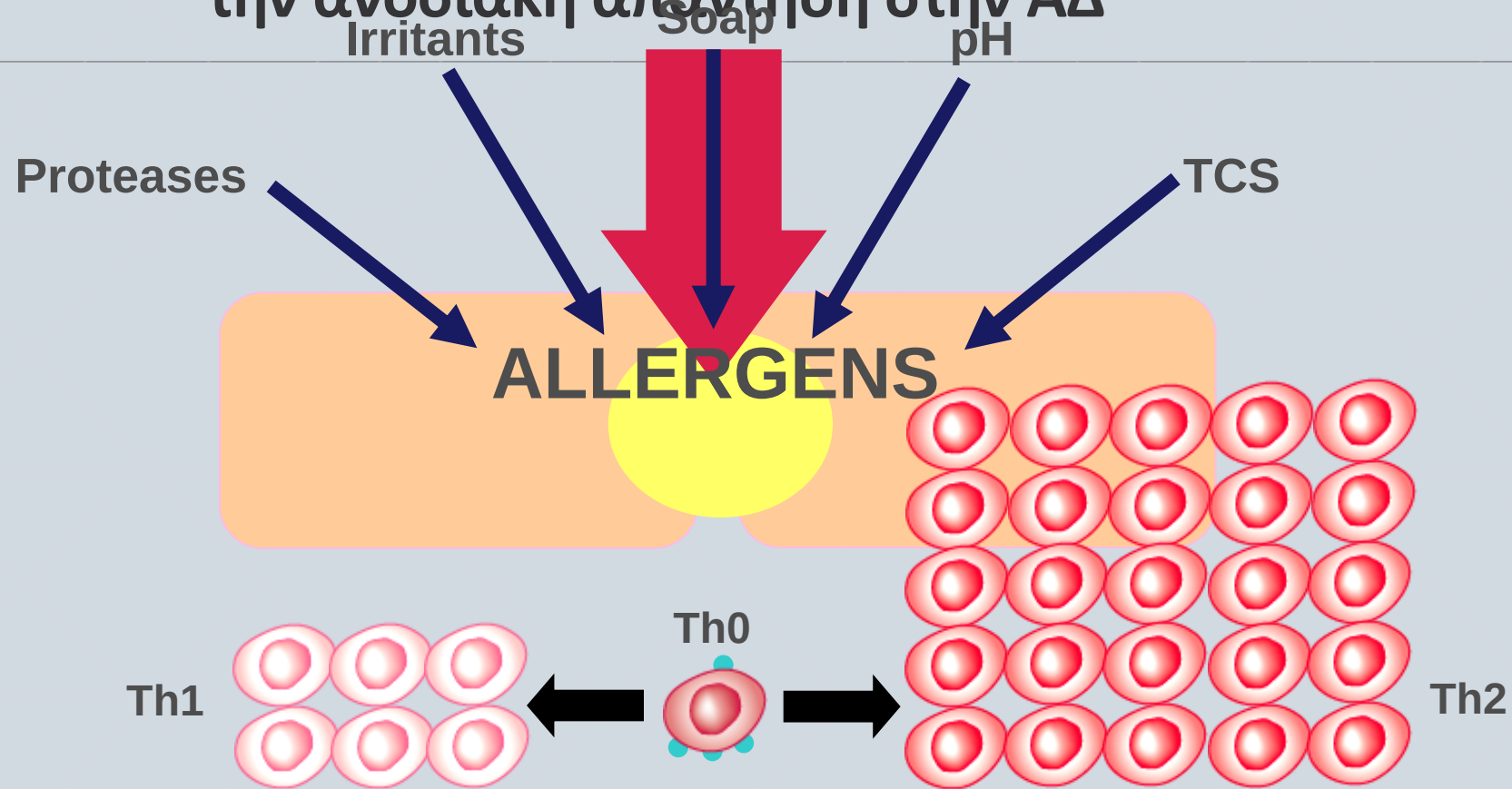
Α.Δ: Ανοσολογική δυσλειτουργία



Στα φυσιολογικά άτομα υπάρχει ισορροπία μεταξύ Th1 και Th2 κυττάρων



Γενετικές και περιβαλλοντικές επιδράσεις τροποποιούν την ανοσιακή απάντηση στην ΑΔ



Χαρακτηριστική στροφή προσβεβλημένου και φυσιολογικού

δέρματος και στην φλεγμονή και υποκλινική φλεγμονή

Διαγνωστικά κριτήρια Κλινική εικόνα



Δεν υπάρχει ένας
«χρυσός κανόνας»
για την διάγνωση της ΑΔ



Δεν υπάρχει ένας «χρυσός κανόνας» για την διάγνωση της ΑΔ

Το 1994, στη *Μ.Βρετανία*, ομάδα εργασία επιφανών *δερματολόγων*, διαμόρφωσε ένα σύνολο των συχνότερων διαγνωστικών, ρεαλιστικών κριτηρίων για την Α.Δ.

- Ιστορικό δερματίτιδας στις καμπτικές επιφάνειες
- Εναρξη νόσου < 2 ετων
- Παρουσία κνησμώδους εξανθήματος
- Προσωπικό ιστορικό άσθματος
- Ιστορικό ξηρού δέρματος
- Ορατό εξάνθημα στις καμπτικές επιφάνειες

Κλινική εικόνα

Βρεφικός- νηπιακός τύπος



Κλινική εικόνα

Νηπιακός-παιδικός τύπος



Κλινική εικόνα

Τύπος ενηλίκων



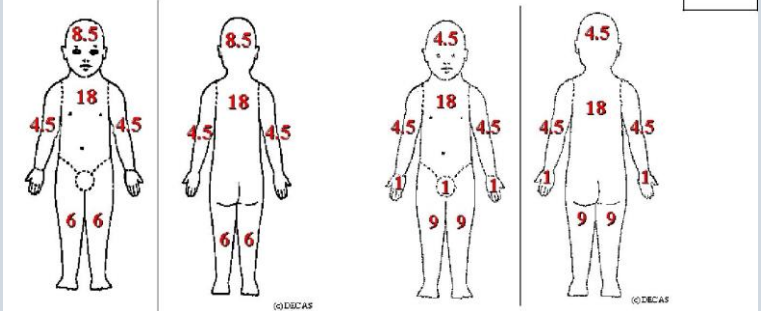
ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΒΑΡΥΤΗΤΑΣ ΑΔ - SCORAD

Severity Scoring of Atopic Dermatitis Index (SCORAD)

A. Extent

Work out a percentage of the BSA involved, is scored out of 100

Score



Use for children under 2 years

For older children and adults

B. Intensity

Criteria	Absent	Mild (1)	Moderate (2)	Severe (3)
Erythema (Redness)	☐	☐	☐	☐
Papulation / Oedema (Swelling)	☐	☐	☐	☐
Oozing / Crusting	☐	☐	☐	☐
Excoriation (Scratched)	☐	☐	☐	☐
Lichenification (leathery)	☐	☐	☐	☐
Dryness (ichthyosis)	☐	☐	☐	☐

Score

C. Subjective symptoms

Scored on a visual analogue scale from 0 – 10 where 0 is no symptoms and 10 is worst symptoms ever had, average for past three nights

Sleep loss 0 10

Irritability 0 10

Score

Total SCORAD score

$A/5 + 7B/2 + C$

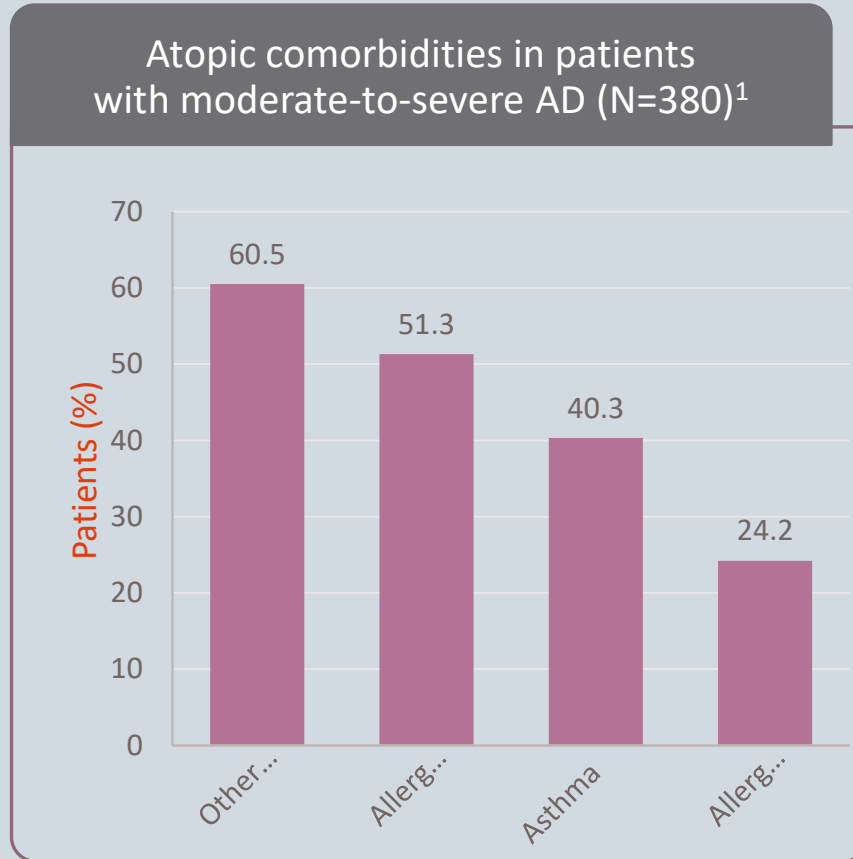
Score out of 103

Total Score

Mild eczema score < 25 Moderate eczema score >25 <50 Severe eczema score >50

Print and send with Referral Form

Η ατοπική δερματίτιδα έχει συστηματικές συσχετίσεις



*Ranges vary by region.

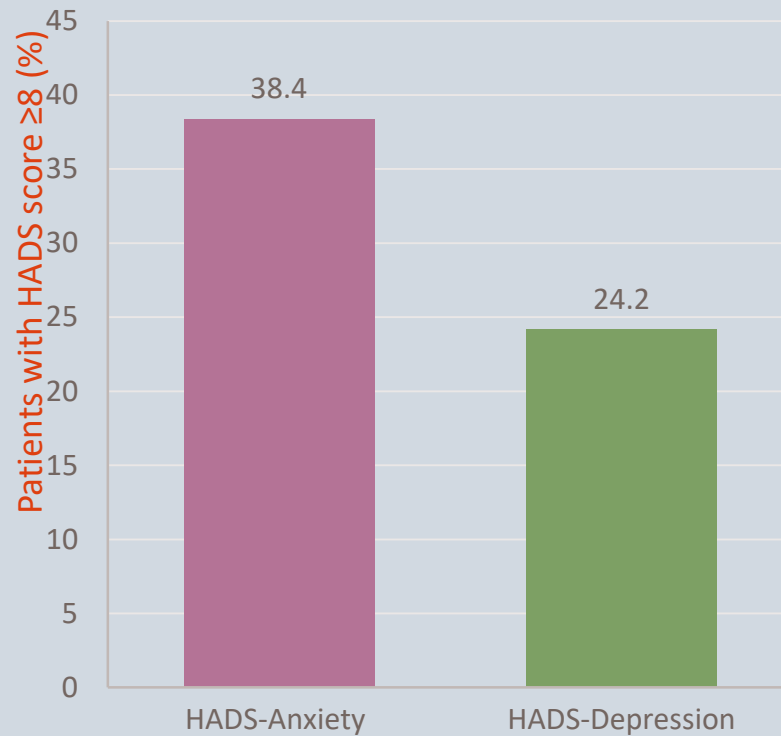
1. Simpson EL *et al.* *J Am Acad Dermatol* 2016;74:491–498. 2. Suh DC *et al.* *J Manag Care Pharm* 2007;13:778–789. 3. Zeppa L *et al.* *Dermatitis* 2011;22:40–46.
4. Langenbruch A *et al.* *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014;28:719–726. 5. Simpson E *et al.* Presented at: European Academy of Dermatology and Venerology; September 28–October 2, 2016; Vienna, Austria. 6. Eckert L *et al.* *J Am Acad Dermatol* 2017;77:274–279 e273. 7. Eckert L *et al.* Presented at: European Academy of Allergy and Clinical Immunology Congress; June 17–21, 2017; Helsinki, Finland.

33% μεγαλύτερο
κίνδυνο για άλλες
ατοπικές
συνοσηρότητες

63–76% των ενηλίκων
με ΑΔ ανεξαρτήτως
βαρύτητας έχουν μια
ακόμη ατοπική νόσο

Ποσοστά ακόμη
υψηλότερα στη
σοβαρή νόσο

Η ΑΔ στους ενήλικες συσχετίζεται με άγχος και κατάθλιψη



38% και 24% των ασθενών με μέτρια/σοβαρή ΑΔ αναφέρουν πιθανή αγχώδη διαταραχή ή κατάθλιψη

1. Simpson EL *et al.* *J Am Acad Dermatol* 2016;74:491–498. 2. Bjelland I *et al.* *J Psychosom Res* 2002;52:69–77. 3. Guttman-Yassky E *et al.* Presented at: European Academy of Dermatology and Venereology Congress; September 28–October 2, 2016; Vienna, Austria. Poster P0303. 4. Eckert L *et al.* Presented at: American Academy of Dermatology Annual Meeting; March 4–8, 2016; Washington, DC, USA. Poster 2814. 5. Eckert L *et al.* Presented at: European Academy of Dermatology and Venereology Congress; June 17–21, 2017; Helsinki, Finland. Oral presentation. 6. Eckert L *et al.* *J Am Acad Dermatol* 2017;77:274–279 e273.

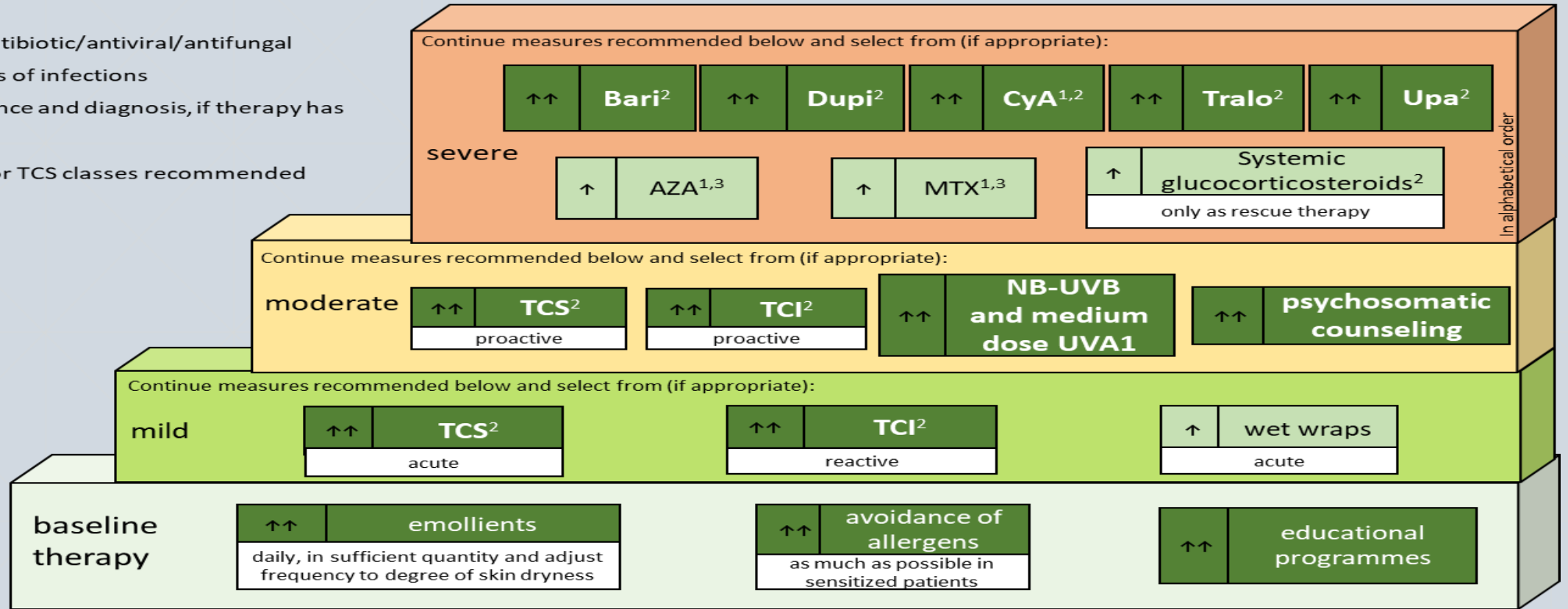
Θεραπευτική αντιμετώπιση της Ατοπικής Δερματίτιδας



EuroGuiDerm Guideline on Atopic Eczema

Stepped-care plan for adults with atopic eczema

- Add antiseptic/antibiotic/antiviral/antifungal treatment in cases of infections
- Consider compliance and diagnosis, if therapy has insufficient effect
- Refer to table 3 for TCS classes recommended



¹refer to guideline text for restrictions, ²licensed indication, ³ off-label treatment

↑↑ (dark green) strong recommendation for the use of an intervention / ↑ (light green) weak recommendation for the use of an intervention

For definitions of disease severity, acute, reactive, proactive see section ‚VII‘ and section ‚introduction to systemic treatment‘ of the EuroGuiDerm Atopic Eczema Guideline

AZA=azathioprine; Bari=baricitinib; CyA=ciclosporin; Dupi=dupilumab; MTX=methotrexate; TCI=topical calcineurin inhibitors; TCS= topical corticosteroids; Tralo=tralokinumab; Upa=upadacitinib; UVA1=ultraviolet A1; NB-UVB=narrow-band ultraviolet B



***«Η Ατοπική δερματίτις
είναι μία χρόνια κατάσταση.***

***Η θεραπεία πρέπει σχεδιάζεται
με μακροχρόνια προοπτική»***

*European Task Force on Atopic Dermatitis,
position paper on diagnosis and treatment
of atopic dermatitis*

1ο ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟ

Άντρας 76 ετών

Έναρξη νοσήματος: 3 μηνών

I.A: (-)

Προηγούμενες θεραπείες:

Τοπικά κορτικοστεροειδή

Τοπικοί αναστολείς καλσινευρίνης

Αντιισταμινικά

Συστηματικά κορτικοστεροειδή

Αδυναμία λήψης κυκλοσπορίνης λόγω ΑΥ

Κλινική εικόνα



ANTIKEIMENIKA KRITHPIA BAPYTHTAS NOΣOY

SCORAD (SCORing Atopic Dermatitis): 62

BSA (Body Surface Area): 34%

EASI (Eczema Area and Severity Index): 31

Pruritus NRS (Numerical Rating Scale): 10

DLQI (Dermatology Life Quality Index): 21

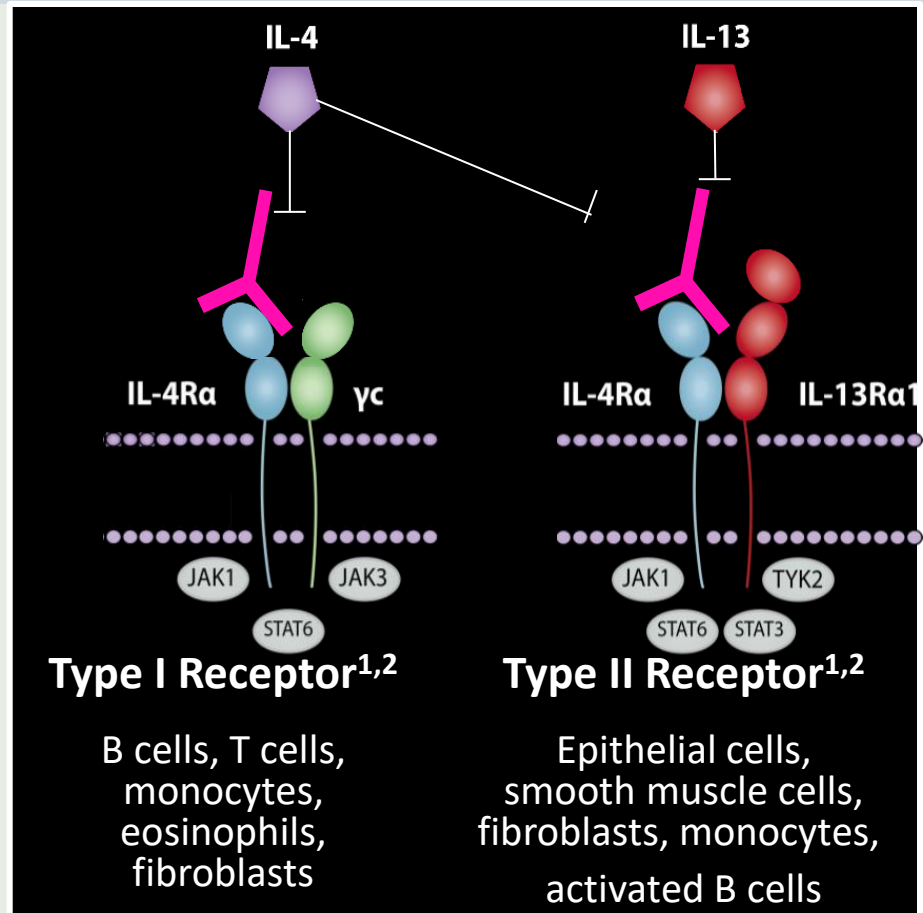
VIGA (Validated Investigator Global Assessment): 4



Θεραπεία

Dupilumab 600mg δόση
εφόδου και έπειτα 300mg
κάθε 14 ημέρες

DUPILUMAB



Το dupilumab είναι ένα πλήρως ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι του υποδοχέα άλφα της ιντερλευκίνης (IL)-4 που αναστέλλει τη σηματοδότηση μέσω των IL-4/IL-13

Ένδειξη, δόση και χορήγηση του dupilumab

ΕΝΔΕΙΞΗ

- Θεραπεία της μέτριας/σοβαρής ατοπικής δερματίτιδας από 6 ετών και άνω σε ασθενείς που η νόσος δεν ελέγχεται με τοπικούς παράγοντες ή όταν αυτοί αντενδείκνυνται

ΔΟΣΗ ΚΑΙ ΧΟΡΗΓΗΣΗ

- Δόση εφόδου: 600 mg (δύο υποδόριες ενέσεις των 300 mg σε διαφορετικά σημεία στο μηρό ή την κοιλιακή χώρα)
- Δόση συντήρησης: 300 mg κάθε 2^η εβδομάδα

Ασφάλεια

Adverse reaction, n (%)	Dupilumab monotherapy (pooled analysis of SOLO-1, SOLO-2, and Phase 2b dose-ranging study)		Dupilumab + TCS (analysis of CHRONOS study)	
	Placebo n=517	300 mg Q2W n=529	Placebo n=315	300 mg Q2W n=110
Injection site reactions ^a	28 (5)	51 (10)	18 (6)	11 (10)
Conjunctivitis^b	12 (2)	51 (10)	15 (5)	10 (9)
Blepharitis	1 (<1)	2 (<1)	2 (1)	5 (5)
Oral herpes	8 (2)	20 (4)	5 (2)	3 (3)
Keratitis ^c	0	1 (<1)	0	4 (4)
Eye pruritus	1 (<1)	3 (1)	2 (1)	2 (2)
Other herpes simplex virus infection ^d	6 (1)	10 (2)	1 (<1)	1 (1)
Dry eye	0	1 (<1)	1 (<1)	2 (2)

^aIncidence ≥1% in the dupilumab 300 mg Q2W monotherapy or dupilumab 300 mg Q2W + TCS group, all at a higher rate than in their respective comparator groups; ^bConjunctivitis cluster includes conjunctivitis, allergic conjunctivitis, bacterial conjunctivitis, viral conjunctivitis, giant papillary conjunctivitis, eye irritation, and eye inflammation; ^cKeratitis cluster includes keratitis, ulcerative keratitis, allergic keratitis, atopic keratoconjunctivitis, and ophthalmic herpes simplex; ^dOther herpes simplex virus infection cluster includes herpes simplex, genital herpes, herpes simplex otitis externa, and herpes virus infection, but excludes eczema herpeticum

Dupixent®. Highlights of prescribing information. April 2018. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/761055s003lbl.pdf (accessed October 22, 2018)

ΚΟΡΤΙΚΟΣΤΕΡΟΕΙΔΗ VS DUPILUMAB

ΠΡΙΝ ΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ



ΜΕΤΑ DUPILUMAB



ΚΟΡΤΙΚΟΣΤΕΡΟΕΙΔΗ VS DUPILUMAB

ΠΡΙΝ ΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ



ΜΕΤΑ DUPILUMAB



ΚΟΡΤΙΚΟΣΤΕΡΟΕΙΔΗ VS DUPILUMAB

ΠΡΙΝ ΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ



ΜΕΤΑ DUPILUMAB



ΚΟΡΤΙΚΟΣΤΕΡΟΕΙΔΗ VS DUPILUMAB

Πρίν τη θεραπεία



Μετά Dupilumab



Μετά Dupilumab



ΚΟΡΤΙΚΟΣΤΕΡΟΕΙΔΗ VS DUPILUMAB

ΠΡΙΝ ΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ



ΜΕΤΑ DUPILUMAB



2ο ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟ:

- Άντρας 40 ετών
- Έναρξη νοσήματος: 35 ετών
- Ι.Α: Αλλεργική ρινίτιδα
- Προηγούμενες θεραπείες:
 - ✓ Τοπικά κορτικοστεροειδή
 - ✓ Τοπικοί αναστολείς καλσινευρίνης
 - ✓ Αντιισταμινικά
 - ✓ Συστηματικά κορτικοστεροειδή (>10 κύκλους θεραπείας)
- Τρέχουσα θεραπεία : Κυκλοσπορίνη 400mg (5mg/kg ΒΣ) από έτους

Συστηματική θεραπεία Κυκλοσπορίνη

- Αποτελεί το “**Gold standard**” για τις σοβαρές μορφές ΑΔ.
- Αποτελεσματικότητα ίδια σε ενήλικες/παιδιά
- Ανοχή καλύτερη στα παιδιά
- Γρήγορη ανταπόκριση
- Δοσολογία **3-5mg/Kg/ημέρα**

Ανεπιθύμητες ενέργειες

(διαταραχή νεφρικής λειτουργίας, υπέρταση, καταβολή, υπεχοληστεριναιμία, υπερτρίχωση, τρόμος και στα παιδιά επιπλέον αραίωση οστών)

Κλινική εικόνα



ANTIKEIMENIKA KRITHPIA BAPYTHTAS NOSΟΥ

SCORAD (SCORing Atopic Dermatitis): 68

BSA (Body Surface Area): 42%

EASI (Eczema Area and Severity Index): 38

Pruritus NRS (Numerical Rating Scale): 10

DLQI (Dermatology Life Quality Index): 21

VIGA (Validated Investigator Global Assessment): 4



Θεραπεία

Dupilumab 600mg δόση
εφόδου και έπειτα 300mg
κάθε 14 ημέρες

Μετά Dupilumab



Μετά Dupilumab



ΑΝΤΙΚΕΙΜΕΝΙΚΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΒΑΡΥΤΗΤΑΣ ΝΟΣΟΥ

SCORAD (SCORing Atopic Dermatitis): Από 68 σε 46

BSA (Body Surface Area): Από 42% σε 36%

EASI (Eczema Area and Severity Index): Από 38 σε 24,2

Pruritus NRS (Numerical Rating Scale): Από 10 σε 8

DLQI (Dermatology Life Quality Index): 21

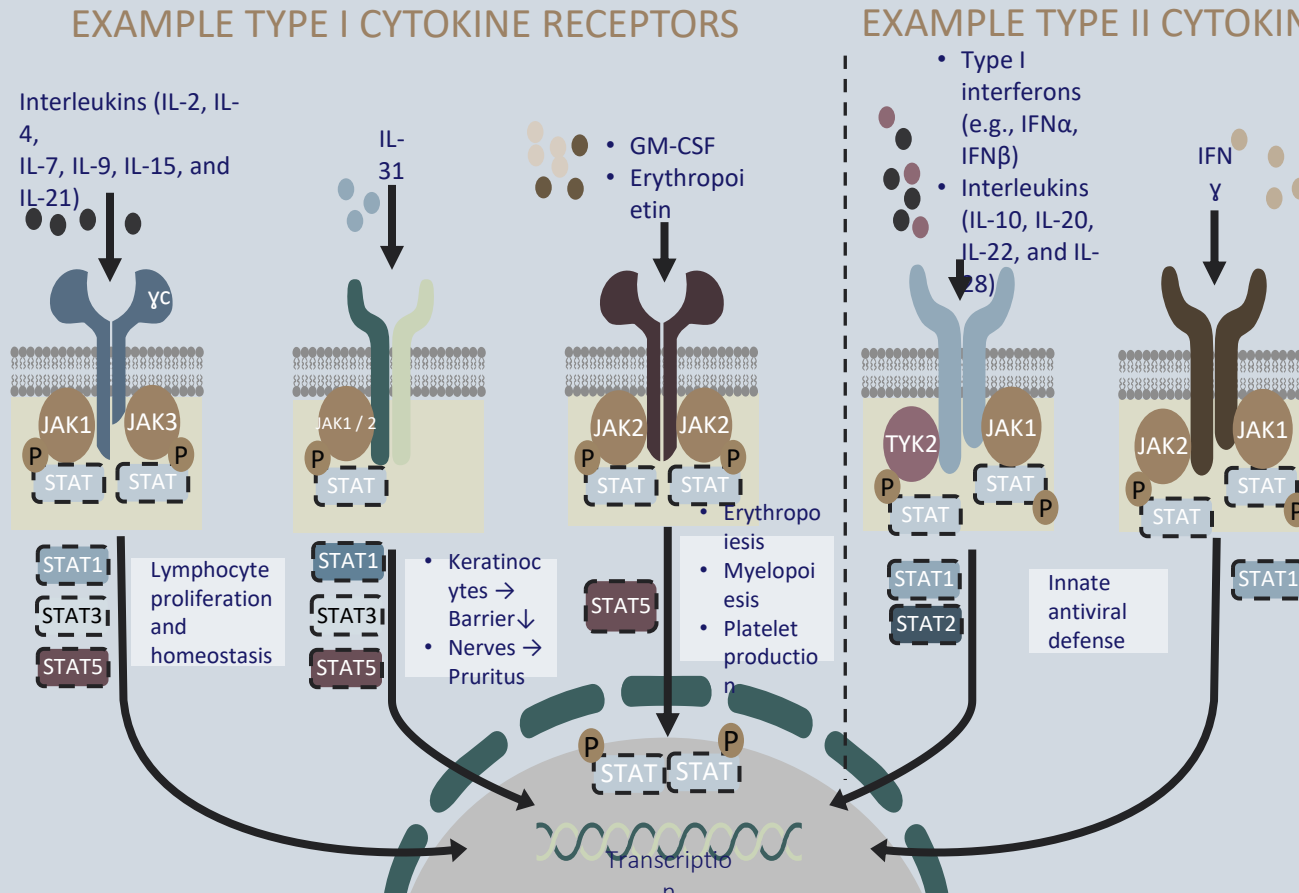
VIGA (Validated Investigator Global Assessment): 4



Νέα Θεραπεία

Tab Baricitinib 4mg 1x1
ημερησίως

Από του στόματος και τοπικοί JAK inhibitors



Οι JAK αναστολείς αναστέλλουν το JAK-STAT (signal transducer and activators of transcription proteins) μονοπάτι αναστέλλοντας τη φωσφορυλίωση των STATs και μειώνοντας την επαγωγή των προ-φλεγμονωδών κυτταροκινών^{2,3}

Ασφάλεια JAK αναστολέων

Ακμή

Λοιμώξεις ανωτέρου αναπνευστικού

Κεφαλαλγία

Αύξηση CRK

Έξαρση της ατοπικής
δερματίτιδας/Εμφάνιση σε μη
προυπάρχοντα σημεία

Dupilumab vs Baricitinib

Πρίν τη θεραπεία



Μετά Dupixent



Μετά Baricitinib



Dupilumab vs Baricitinib

Πρίν τη θεραπεία



Μετά Dupixent



Μετά Baricitinib



Baricitinib

ΠΡΙΝ ΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ



ΜΕΤΆ BARICITINIB



Baricitinib

Πρίν τη θεραπεία



Μετά Baricitinib



Μετά Baricitinib



ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η ΑΔ ως νόσος με πολυπαραγοντικό αιτιολογικό μηχανισμό και χρόνιο χαρακτήρα

Απαιτεί σύνθετη και ασφαλή θεραπευτική στρατηγική

Η ανάπτυξη νεότερων στοχευμένων θεραπειών έναντι των διαφορετικών παθογενετικών μηχανισμών,

δύνανται να δώσουν στο άμεσο μέλλον αποτελεσματικότερη και εξατομικευμένη θεραπευτική προσέγγιση.

Σας ευχαριστώ