



# Τι γνωρίζουμε για την Ατοπική δερματίτιδα...

Παντελής Παναγάκης

Δερματολόγος Αφροδισιολόγος

Διευθυντής ΕΣΥ

Νοσοκομείο «Ανδρέας Συγγρός»

# Οι δερματίτιδες είναι η πιο συχνή δερματική πάθηση

Η δερματίτιδα ευθύνεται για τη μεγαλύτερη επιβάρυνση σε σύγκριση με τις υπόλοιπες δερματικές παθήσεις παγκοσμίως<sup>3</sup>

Έως 17%

ο επιπολασμός 1-έτους σε **ενήλικες**<sup>1</sup>



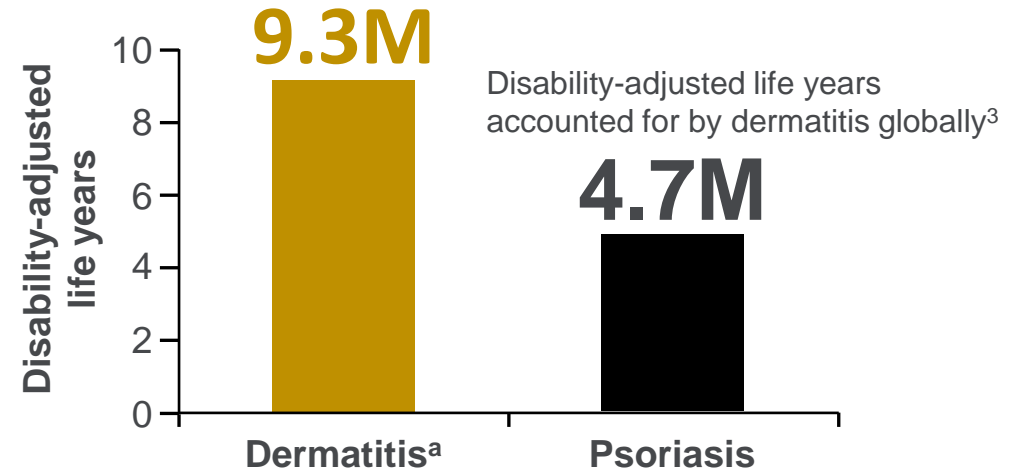
Έως 23%

ο επιπολασμός 1-έτους σε **παιδιά**<sup>1</sup>



**2-3x**

Αύξηση στην επίπτωση από τη δεκαετία 1980<sup>2,4</sup>



**9.3** χρόνια ζωής με αναπηρία που οφείλεται σε δερματίτιδα<sup>a,3</sup>

<sup>a</sup>Including atopic, seborrheic, and contact dermatitis<sup>3</sup>

M, million; AD, ατοπική δερματίτιδα

1. Bylund S, et al. Acta Derm Venereol 2020;100:adv00160; 2. Bieber T. Ann Dermatol 2010;22:125-37;

3. Karimkhani C, et al. JAMA Dermatol 2017;153:406-12; 4. Nutten S. Ann Nutr Metab 2015;66(Suppl. 1):8-16

# Ταξινόμηση δερματίτιδων

## Ενδογενείς

- Ατοπική δερματίτιδα
- Σμηγματορροϊκή
- Δυσιδρωσικό έκζεμα
- Νομισματοειδές έκζεμα
- Οζώδης κνήφη  
(νευροδερματίτιδα)

## Εξωγενείς

- Δερματίτις εξ επαφής:
  - Αλλεργική
  - Ερεθιστική

*Ο όρος έκζεμα είναι συνώνυμος της δερματίτιδας υποδηλώνοντας την οξεία φάση του νοσήματος που το δέρμα «ζέει» λόγω της φλεγμονής*

# Ατοπική Δερματίτιδα

Αποτελεί μία χρόνια, υποτροπιάζουσα, φλεγμονώδη, έντονα κνησμώδη δερματοπάθεια, με κληρονομούμενο γενετικό υπόβαθρο για διαταραχή του:



επιδερμικού φραγμού

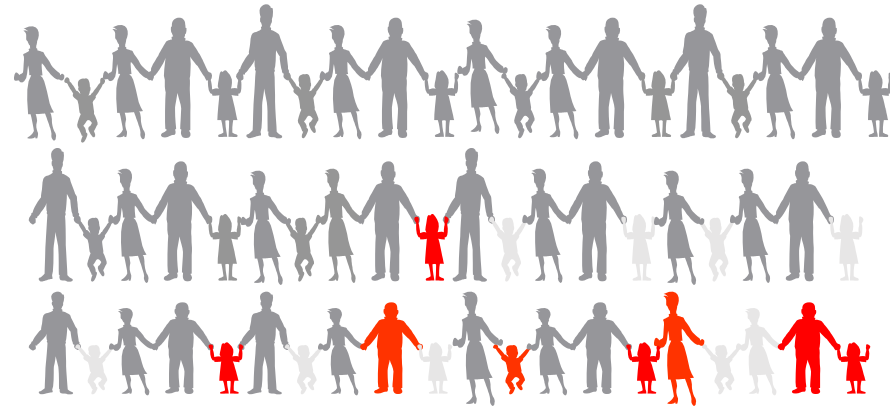


ανοσολογικού συστήματος



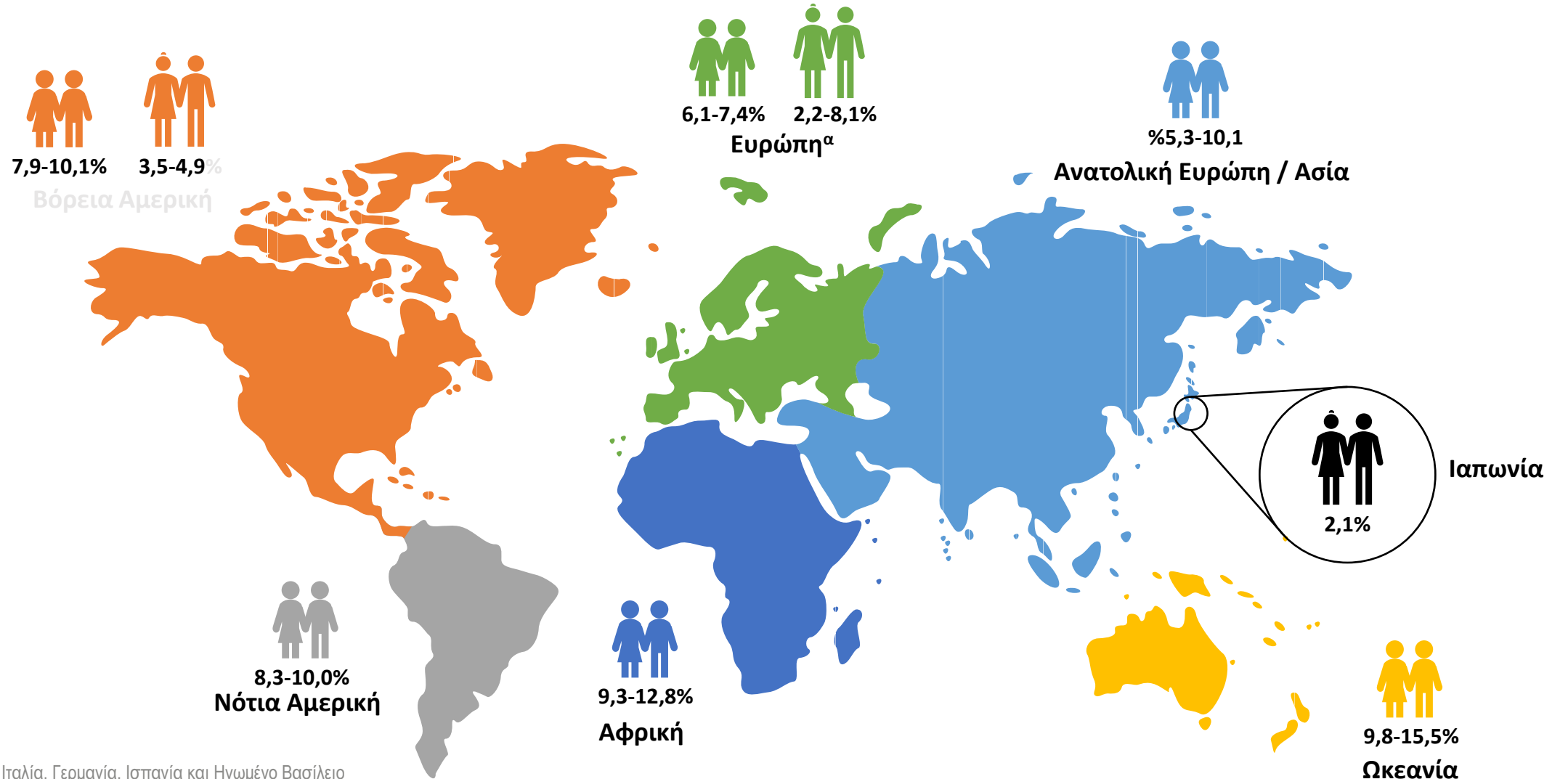
# Επιπολασμός Ατοπικής δερματίτιδας

- Είναι η συχνότερη δερματοπάθεια στα παιδιά **(10 - 26%)<sup>2</sup>** συγκριτικά με τους ενήλικες **(2–10%)<sup>3</sup>**
- 14–24% του γενικού πλυθησμού



1. Cork MJ, *et al.* *Dermatology Update*. Montreal, Canada; 6–7 Nov 2003.
2. SAAC Steering Committee. *Lancet* 1998; 351:1225–1232.
3. Bieber T. *N Engl J Med* 2008; 358:1483–1494.

# Επιπολασμός ΑΔ παιδικής ηλικίας και ενήλικης ζωής ανά γεωγραφική περιοχή



<sup>α</sup>Μόνο Γαλλία, Ιταλία, Γερμανία, Ισπανία και Ηνωμένο Βασίλειο

ΑΔ = ατοπική δερματίτιδα

1. Mallol J et al. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2013;41:73-85; 2. Barbarot S et al. *Allergy* 2018;73(6):1284-93

Garyfallia STEFANO<sup>1</sup>  
Stamatis GREGORIOU<sup>2</sup>  
Stathis KONTODIMAS<sup>3</sup>  
Kostas SFAELOS<sup>3</sup>  
Efstratios VAKIRLIS<sup>4</sup>  
Georgia KOURLABA<sup>5</sup>

<sup>1</sup> ECONCARE LP, Athens, Greece

<sup>2</sup> Faculty of Medicine, Andreas Sygros Hospital, National and Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece

<sup>3</sup> LEO Pharma Hellas, Athens, Greece

<sup>4</sup> First Department of Dermatology and Venereology, School of Medicine, Aristotle University, 124 Delfon str, 54643, Thessaloniki, Greece

<sup>5</sup> Department of Nursing, University of Peloponnese, Greece

**Reprints:** Georgia Kourlaba  
<g.kourlaba@uop.gr>

## Prevalence of adult self-reported atopic dermatitis in Greece: results from a nationwide survey

*Background:* Atopic dermatitis (AD) is a common chronic inflammatory skin disorder. In Greece, there is a lack of data on AD epidemiology. *Objectives:* The objective of the present study was to estimate the self-reported prevalence of AD and the prevalence of moderate/severe AD in the adult population in Greece. *Materials & Methods:* A nationwide cross-sectional survey with a structured questionnaire was conducted, between June 17<sup>th</sup>, 2021 and July 12<sup>th</sup>, 2021, using Computer Assisted Telephone Interviewing (CATI) and Computer Assisted web Interviewing (CAWI) data collection methods. Several different self-reported AD definitions, as extracted from the literature, were used. Self-reported moderate/severe atopic dermatitis was estimated using the Patient Oriented Eczema Measure (POEM). *Results:* More than 30,500 persons were invited to participate; among them, 3,001 were recruited for the survey. The 12-month self-reported AD prevalence in Greece ranged from 1.7% to 6.4%, while lifetime prevalence reached 11.4%. At least half of the responders who identified with AD during the last 12 months had moderate to very severe eczema. The multivariate analysis confirmed that age, atopy-related comorbidities (asthma, allergies, and rhinitis), a family history of AD, rhinitis, and asthma were factors that are independently associated with AD, irrespective of the definition used. *Conclusion:* The 12-month and lifetime prevalence of AD in adults in Greece ranges from 1.7% to 6.4% and 3.7% to 11.4%, respectively. At least half of the adults with AD suffer from moderate-to-severe disease. Our study is a first step in understanding AD epidemiology in Greece and may provide useful insights for healthcare decision makers.

# Επιδημιολογία της ΑΔ στην Ελλάδα

- Στην Ελλάδα απουσιάζουν βιβλιογραφικά δεδομένα για τον επιπολασμό της νόσου καθώς και επίσημο εθνικό μητρώο ασθενών που νοσούν από ΑΔ.<sup>1,2</sup>
- Συμφωνα με τη συγχρονική τηλεφωνική/ηλεκτρονική έρευνα<sup>3</sup> που πραγματοποιήθηκε στο γενικό **ενήλικο** πληθυσμό (ηλικίας 18 και άνω) στην Ελλάδα **ο εκτιμώμενος επιπολασμός ΑΔ εκτιμάται να είναι 1,7% (95% CI: 1,3- 2,2).**

Τα κριτήρια που χρησιμοποιήθηκαν για τον προσδιορισμό της νόσου ήταν η αυτοαναφερόμενη διάγνωση από ιατρό σε συνδυασμο με τα κριτήρια UK WP.

- Περίπου **50%** των ενήλικων ασθενών πάσχουν από **μέτρια-σοβαρή ΑΔ.**

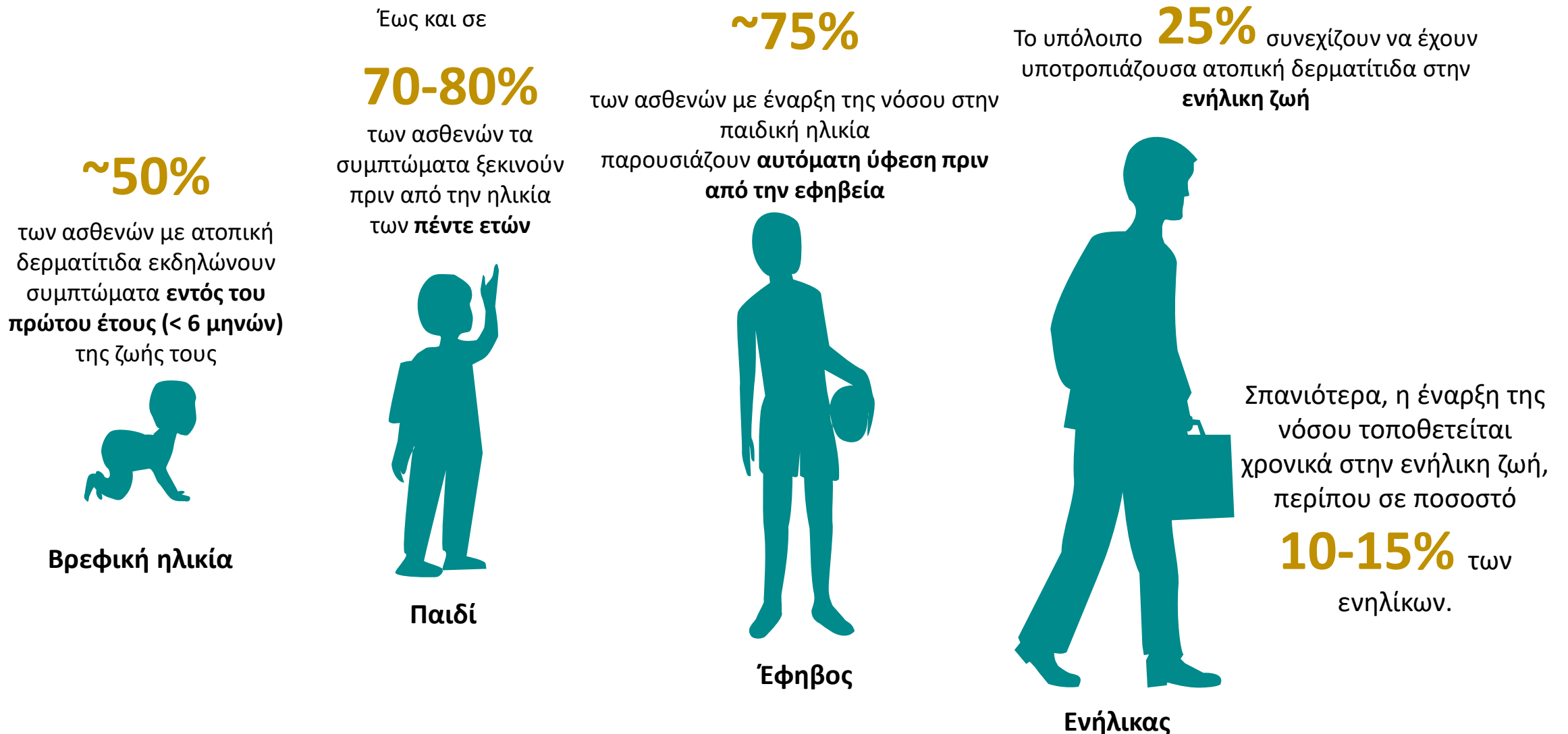
<sup>1</sup> Abuabara K, Yu AM, Okhovat J-P, Allen IE, Langan SM. The prevalence of atopic dermatitis beyond childhood: A systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. Allergy [Internet]. 2018 Mar;73(3):696–704. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/all.13320>

<sup>2</sup> Bylund S, Von Kobyletzki LB, Svalstedt M, Svensson Å. Prevalence and incidence of atopic dermatitis: A systematic review. Acta Derm Venereol. 2020;100(100-year theme Atopic dermatitis):320–9.

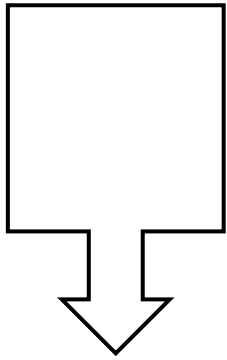
<sup>3</sup> Greek Prevalence data provided by Data on File (2021).LEO-pharm & ECONCARE



# Φυσική πορεία της ατοπικής δερματίτιδας



# Παθογένεια Ατοπικής δερματίτιδας



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



### Διαταραχές της έμφυτης και επίκτητης ανοσίας

- ↓ μικροβιώματος
- ↓ αντιμικροβιακών πεπτιδίων (χημικός φραγμός)
- Δια/χη ανοσιακής απόκρισης με στροφή προς Th2 απάντηση

**Διαταραχή του ανοσοποιητικού συστήματος**

**Δυσλειτουργία του δερματικού φραγμού**

### Μειωμένη έκφραση :

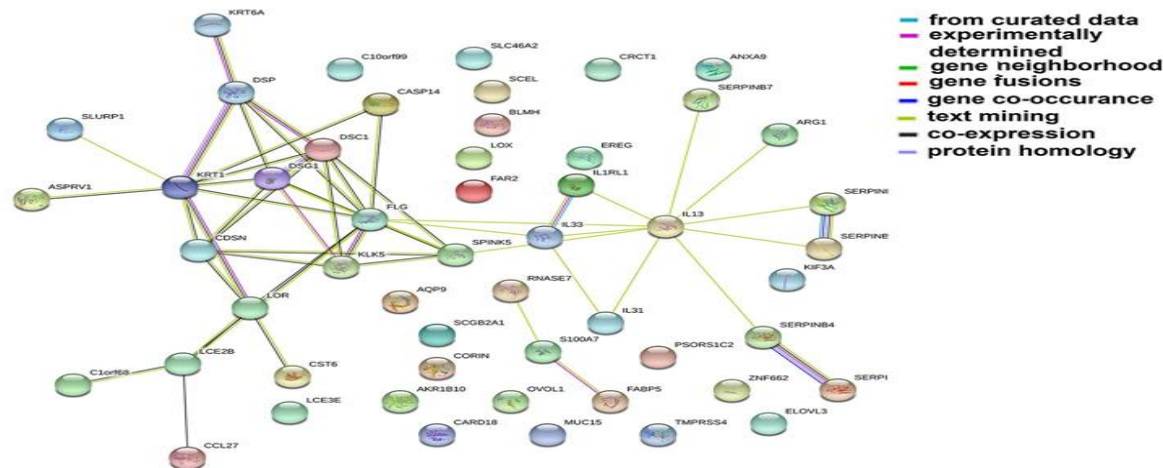
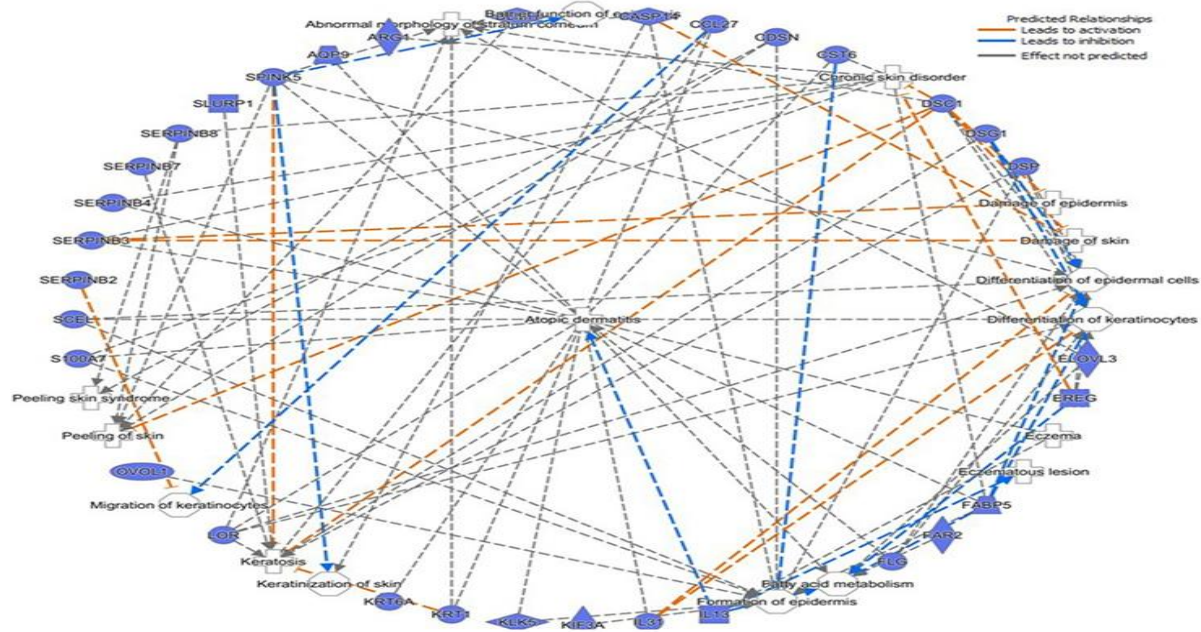
- Πρωτεϊνών δερματικού φραγμού
- Μειωμένα κεραμίδια, λιπίδια

Σε μεγάλο βαθμό **κληρονομική νόσος**, με απορρύθμιση της έκφρασης των γονιδίων που επηρεάζουν τη δομή του δέρματος, της δράσης των κυτταροκινών και των ανοσοκυττάρων που σχετίζονται με την ΑΔ<sup>1-3</sup>

**ΓΕΝΕΤΙΚΗ**

**Περιβαλλοντικοί παράγοντες**

**Περιβαλλοντικοί παράγοντες**, όπως η χαμηλή UV ακτινοβολία, το ξηρό κλίμα, τα αλλεργιογόνα, το αστικό περιβάλλον, καθώς και **αλλαγές στο μικροβίωμα**, μπορούν να επιδεινώσουν την ΑΔ<sup>1,3,7-11</sup>



# Γενετικές διαταραχές

- Η γενετική εξηγεί μέρος του φαινομένου της αύξησης της ΑΔ
- Πολλαπλά γονίδια συμμετέχουν
- >80 γονίδια συνδέθηκαν με την ΑΔ
- Τα περισσότερα έχουν σχέση με την **έμφυτη και επίκτητη ανοσία** καθώς και με γονίδια που συνδέονται με διαταραχές των **δερματικών φραγμών**
- Πολλά γενετικά σύνδρομα που έχουν κλινικό χαρακτηριστικό την ΑΔ

# Διαταραχές επιδερμικού φραγμού στην ΑΔ

- Επίκτητες ή γενετικές διαταραχές φιλαγγρίνης
- Μείωση αναστολέων πρωτεασών με αποτέλεσμα πρόωρη κατάρρευση των δεσμοσωμάτων της κεράτινης στοιβάδας
- Αύξηση των πρωτεασών ( ενδογενών & εξωγενών)
- Συνεχής τραυματισμός λόγω ξυσίματος

# Επιγενετικοί παράγοντες διαταραχής του επιδερμικού φραγμού

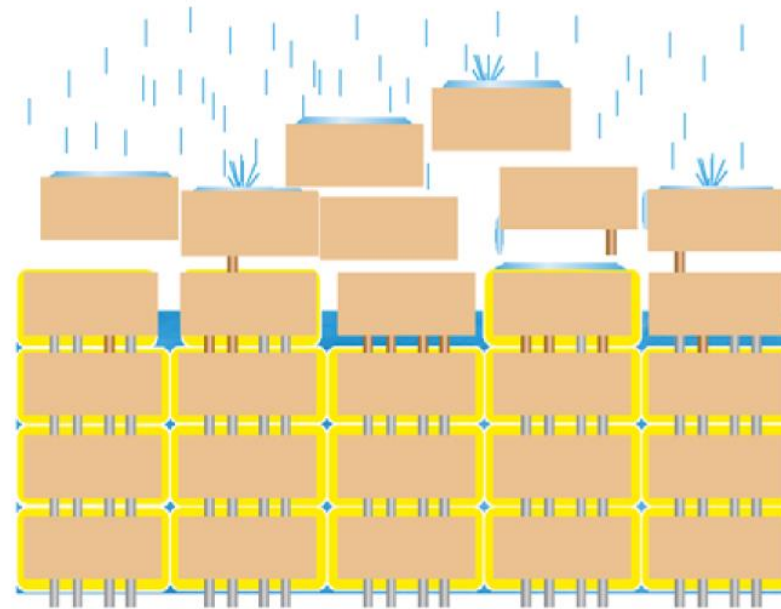


Σε ορισμένες περιπτώσεις, η έκθεση της μητέρας κατά τη διάρκεια της κύησης μπορεί να προκαλέσει προδιάθεση για αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ΑΔ στην παιδική ηλικία, συμπεριλαμβανομένων του άγχους, του καπνίσματος, των αντιβιοτικών και της κατανάλωσης αλκοόλ

Υπάρχει μια σύνθετη αλληλεπίδραση μεταξύ διαφορετικών περιβαλλοντικών παραγόντων, συμπεριλαμβανομένων της μεμονωμένης χρήσης προϊόντων προσωπικής φροντίδας και της έκθεσης σε κλιματικούς παράγοντες, ρυπαντικούς παράγοντες, διατροφικούς παράγοντες και άλλους εξωγενείς παράγοντες

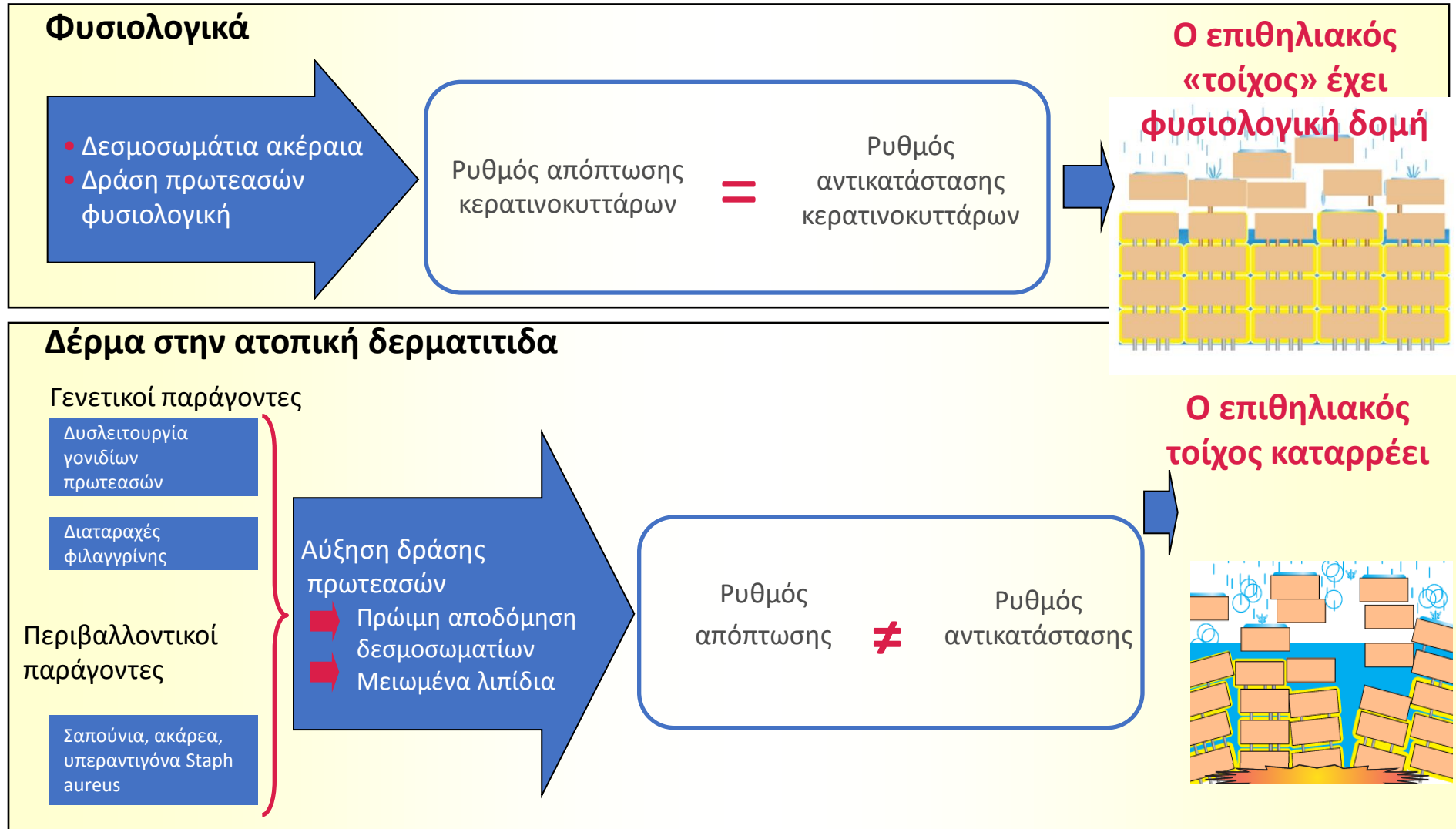
# Η θεώρηση της επιδερμίδας ως τούβλινου τοίχου

- Τα **κερατινοκύτταρα** είναι τα τούβλα
- Τα **λιπίδια** είναι το τσιμέντο που γεμίζει τα διάκενα
- Τα **δεσμοσωμάτια** είναι οι στήλες από σίδηρο που σταθεροποιούν τη δομή
- Στην επιφάνεια τα δεσμοσωμάτια χαλαρώνουν όταν φτάσει η ώρα της απόπτωσης των κερατινοκυττάρων



Corneocytes  
Corneodesmosomes  
Lipid layer

# Γενετική προδιάθεση & Διαταραχές επιδερμίδας



AD = atopic dermatitis

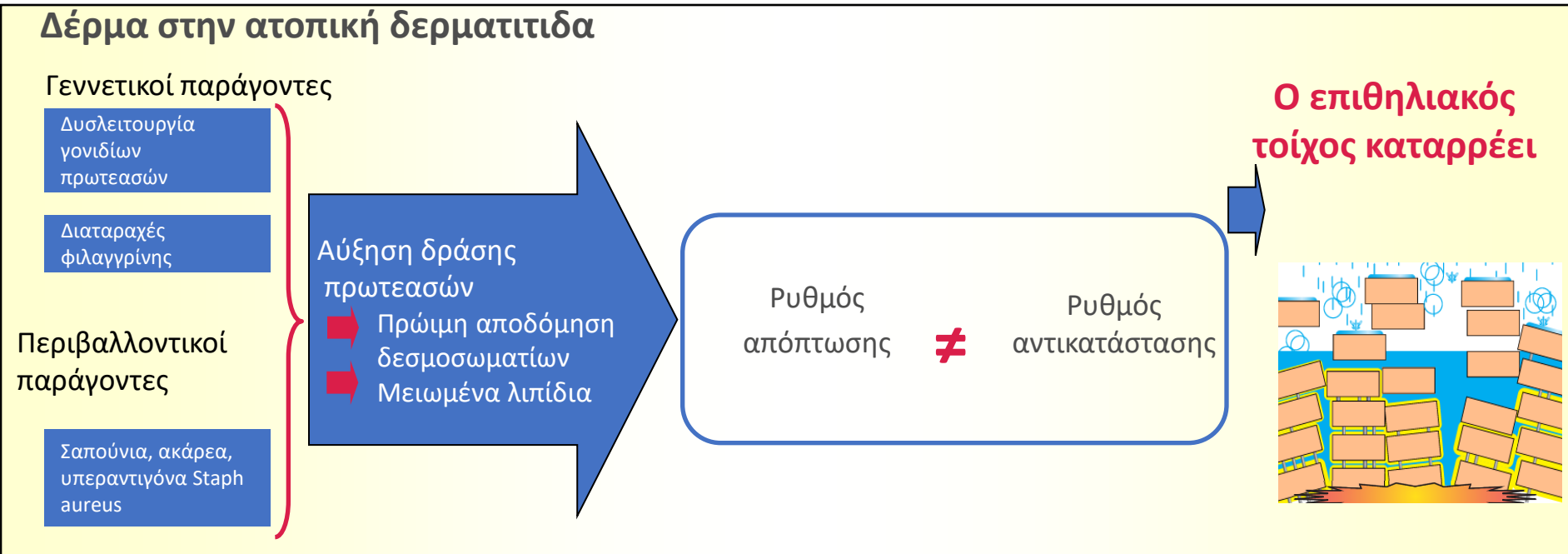
Cork MJ, et al. Epidermal barrier dysfunction in atopic dermatitis. In: *Skin Moisturization*. Eds: Rawlings AV, Leyden JJ. London: Informa Healthcare, 2009 [in press].



# Γενετική προδιάθεση & διαταραχές επιδερμίδας

Η διαταραχή του επιδερμικού φραγμού έχει ως αποτέλεσμα:

- i. αυξημένη διαδερμική απώλεια ύδατος αλλά και
- ii. αυξημένη είσοδο εξωγενών παραγόντων όπως μικροβίων, ερεθιστικών, αλλεργιογόνων και κλινική εκδήλωση φλεγμονής.



# Γενετικές & περιβαλλοντικές επιδράσεις στις διαταραχές της έμφυτης ανοσίας

Η Έμφυτη Ανοσία περιλαμβάνει :

- **Φραγμό μικροβιώματος**  
(>500-1000 είδη βακτηριδίων κατοικούν το δέρμα –  
1 εκατομμυριο/1cm<sup>2</sup> )
- **Χημικό φραγμό** (αντιμικροβιακά πεπτίδια)
- **Ανοσολογικό φραγμό** (λεμφοκύτταρα, σιτευτικά, LC, NK, ηωσινόφιλα)

*Bieber T, et al. N Engl J Med 2008; 358:1483–1494.*

*Gambichler T et all: Int Arch All Immun 2008 358:1483–1494.*

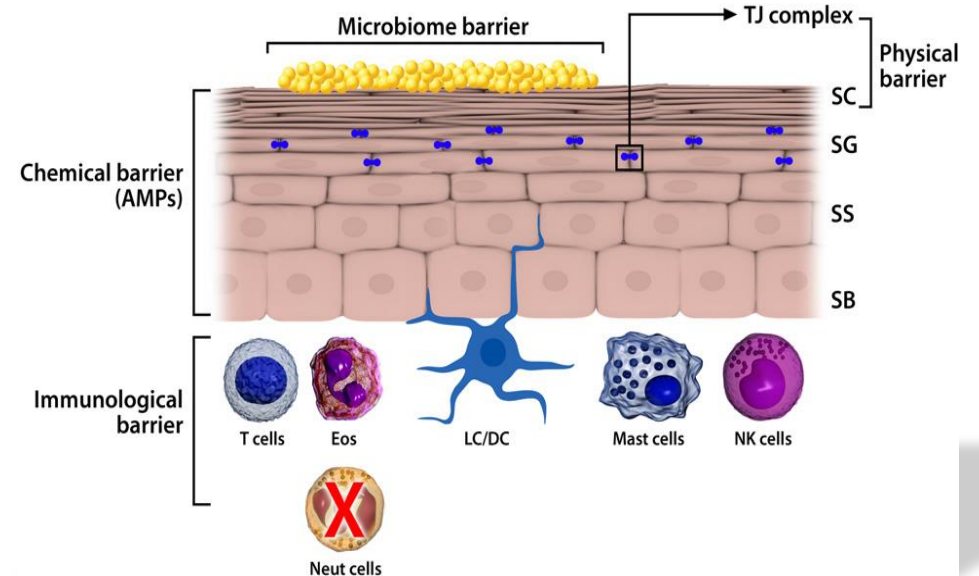
# Γενετικές & περιβαλλοντικές επιδράσεις στις διαταραχές της έμφυτης ανοσίας

Η Ατοπική δερματίτιδα χαρακτηρίζεται από :

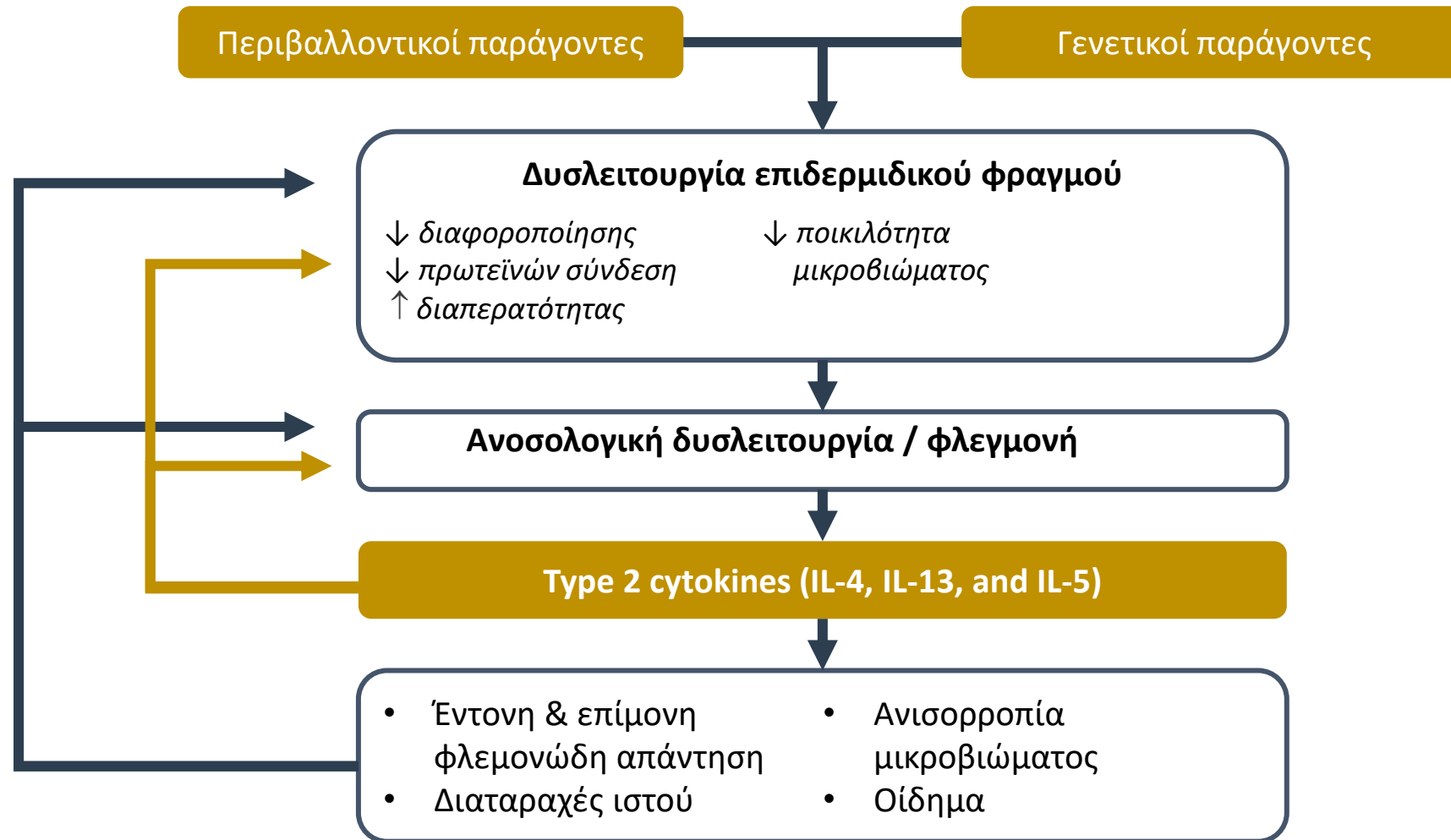
- Μείωση της ποικιλίας του μικροβιώματος
- Μείωση αντιμικροβιακών πεπτιδίων ( defensin, cathelicidin )



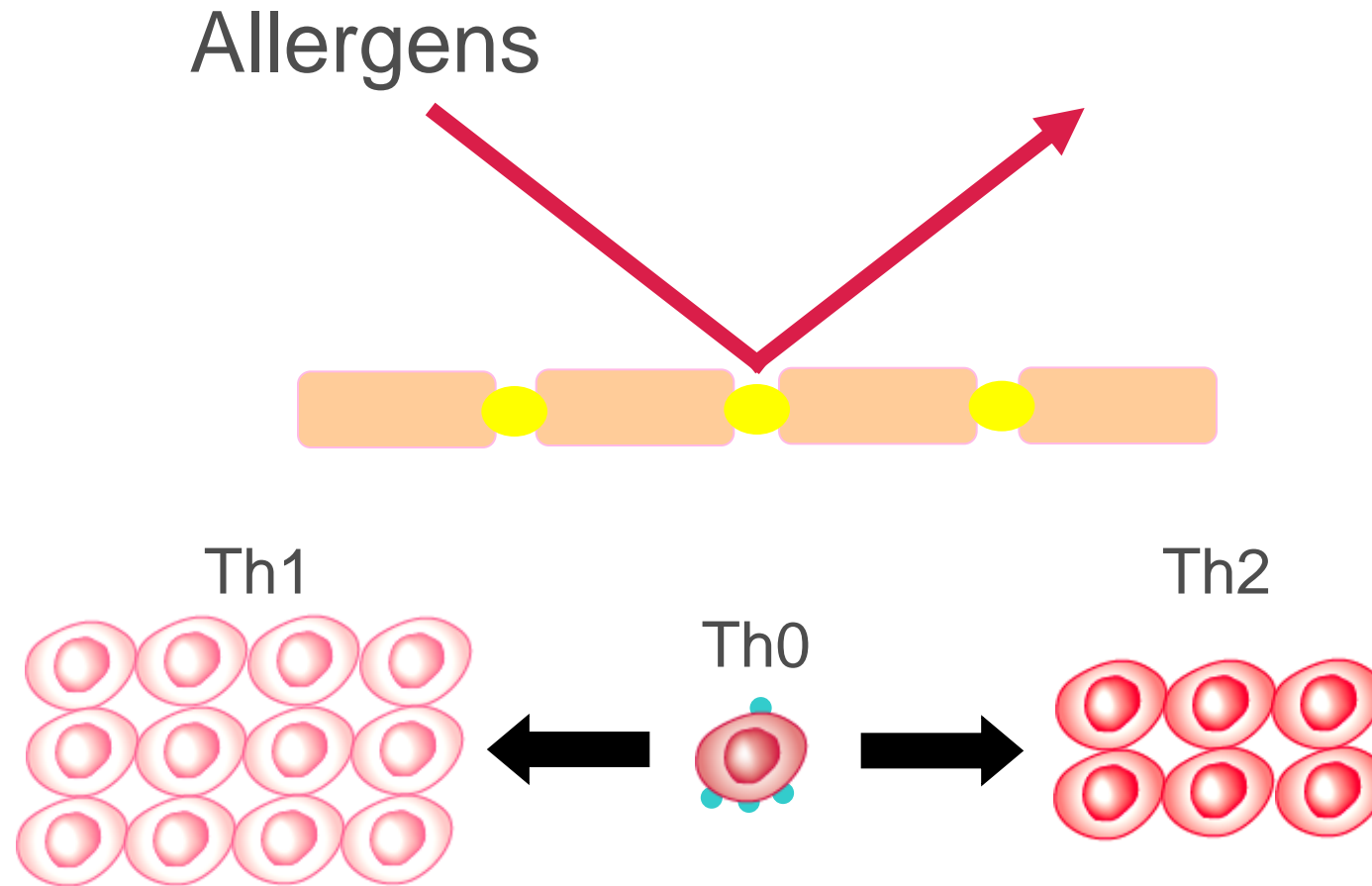
Αποικισμό του δέρματος ( βακτήρια, ιοί, μύκητες), επιμολύνσεις  
δερματικών βλαβών και έξαρση της νόσου



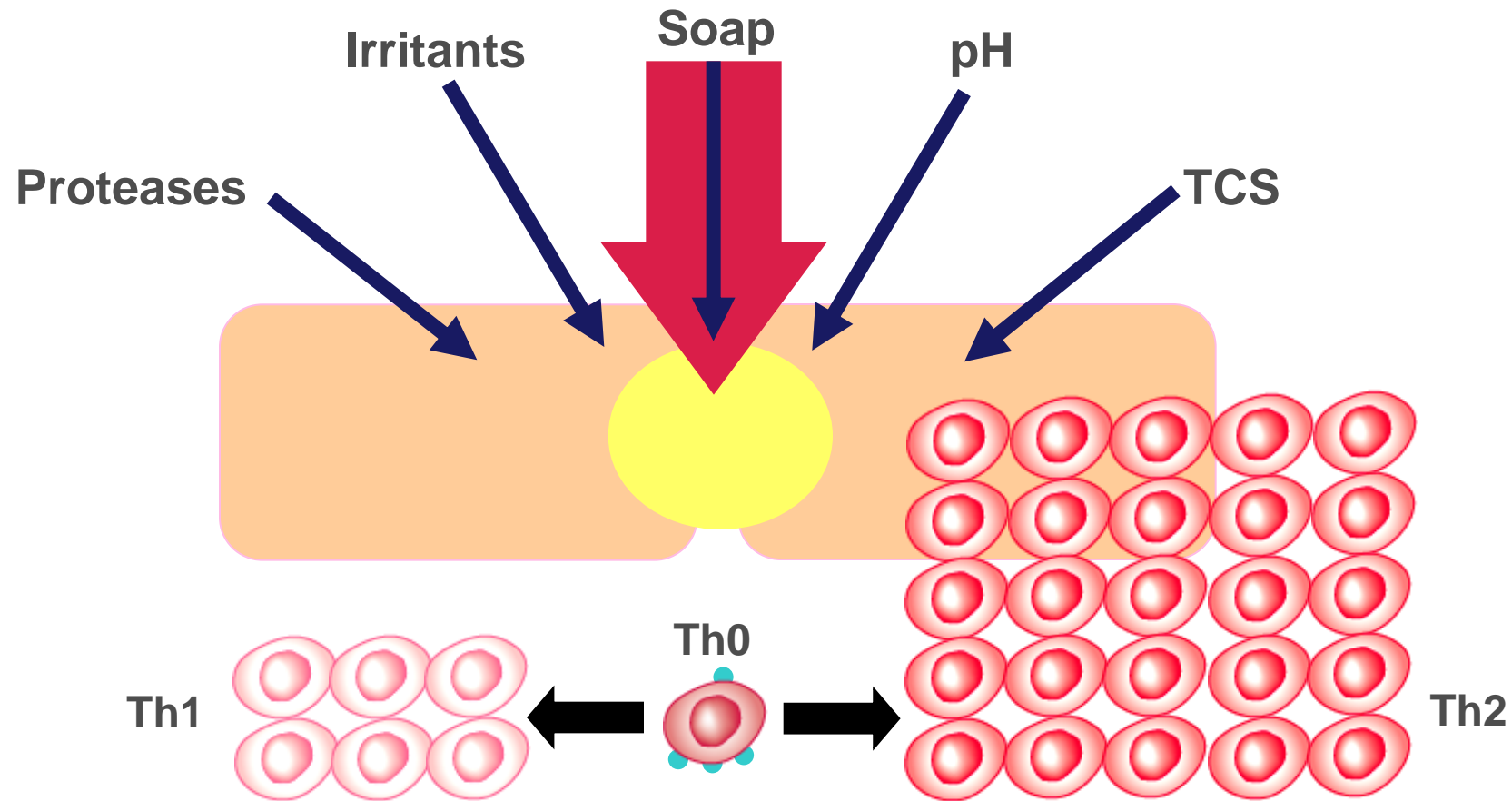
# Γενετικές & περιβαλλοντικές επιδράσεις αλλάζουν την ανοσιακή απάντηση (Th2) στην ΑΔ



# Φυσιολογικά υπάρχει ισορροπία μεταξύ Th1 και Th2 κυττάρων

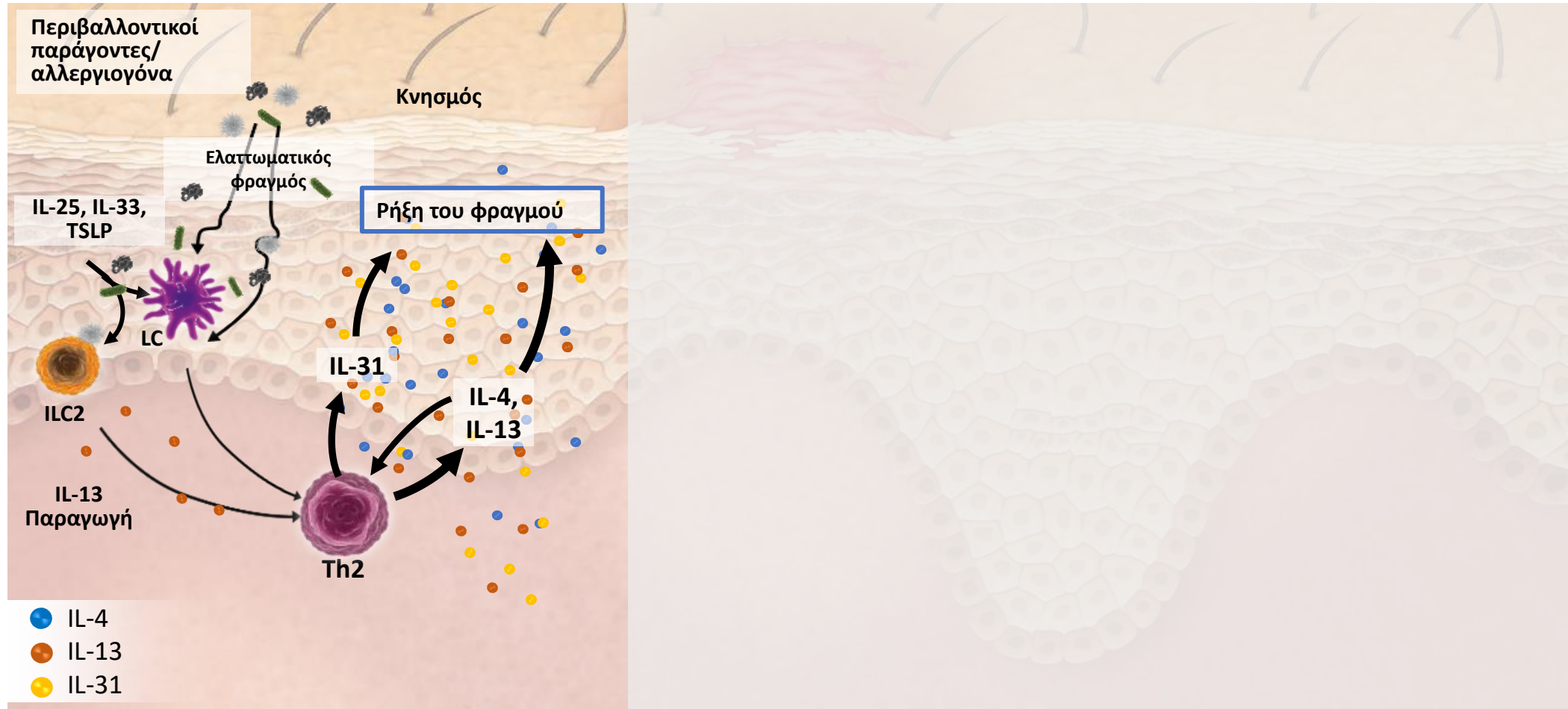


# Γενετικοί & περιβαλλοντικοί παράγοντες τροποποιούν την ανοσιακή απάντηση στην ΑΔ



**Χαρακτηριστική στροφή προσβεβλημένου και φυσιολογικού δέρματος**

# Η παθογένεση της Ατοπικής δερματίτιδας περιλαμβάνει ένα ποικίλο δίκτυο ανοσολογικών μονοπατιών<sup>1,2</sup>

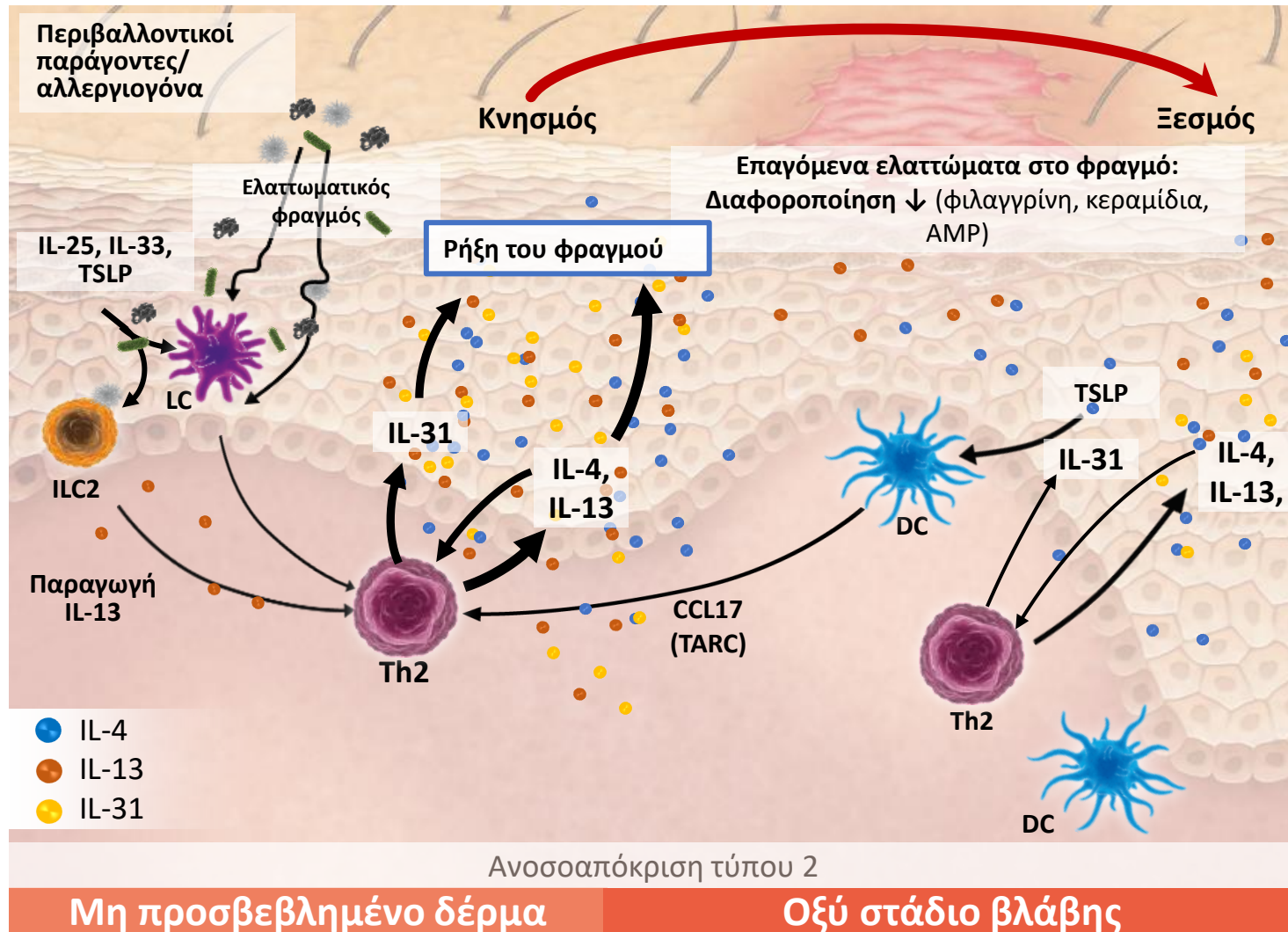


Ανοσοαπόκριση τύπου 2

**Μη προσβεβλημένο δέρμα**

- IL, ιντερλευκίνη, Th2, βοηθητικό T κύτταρο τύπου 2, TSLP, θυμική στρωματική λεμφοποιητίνη
- Figure adapted from Janeway CA Jr *et al.* Principles of innate and adaptive immunity. In: *Immunobiology: The Immune System in Health and Disease, 5th edition*. New York: Garland Science; 2001. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK27090/>. Accessed September 2018. 1. Noda S, Krueger JG, Guttman E. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135:324–336. 2. Gandhi NA *et al.* *Nat Rev Drug Discov* 2016;15:35–50. 3. Wynn TA. *Nat Rev Immunol* 2015;15:271–282.

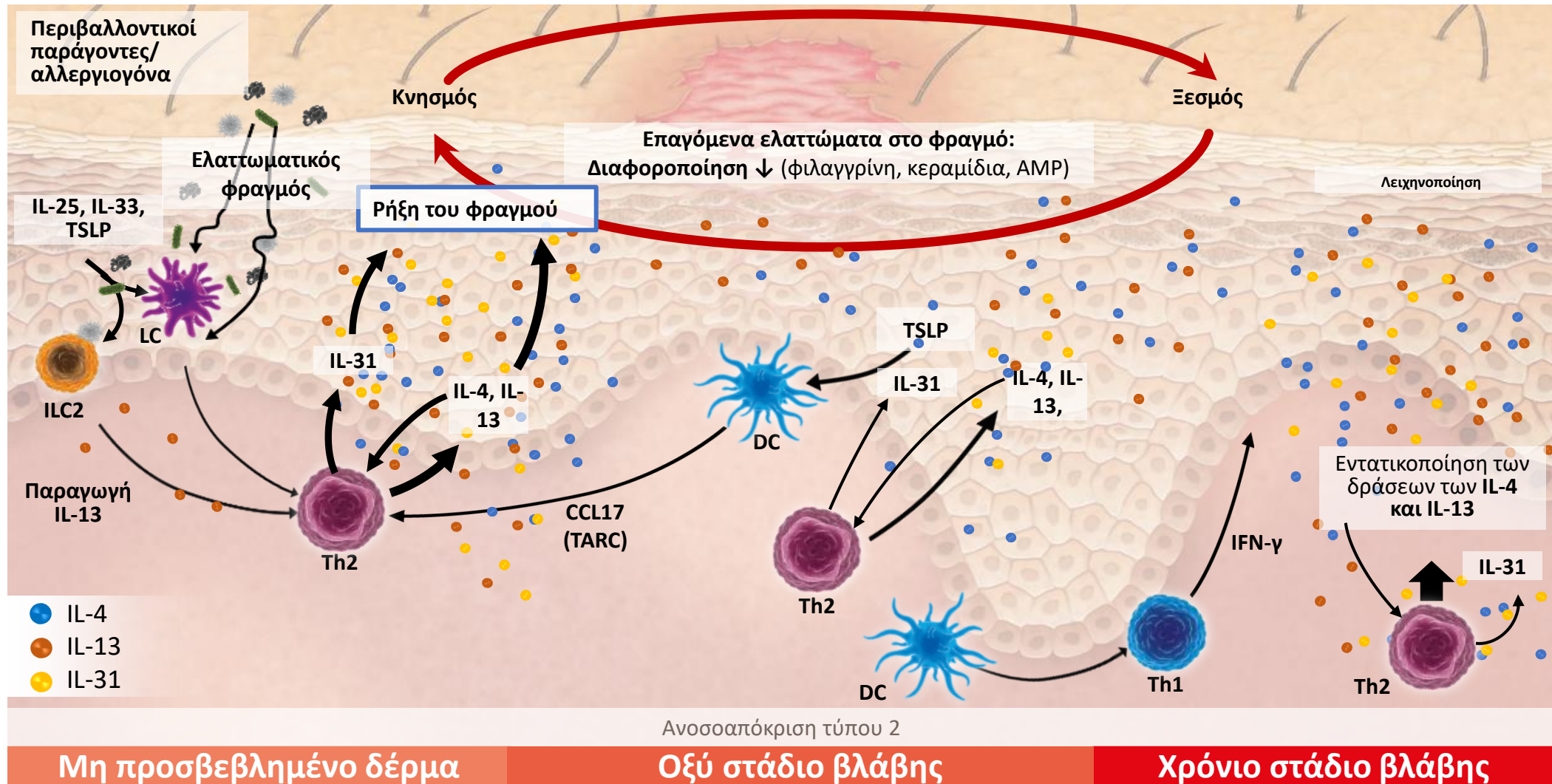
# ΣΤΙΣ ΟΞΕΙΕΣ ΔΕΡΜΑΤΙΚΕΣ ΒΛΑΒΕΣ, Η ΦΛΕΓΜΟΝΗ ΤΗΣ ΑΤΟΠΙΚΗΣ ΔΕΡΜΑΤΙΤΙΔΑΣ ΣΥΣΧΕΤΙΖΕΤΑΙ ΜΕ ΑΥΞΗΜΕΝΑ ΚΥΤΤΑΡΑ ΤΥΠΟΥ 2



- TARC, χημειοκίνη που ρυθμίζεται από το θύμο αδένος και την ενεργοποίηση
  1. Noda S, Krueger JG, Guttman E. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135:324–336.
  2. Gandhi NA, Bennett BL, Graham NM et al. *Nat Rev Drug Discov* 2016;15:35–50.
  3. Wynn TA. *Nat Rev Immunol* 2015;15:271–282.



# ΣΤΙΣ ΧΡΟΝΙΕΣ ΔΕΡΜΑΤΙΚΕΣ ΒΛΑΒΕΣ Η ΣΗΜΑΤΟΔΟΤΗΣΗ ΤΥΠΟΥ 2 ΕΜΜΕΝΕΙ, ΜΕ ΑΥΞΗΣΗ ΤΗΣ ΕΝΕΡΓΟΠΟΙΗΣΗΣ ΤΩΝ TH1



- 1. Noda S, Krueger JG, Guttman E. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135:324–336.
- 2. Gandhi NA et al. *Nat Rev Drug Discov* 2016;15:35–50.
- 3. Wynn TA. *Nat Rev Immunol* 2015;15:271–282.

# Κλινικοί φαινότυποι Ατοπικής δερματίτιδας



## ΚΛΙΝΙΚΟΣ ΦΑΙΝΟΤΥΠΟΣ ΑΤΟΠΙΚΗΣ ΔΕΡΜΑΤΙΤΙΔΑΣ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΗΛΙΚΙΑ



### ΒΡΕΦΙΚΟΣ ΤΥΠΟΣ (2 μηνών-2 ετών)

Οι βλάβες χαρακτηρίζονται από ερύθημα, βλατίδες, φυσαλίδες, εκδορές, ορορροή και σχηματισμό εφελκίδων.

Κύρια εντόπιση στις παρειές, γύρω από το στόμα, στο τριχωτό της κεφαλής και εκτατικές επιφάνειες άνω και κάτω άκρων.



### ΠΑΙΔΙΚΟΣ ΤΥΠΟΣ (2-12 ετών)

Το έκζεμα γίνεται ξηρότερο, με εκδορές, βλατίδες και οζίδια.

Οι βλάβες τείνουν να αλλάζουν θέση, συχνά περιορισμένες στις καμπτικές επιφάνειες των άνω και κάτω άκρων ( αγκώνων, γονάτων, καρπών, αστραγάλων ) αλλά μπορεί να εμφανιστούν σε οποιαδήποτε θέση.

Βλάβες περισσότερο χρόνιες αλλά και με παροξύνσεις οξείας δερματίτιδας



### ΤΥΠΟΣ ΕΦΗΒΩΝ ΚΑΙ ΕΝΗΛΙΚΩΝ

Οι βλάβες είναι συχνά εντοπισμένες στο πρόσωπο (γύρω από οφθαλμούς), τον τράχηλο και σε καμπτικές επιφάνειες. Κυριαρχεί το ξηρό δέρμα, η λειχηνοποίηση και φλεγμονή.

Το 30% αναπτύσσει ατοπικό έκζεμα χεριών, το οποίο μπορεί να επηρεάσει τις επαγγελματικές δραστηριότητες.

**Κλινική εικόνα**  
**Βρεφικός - νηπιακός τύπος**



**Κλινική εικόνα**  
**Νηπιακός-παιδικός τύπος**



**Κλινική εικόνα**  
**Τύπος ενηλίκων**



# Η ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ ΤΗΣ ΑΔ ΠΟΙΚΙΛΛΕΙ ΣΕ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΚΑΙ ΒΑΡΥΤΗΤΑ

ΗΠΙΑ

ΜΕΤΡΙΑ

ΣΟΒΑΡΗ



- Η εικόνα αναπροσαρμόστηκε από: Bieber T, Nestle F, eds. *Personalized Treatment Options in Dermatology*. doi: 10.1007/978-3-662-45840-2\_5; Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2015, με παραχώρηση των φωτογραφιών από Δρ Thomas Bieber, από Leung DYM *et al. J Allergy Clin Immunol* 2014;134:769–779, από Weidinger S *et al. Lancet* 2016;387:1109–1122 από τη Sanofi Genzyme και τη Regeneron. Οι φωτογραφίες χρησιμοποιούνται κατόπιν αδειάς. Οι φωτογραφίες δεν είναι αντιπροσωπευτικές όλων των ασθενών με ατοπική δερματίτιδα.
- 1. Hanifin JM *et al. Exp Dermatol* 2001;10:11–18. 2. European Task Force on Atopic Dermatitis. *Dermatology* 1993;186:23–31. 3. Rehal B *et al. PLoS ONE* 2011;6:e17520.

# Εκτίμηση βαρύτητας της νόσου

## Traditional Clinician-Reported Outcome Measures

- Investigator Global Assessments (IGAs)
- SCORing Atopic Dermatitis (SCORAD)
- Eczema Area Severity Index (EASI)

## Patient-Reported Outcome Measures

- Dermatology Life Quality Index (DLQI)
- Patient-Oriented Eczema Measure (POEM)
- Night-Time Itch Scale (NTIS)
- Pruritus and Symptoms Assessment for Atopic Dermatitis (PSAAD)
- Patient Global Assessment (PGA)
- PO-SCORing Atopic Dermatitis (Patient-oriented SCORAD)
- Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)
- EuroQoL 5-Dimension 5-Level (EQ-5D-5)
- Itch Numeric Rating Scale (NRS)



# Οι συννοσηρότητες της Ατοπικής Δερματίτιδας εκτείνονται πέρα από τις ατοπικές...

## Άμεσες συνέπειες της ΑΔ



Άγχος<sup>1</sup>

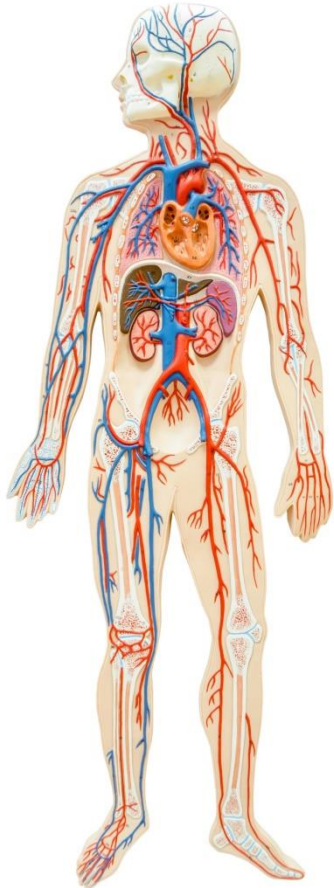


Διαταραχή

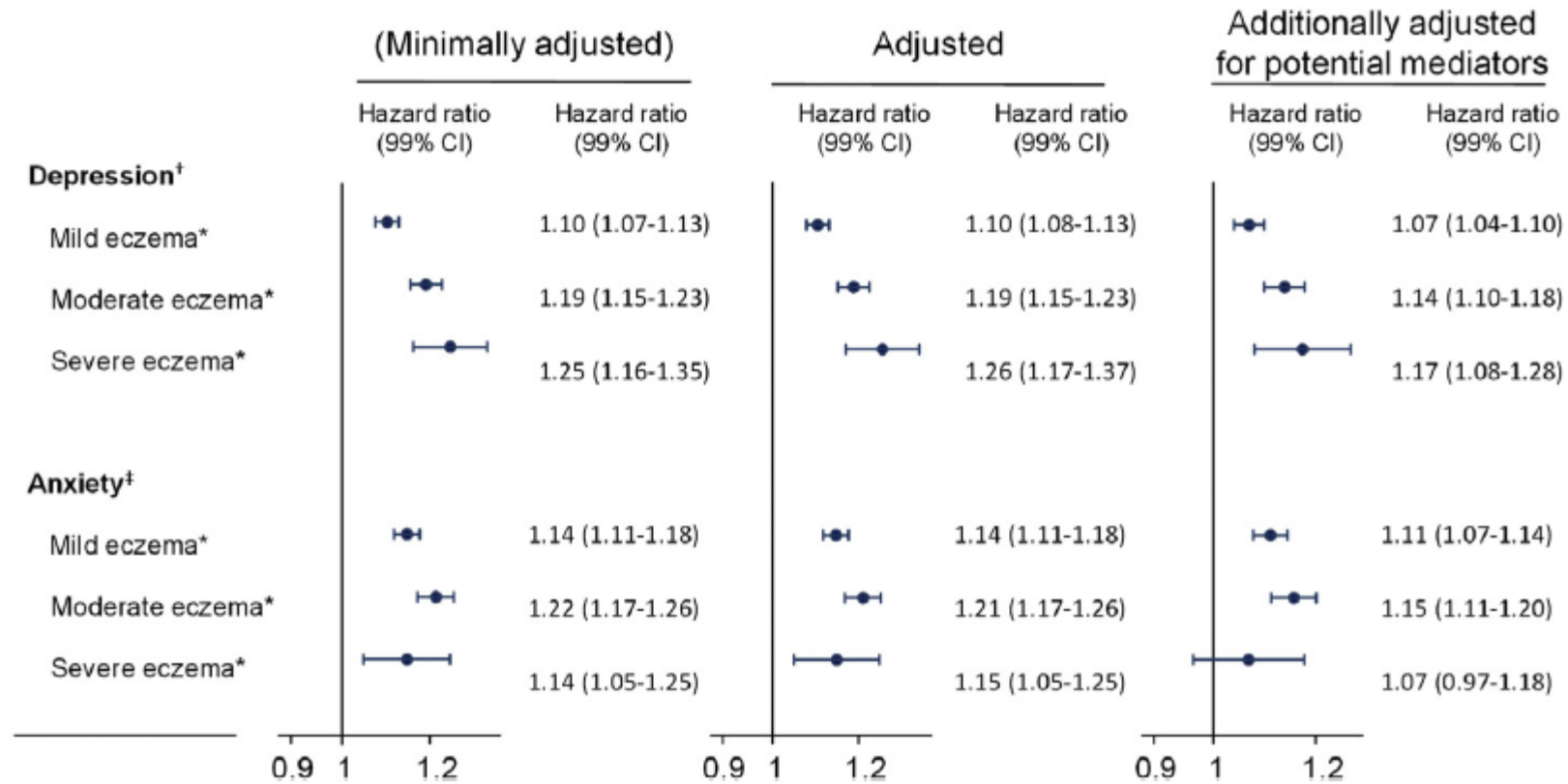


Κατάθλιψη<sup>1</sup>

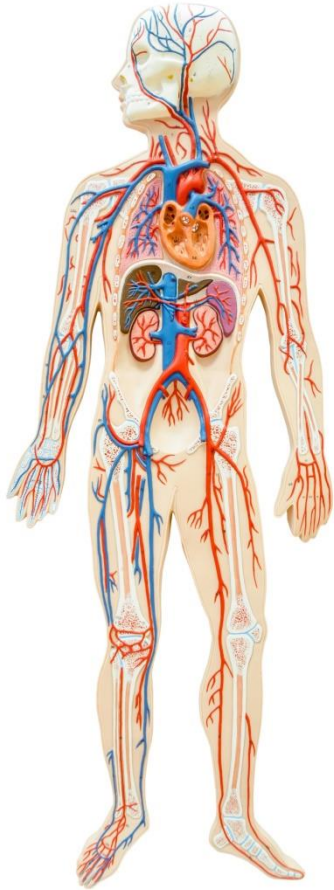
ύπνου<sup>4</sup>



# Η Ατοπική δερματίτιδα σχετίζεται με εμφάνιση κατάθλιψης & άγχους



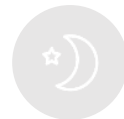
# Οι συννοσηρότητες της Ατοπικής Δερματίτιδας εκτείνονται πέρα από τις ατοπικές...



## Άμεσες συνέπειες της ΑΔ



**Άγχος<sup>1</sup>**



**Διαταραχή  
ύπνου<sup>4</sup>**



**Κατάθλιψη<sup>1</sup>**

## Ατοπικές συννοσηρότητες



**Αναπνευστικό<sup>1</sup>**

Αλλεργική ρινίτιδα, Άσθμα



**Οφθαλμικές επιπλοκές<sup>1</sup>**

Αλλεργική, ατοπική (κερατο)-  
επιπεφυκίτιδα



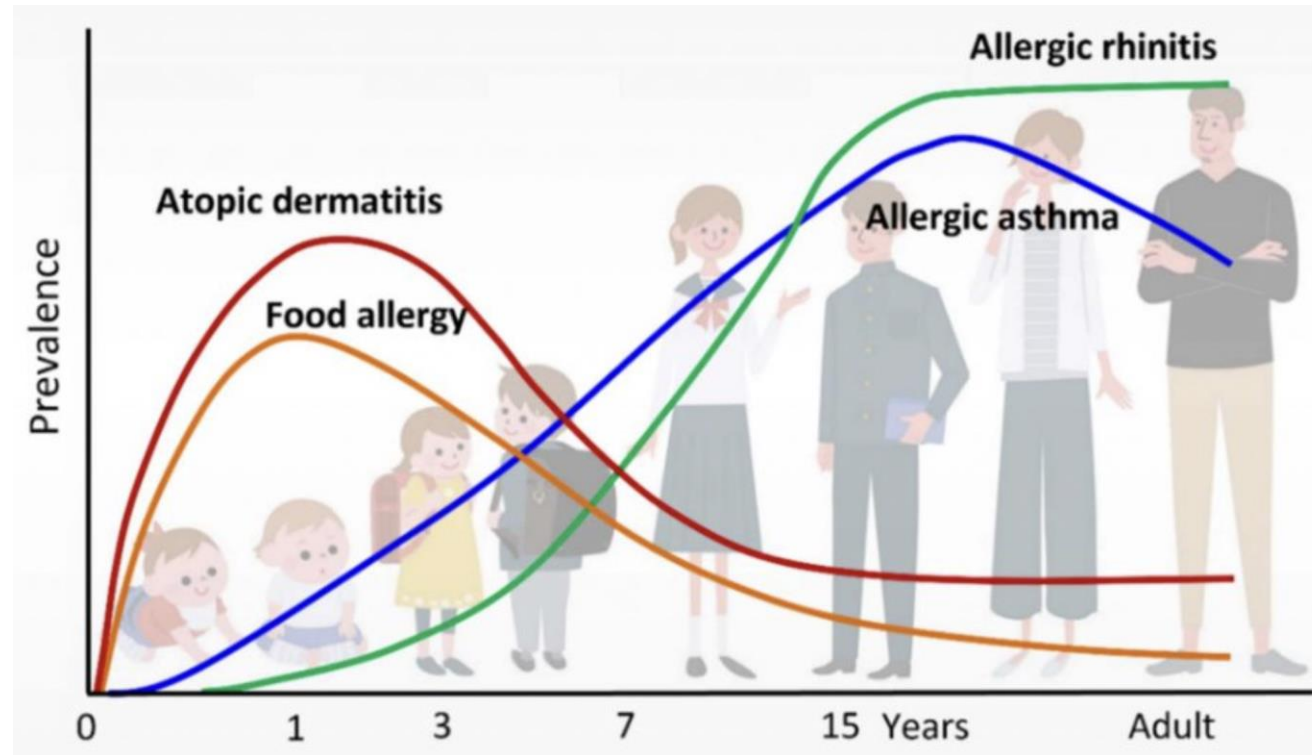
**Οισοφάγος<sup>1</sup>**

Ηωσινοφιλική  
οισοφαγίτιδα



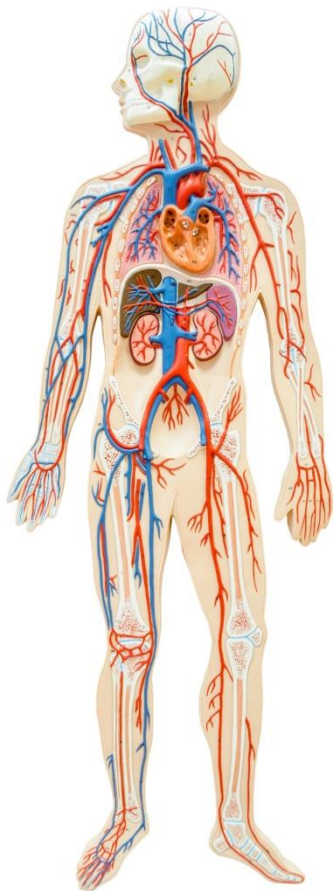
**Τροφικές αλλεργίες<sup>1</sup>**

Η εμφάνιση της ατοπικής δερματίτιδας συχνά ακολουθείται από τροφικές αλλεργίες, αλλεργική ρινίτιδα-επιπεφυκίτιδα, άσθμα, φαινόμενο το οποίο ονομάζεται  
**«ατοπική πορεία»**



- Επιπολασμός τροφικής αλλεργίας και αλλεργικής ρινίτιδας σε παιδιά με ΑΔ υπολογίζεται σε 35% και 66% αντίστοιχα
- 70% των ασθενών με σοβαρή ΑΔ αναπτύσσουν άσθμα έναντι 20-30% με ήπια ΑΔ

# Οι συννοσηρότητες της Ατοπικής Δερματίτιδας εκτείνονται πέρα από τις ατοπικές...



## Άμεσες συνέπειες της ΑΔ



**Άγχος<sup>1</sup>**



**Διαταραχή ύπνου<sup>4</sup>**



**Κατάθλιψη<sup>1</sup>**

## Ατοπικές συννοσηρότητες



**Αναπνευστικό<sup>1</sup>**

Αλλεργική ρινίτιδα, Άσθμα



**Οφθαλμικές επιπλοκές<sup>1</sup>**

Αλλεργική, ατοπική (κερατο)-επιπεφυκίτιδα



**Οισοφάγος<sup>1</sup>**

Ηωσινοφιλική οισοφαγίτιδα



**Τροφικές αλλεργίες<sup>1</sup>**

## Μη ατοπικές συννοσηρότητες



**Καρδιαγγειακό<sup>1,2</sup>**

Σε πολυπαραγοντικά μοντέλα, το ιστορικό εκζέματος 1 έτους συσχετίστηκε με σημαντικά υψηλότερες πιθανότητες για:

- Στεφανιαία νόσος
- Έμφραγμα
- Εγκεφαλικό
- Περιφερική αγγειακή νόσος



**Αναπνευστικό<sup>5</sup>**

Πνευμονία/γρίπη  
Παραρρινοκολπίτιδα,  
Αμυγδαλίτιδα



**Οφθαλμικές επιπλοκές<sup>8,9</sup>**

Κερατόκωνος, Γλαύκωμα, Βλεφαρίτιδα,  
Εαρινή και λοιμώδης (κερατο)-επιπεφυκίτιδα



**Οστά και αρθρώσεις<sup>3</sup>**

Ρευματοειδής αρθρίτιδα



**Μεταβολικό σύνδρομο<sup>1</sup>**

Διαβήτης Τύπου 2; παχυσαρκία;  
υπέρταση



**Γαστρεντερικό<sup>3</sup>**

Νόσος του Crohn  
Ελκώδης κολίτιδα



**Κακοήθειες<sup>6</sup>  
Λέμφωμα**



**Δέρμα<sup>6,7</sup>**

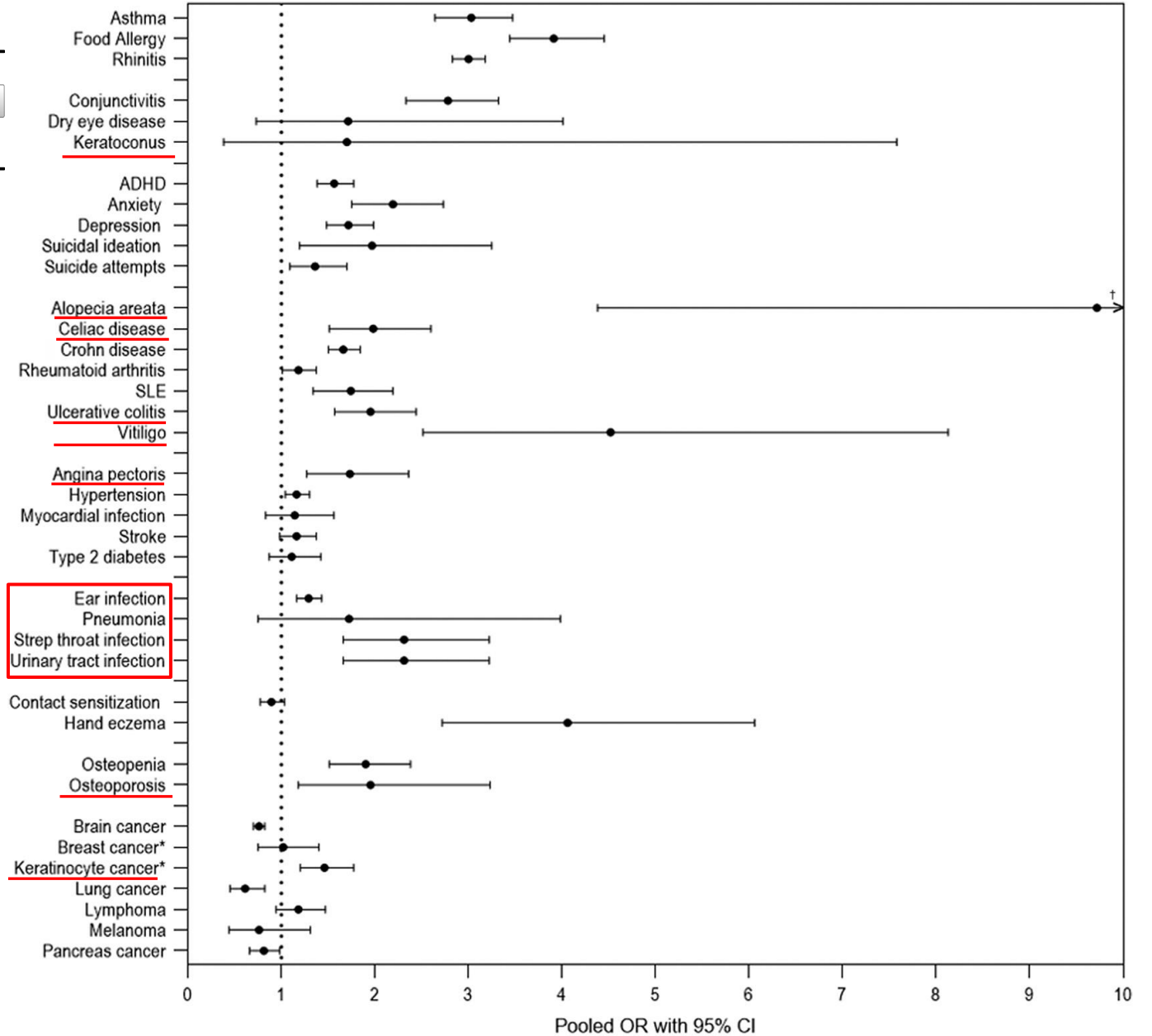
Λεύκη, Γυροειδής αλωπεκία, δερματικές λοιμώξεις

# Comorbidities of atopic dermatitis—what does the evidence say?



Jacob P. Thyssen, MD, PhD, DMSc,<sup>a,b</sup> Anne-Sofie Halling, MD,<sup>a</sup> Peter Schmid-Grendelmeier, MD,<sup>c</sup> Emma Guttman-Yassky, MD, PhD,<sup>d</sup> and Jonathan I. Silverberg, MD, PhD, MPH<sup>e</sup> *Copenhagen, Denmark; Zürich, Switzerland; New York, NY; and Washington, DC*

*Thyssen, Jacob P et al. "The Journal of allergy and clinical immunology vol. 151,5 (2023): 1155-1162.*



**Διάγνωση  
Ατοπικής  
δερματίτιδας**



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

Απουσία οποιουδήποτε ειδικού διαγνωστικού εργαστηριακού ή ιστολογικού δείκτη, η διάγνωση της ΑΔ βασίζεται στα εξής:<sup>1-3</sup>



Ιστορικό ασθενούς



Χαρακτηριστική μορφολογία και κατανομή των βλαβών του δέρματος



Χρόνιο κνησμό: βασικό χαρακτηριστικό για τη διάγνωση της ΑΔ



Σχετιζόμενα κλινικά σημεία και συμπτώματα



Αποκλεισμό άλλων δερματοπαθειών μέσω της διαφορικής διάγνωσης

1. Wollenberg A, et al. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016;30:729–747; 2. Eichenfield LF, et al. *J Am Acad Dermatol* 2014;70:338–351; 3. Saeki H, et al. *J Dermatol* 2016;43:1117–1145.





**Θεραπευτική διαχείριση  
Ατοπικής Δερματίτιδας**



Σύμφωνα με το European Task Force on Atopic Dermatitis

***«Η ατοπική δερματίτιδα είναι μία χρόνια κατάσταση.***

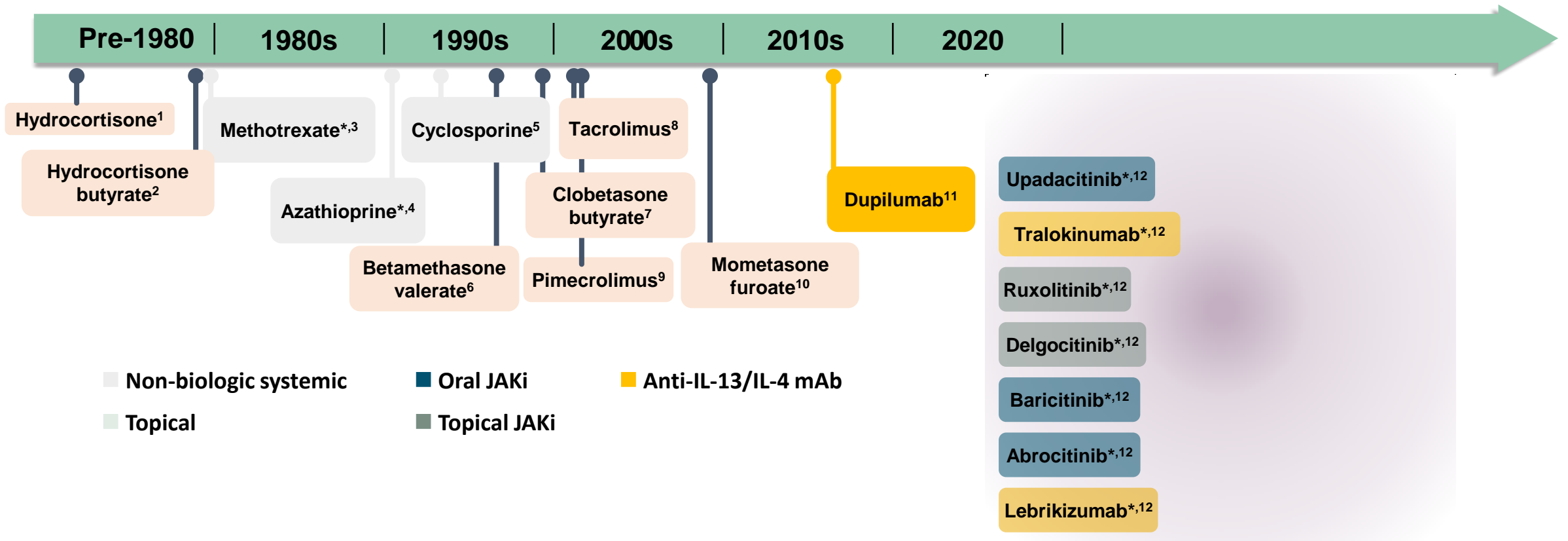
***Η θεραπεία πρέπει να σχεδιάζεται με μακροχρόνια προοπτική»***



# Θεραπευτική διαχείριση Ατοπικής Δερματίτιδας



# Η αυξημένη κατανόηση της παθοφυσιολογίας της ΑΔ έχει οδηγήσει στην ανάπτυξη πιο στοχευμένων θεραπειών



\* These drugs have not received marketing authorization in any country by any health authority for the treatment of atopic dermatitis.

All SmPCs and references accessed August 20, 2020. JAKi, Janus kinase inhibitor; mAb, monoclonal antibody.

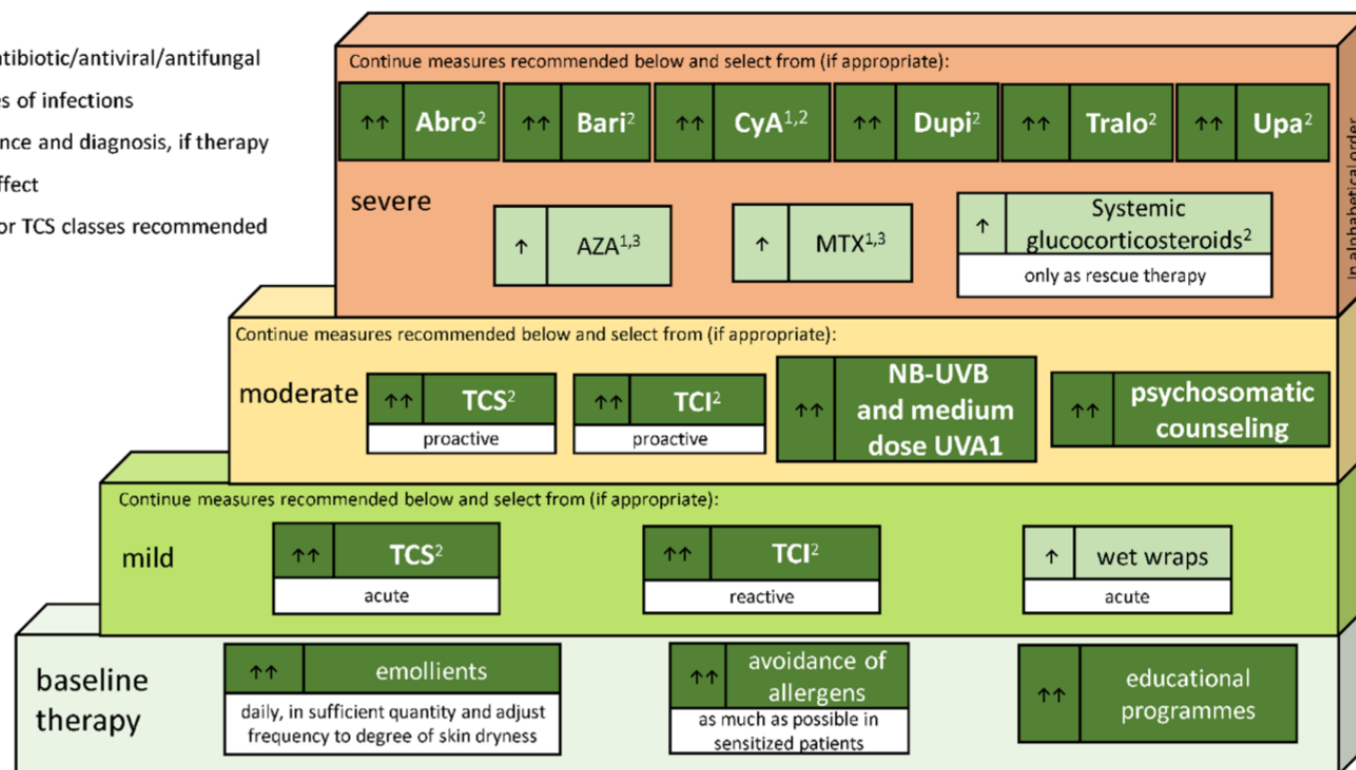
1. Bryan J. The Pharmaceutical Journal. 2012; 2. Locoid (hydrocortisone butyrate) UK SmPC Jan 2020; 3. Warren RB, *et al. Br J Dermatol.* 2016;175:23–44; 4. Azathioprine UK SmPC Dec 2019; 5. Neoral (cyclosporine) UK SmPC Aug 2020; 6. Betnovate cream (betamethasone valerate) UK SmPC Oct 2019; 7. Eumovate cream (clobetasone butyrate) UK SmPC Oct 2019; 8. Protopic 0.1% ointment (tacrolimus) EMA SmPC Sep 2020; 9. Elidel (pimecrolimus) EMA CHMP May 2006; 10. Mometasone furoate ointment UK SmPC Jul 2017; 11.

## First update of the living European guideline (EuroGuiDerm) on atopic eczema

### 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

Strength	Wording	Symbols
Strong recommendation for the use of an intervention	'We recommend ...'	↑↑
Weak recommendation for the use of an intervention	'We suggest ...'	↑



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

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

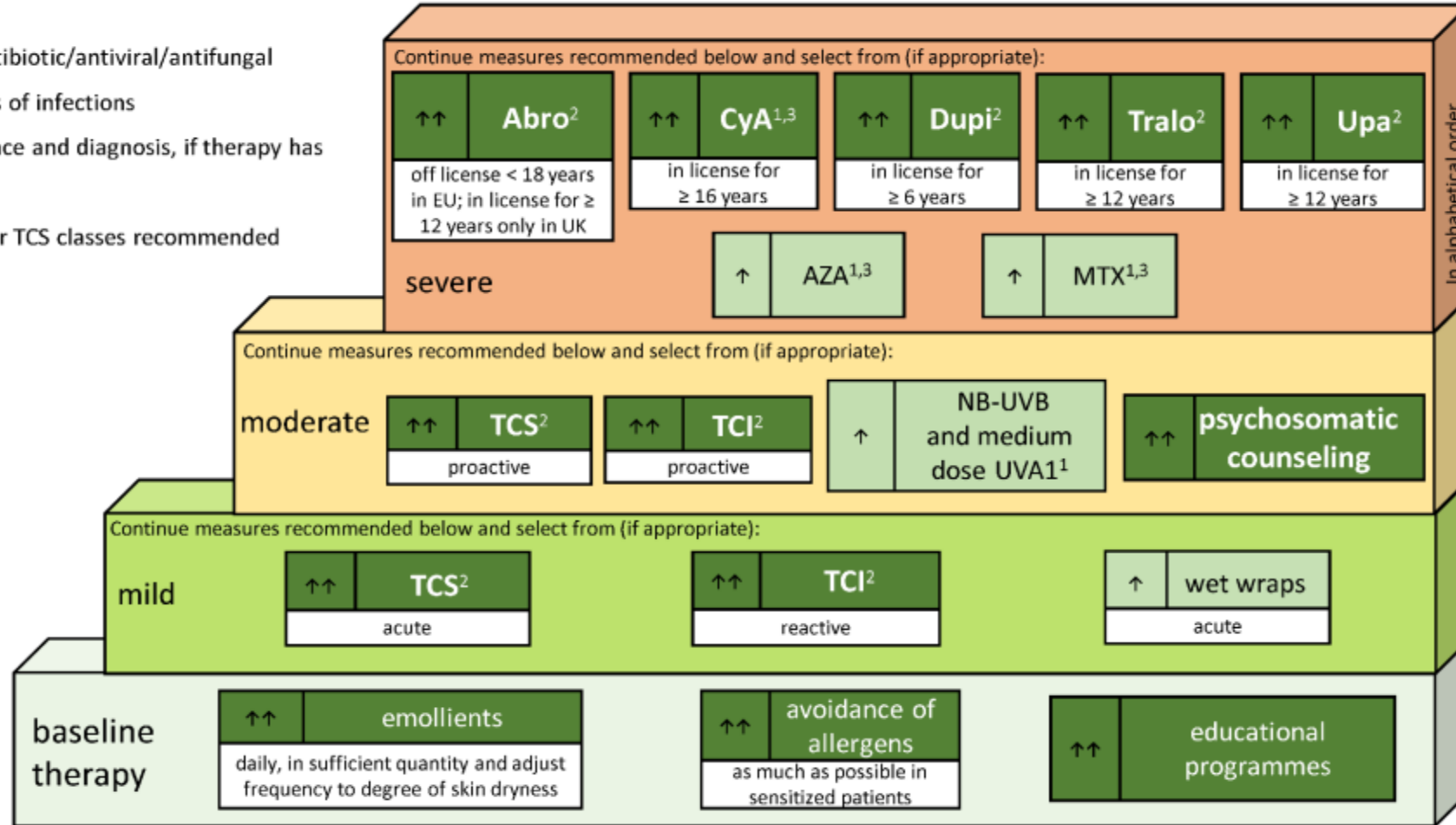
For definitions of disease severity, acute, reactive, proactive see section 'VII' and section 'Introduction to systemic treatment' of the EuroGuiDerm Atopic Eczema Guideline

Abro= abrocitinib; 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

# EuroGuiDerm Guideline on Atopic Eczema

## Stepped-care plan for children and adolescents 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



<sup>1</sup> refer to guideline text for restrictions, <sup>2</sup> licensed indication, <sup>3</sup> 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; CyA=ciclosporin; Dupi=dupilumab; MTX=methotrexate; TCI=topical calcineurin inhibitors; TCS= topical corticosteroids; Upa=upadacitinib;

UVA1=ultraviolet A1; NB-UVB=narrow-band ultraviolet B



>75%  
12/15

# Συστηματικές Θεραπείες για την Ατοπική Δερματίτιδα

Approval status  
(Europe)

	Methotrexate <sup>1</sup>	Azathioprine <sup>2</sup>	Mycophenolate mofetil <sup>3</sup>	Systemic corticosteroids <sup>4,5</sup>	Cyclosporine A <sup>6,7</sup>	Dupilumab (IL-4Rα) <sup>8</sup>	Tralokinumab (IL-13) <sup>14</sup>	Upadacitinib (JAK1) <sup>9,10</sup>	Abrocitinib (JAK1) <sup>11,12</sup>	Baricitinib (JAK1/2) <sup>13</sup>
18+ years	✗	✗	✗	✗	✓ >16 yrs	✓	✓	✓	✓	✓
12-17 years	✗	✗	✗	✗	✓ >16 yrs	✓	✓	✓	✗ (✓ <sup>UK</sup> )	✗
6-11 years	✗	✗	✗	✗	✗	✓	✗	✗	✗	✗
0.5-1 years 2-5 years	✗	✗	✗	✗	✗	✓	✗	✗	✗	✗

\*EMA submission expected March 2023.

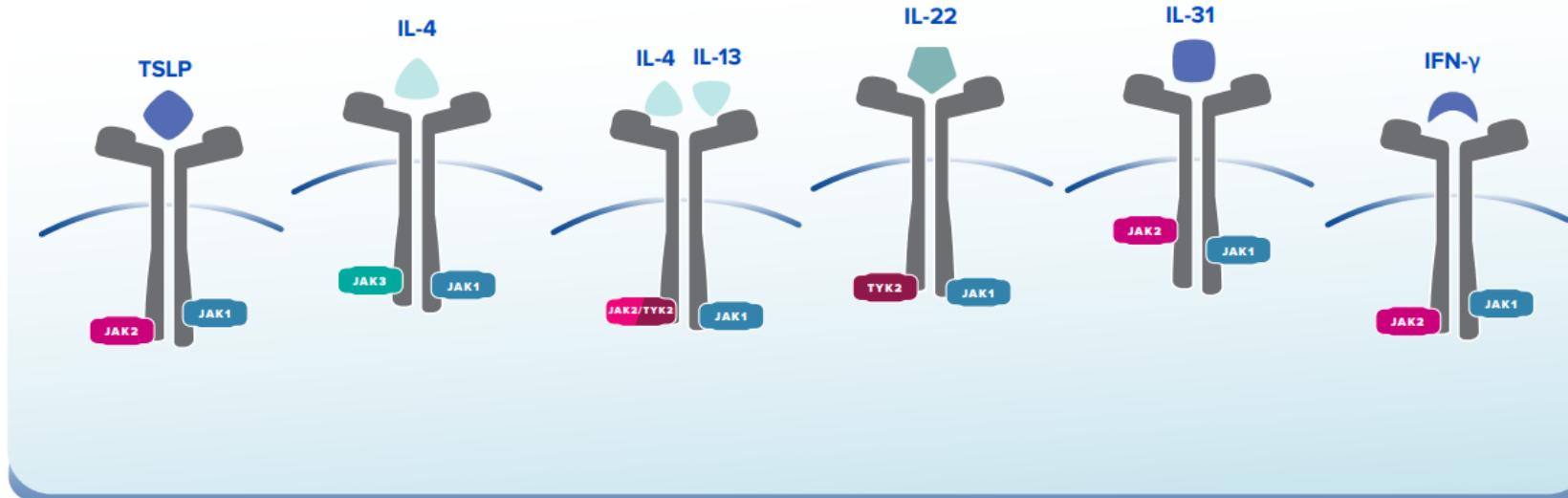
# European Guideline (EuroGuiDerm) Ατοπική Δερματίτιδα 2022

## Υποψήφιοι για συστηματική θεραπεία μπορεί να είναι:

- είτε ασθενείς με υψηλή βαθμολογία, όπως SCORAD πάνω από 50 (ορισμός με βάση κλίμακα αξιολόγησης),
- είτε ασθενείς που κλινικά αποτυγχάνουν να ανταποκριθούν σε μια κατάλληλη διεξαχθείσα τοπική θεραπεία (λειτουργικός ορισμός) ή
- ασθενείς που δεν μπορούν να συμμετάσχουν σε κανονικές καθημερινές δραστηριότητες της ζωής ενώ ακολουθούν ένα κατάλληλο θεραπευτικό σχήμα (κοινωνικός ορισμός).



# Θεραπευτικοί στόχοι : βασικές κυτταροκίνες της Ατοπικής Δερματίτιδας

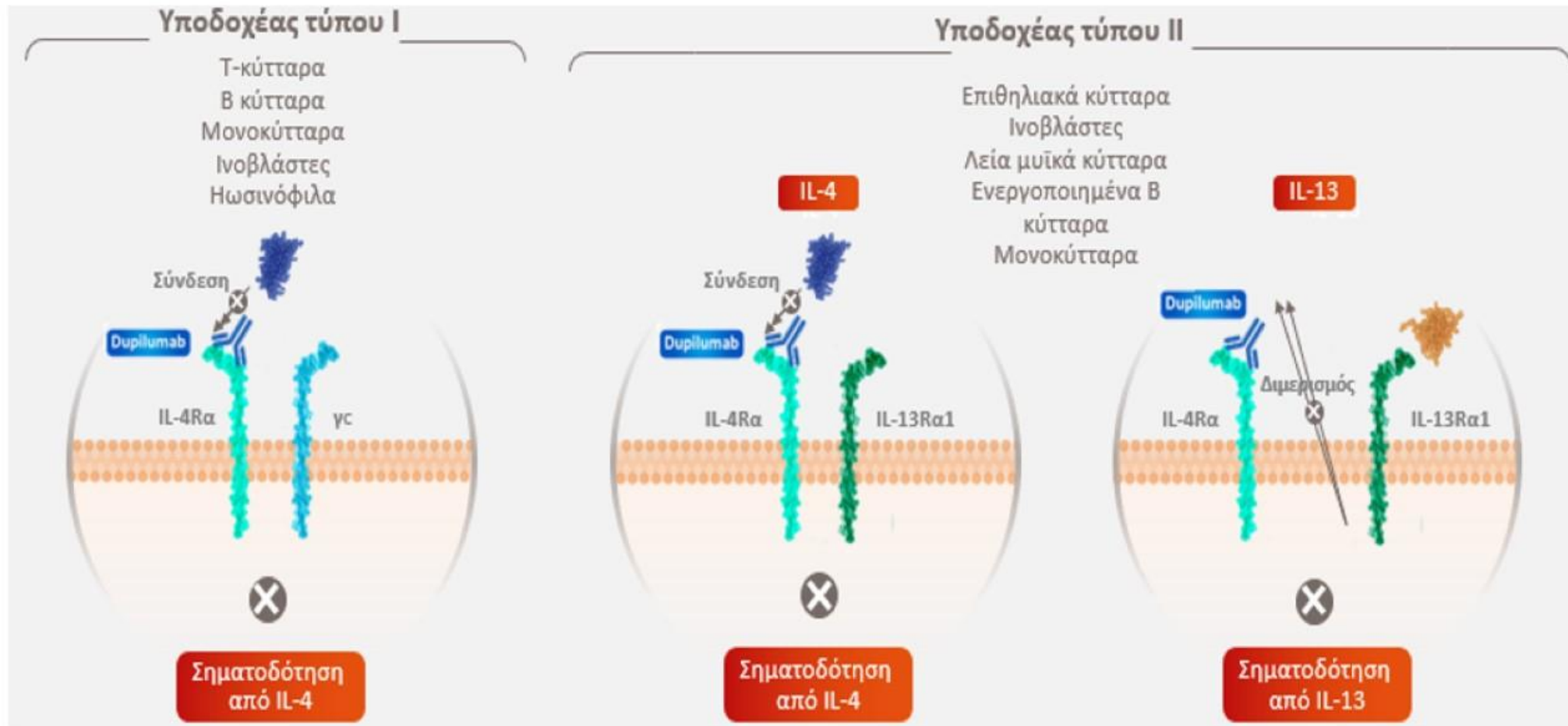


Επισημαίνεται ότι η δομή των μορίων και των κυττάρων προορίζονται μόνο για ενδεικτικούς σκοπούς.

ΑΔ=ατοπική δερματίτιδα, IFN=ιντερφερόνη, IL=ιντερλευκίνη, JAK=κινάση Janus, STAT=μετατροπέας σήματος και ενεργοποιητής της μεταγραφής, TSLP=θυμική στρωματική λεμφοποιητίνη, TYK= κινάση τυροσίνης.

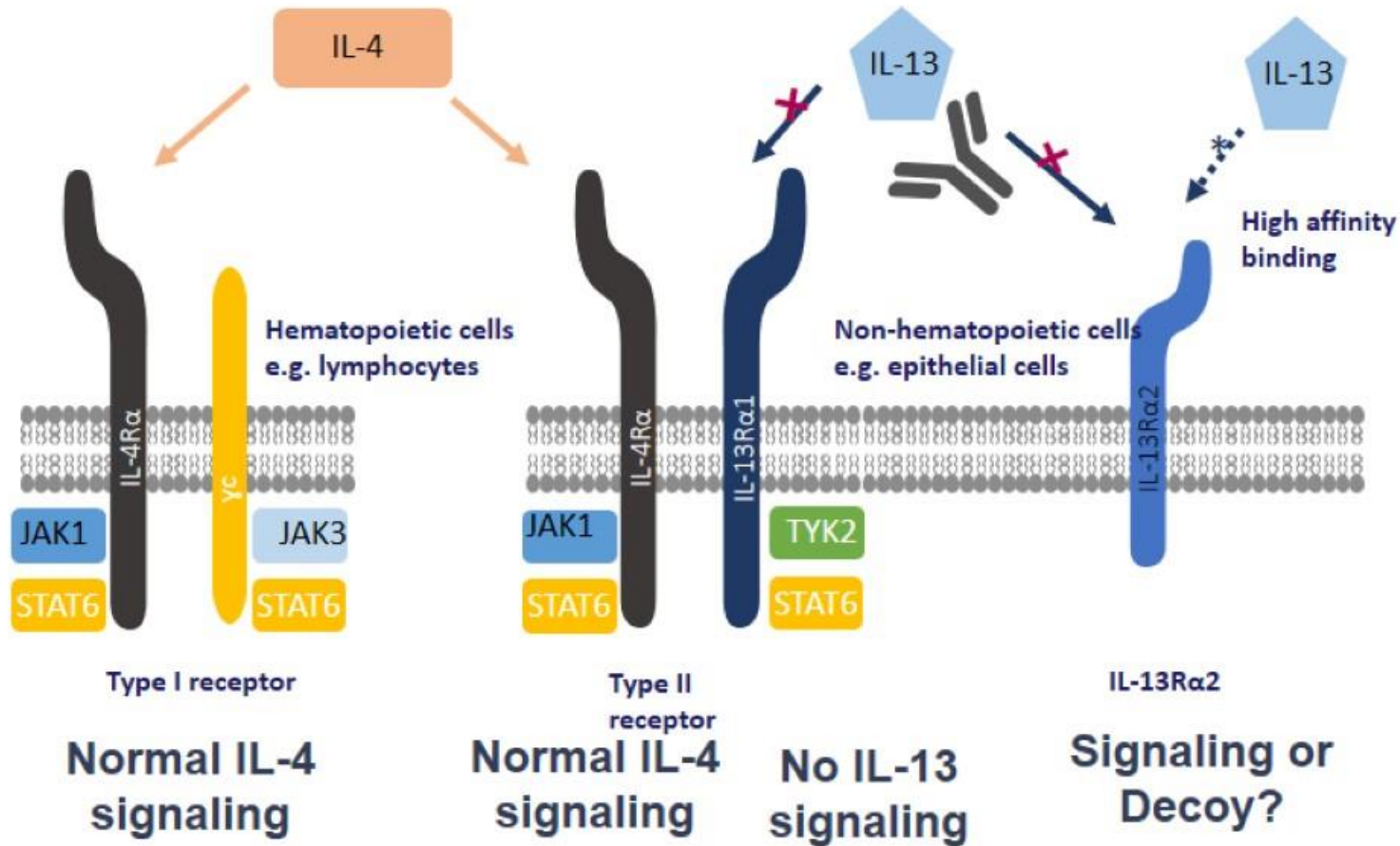
1. Paller AS, et al. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;140(3):633-643. 2. Howell MD, et al. *Front Immunol.* 2019;10:2342. 3. Ishizaki M, et al. *Int Immunol.* 2014;26(5):257-267. 4. ΠΧΠ CIBINQO 12/2021. 5. Ferretti E, et al. *J Leukoc Biol.* 2017;102(3):711-717.

# 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**

# Tralokinumab



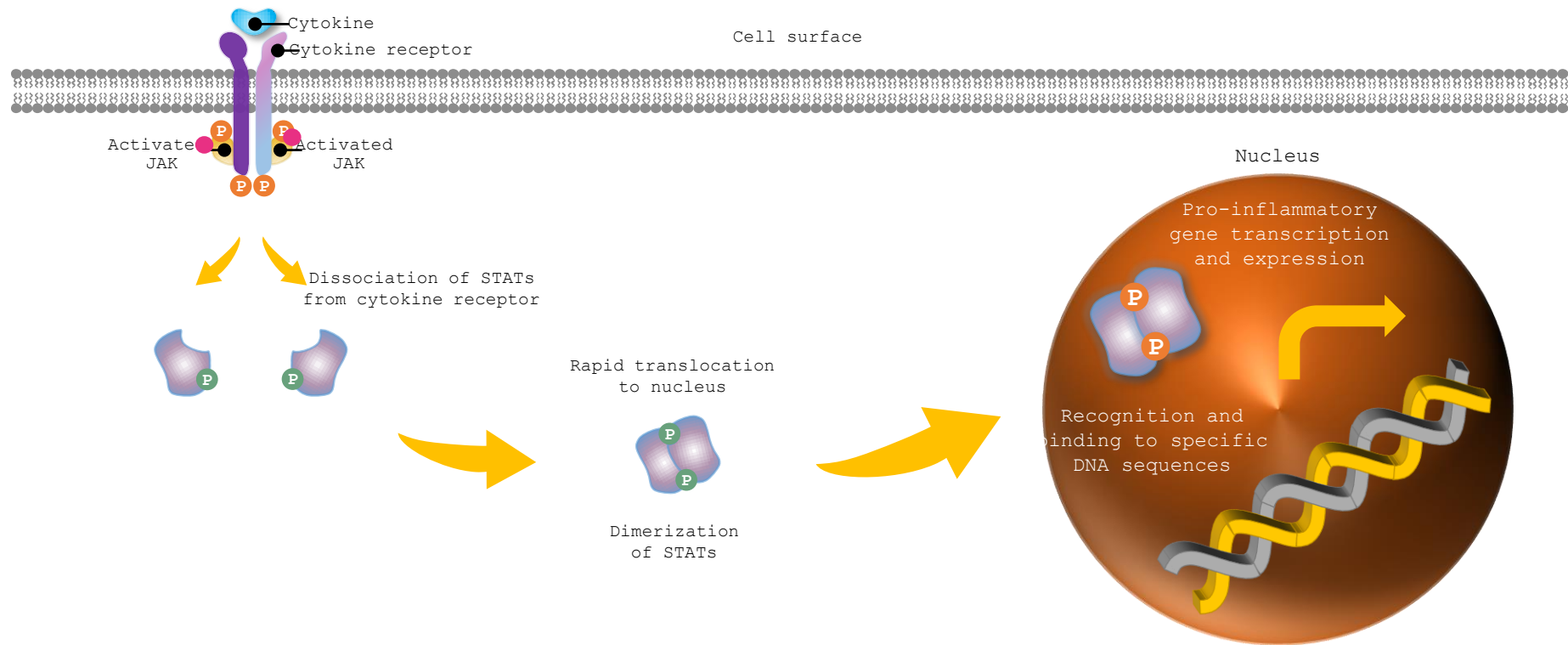
Το Tralokinumab συνδέεται με την IL-13 στον επίτοπο σύνδεσης με τέτοιο τρόπο ώστε να αναστέλλει και τις 2 υποομάδες του υποδοχέα της IL-13Rα1 and IL-13Rα2 Έτσι αποτρέπει τη μεσολαβούμενη μέσω IL-13 φλεγμονή.

\*The binding affinity of IL-13 to the decoy receptor is much higher than the affinity for tralokinumab and therefore there will be unbound IL-13 that will find the way to the decoy receptor before being captured by a tralokinumab mAb.

1. Popovic B et al. J Mol Biol 2017;429:208–219

- (JAK1, JAK2, JAK3, TYK2) ενδοκυττάρια ένζυμα που μεταδίδουν σήματα κυτοκινών & εμπλέκονται σε ένα ευρύ φάσμα διεργασιών συμπεριλαμβανομένων των φλεγμονωδών απαντήσεων (JAK1), της αιμοποίησης (JAK2) και της ανοσολογικής επιτήρησης (JAK3, TYK2)
- Στην ΑΔ οι κύριες κυτοκίνες (IL4, IL13, IL31, IL22, INFγ) μεταδίδουν σήματα μέσω της οδού JAK1

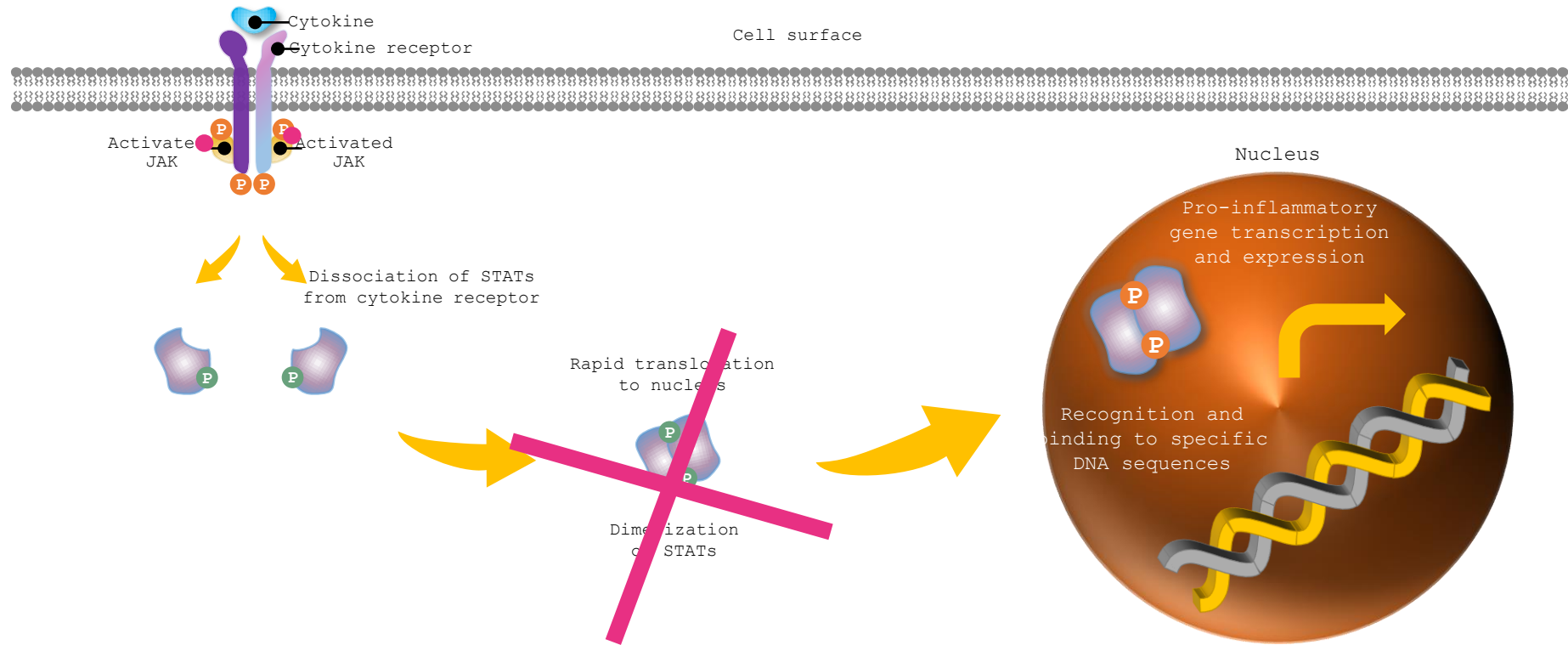
## Cytokine signaling via JAK-STAT pathway



## JAK inhibitors – Mode of Action

- Ενεργοποίηση των υποδοχέων καταλήγει σε φωσφορυλίωση των JAK κινασών, δημιουργώντας θέσεις πρόσδεσης για μέλη των STAT τα οποία ενεργοποιούνται, διμερίζονται και μεταβαίνουν στον πυρήνα και επάγουν γονιδιακή μεταγραφή
- Οι JAK1 αναστολλείς μπλοκάρουν την φωσφορυλίωση STAT αποτρέποντας το σήμα των κυτοκινών να φτάσει στον πυρήνα

«Η αναστολή του JAK1 μονοπατιού μειώνει την σηματοδότηση πολλών μεσολαβητών που προκαλούν τα συμπτώματα της ΑΔ όπως οι εκζεματικές βλάβες και ο κνησμός»



## JAK inhibitors – Mode of Action

## Approved JAK inhibitors in Atopic Dermatitis<sup>1-3</sup>

	Abrocitinib <sup>1,4</sup>	Upadacitinib <sup>2,4</sup>	Baricitinib <sup>3,5</sup>
MOA	JAK1 inhibitor	JAK1 inhibitor	JAK1/2 inhibitor
Dosing	200 mg 100 mg 50 mg	30 mg 15 mg	4 mg 2 mg
Ages	18+ (12+ in UK/USA)	12+	18+
Half life	5 hrs	9-14 hrs	13 hrs
Indications	AD	RA, PsA, AS, UC, AD	RA, AD, AA

- **Baseline monitoring:** Γενική αίματος, νεφρική - ηπατική λειτουργία, λιπιδαιμικό προφίλ, CPK, έλεγχος για ηπατίτιδες - φυματίωση – HIV

Note: IC<sub>50</sub> values are obtained from enzymatic biochemical assays. The values for baricitinib were obtained in a different study than those for upadacitinib and abrocitinib.

IC=half maximal inhibitory concentration; MOA=mechanism of action. RA= Rheumatoid arthritis, PsA=Psoriatic arthritis, AS=Ankylosing spondylitis, UC= Ulcerative Colitis, AA= Alopecia Areata

1. Cibinqo Summary of Product Characteristics. Pfizer Europe MA EEIG; 2021. 2. Rinvoq Summary of Product Characteristics. AbbVie Deutschland GmbH & Co; 2021. 3. Olumiant Summary of Product Characteristics. Eli Lilly Nederland B. V; 2021. 4. Ferreira S, et al. *Am J Clin Dermatol*. 2020;21(6):783-798. 5. Clark JD, et al. *J Med Chem*. 2014;57(1):5023-5038.

**«Τι προσφέρει η στοχευμένη αναστολή της IL4 & IL13  
και τι η αναστολή των JAKs?»**

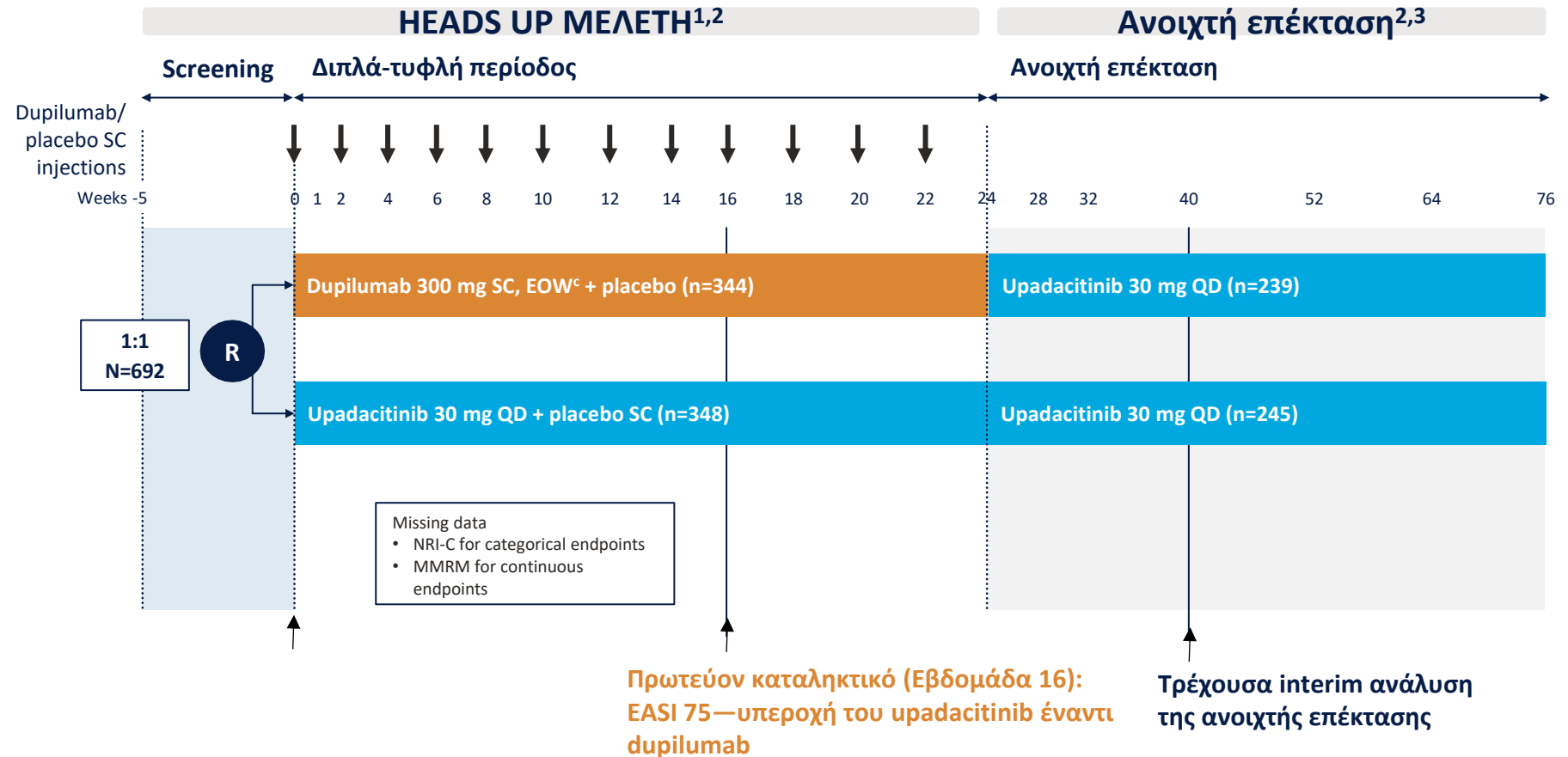
# Heads Up

## Βασικά κριτήρια ένταξης

- 18–75 ετών με χρόνια ΑΔ<sup>α</sup>
- Συμπτώματα ΑΔ για ≥3 έτη
- ≥10% BSA, EASI ≥16, και vIGA-AD ≥3
- BL εβδομαδιαία του μέσου καθημερινού χειρότερου Κνησμού (Worst Pruritus) NRS ≥4

## Βασικά κριτήρια αποκλεισμού

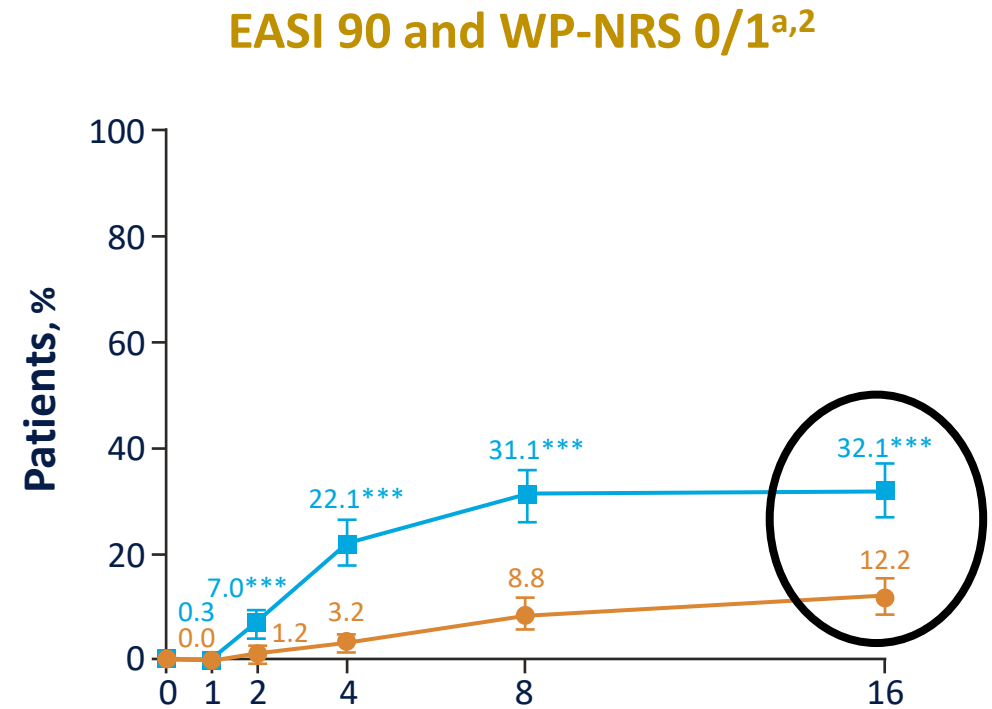
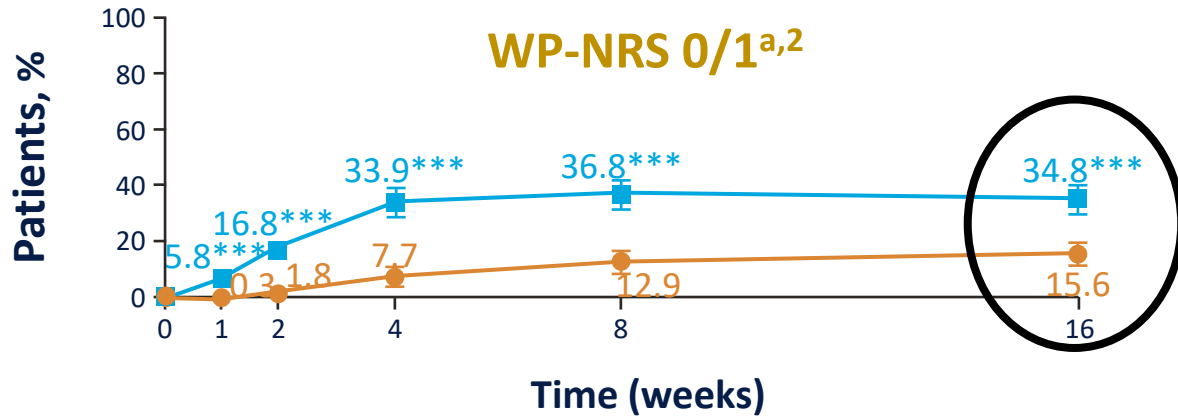
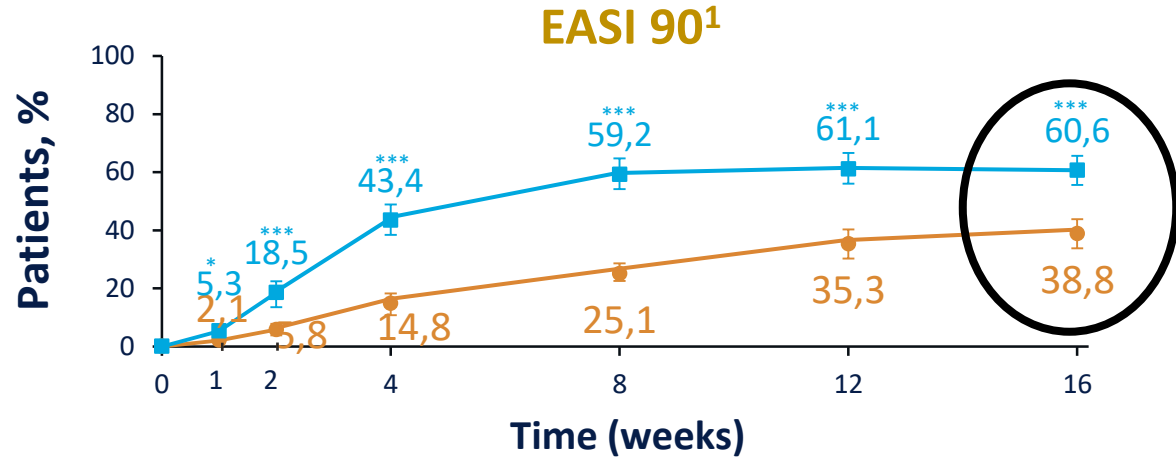
- Τοπικές θεραπείες 7 ημέρες πριν την έναρξη (BL)<sup>β</sup>
- Συστηματική θεραπεία για ΑΔ 4 εβδομάδες πριν την έναρξη (BL)
- Προηγούμενη έκθεση στο dupilumab ή JAK αναστολείς



- <sup>a</sup>Diagnosis of AD according to the Hanifin and Rajka criteria (≥3 of 4 major features and ≥3 of 23 minor features)<sup>4</sup>. <sup>b</sup>Exception of topical emollients. <sup>c</sup>Dupilumab 300 mg SC injection was administered EOW starting at the Week 2 visit and until the Week 22 visit, after an initial dose of 600 mg at the BL visit ; AD, atopic dermatitis; BL, baseline; BSA, body surface area; EASI, Eczema Area and Severity Index; EASI 75, ≥75% improvement in EASI; EOW, every other week; JAK, Janus kinase;
- MMRM, mixed-effect model repeat measurement; NRI-C, non-responder imputation incorporating multiple imputation to handle missing data due to coronavirus disease 2019; NRS, numeric rating scale; QD, once daily; R, randomization; SC, subcutaneous; vIGA-AD, validated Investigator’s Global Assessment for AD



■ Upadacitinib (n=348)    ● Dupilumab (n=344)



Την εβδομάδα 16 με upadacitinib 30mg

- 6/10 ασθενείς είχαν σχεδόν καθαρό δέρμα
- 4/10 είχαν καθόλου/σχεδόν καθόλου κνησμό
- 3/10 είχαν πετύχει και τους 2 στόχους σε συνδυασμό

\*p<0.05; \*\*p<0.01; \*\*\*p<0.001; error bars indicate 95% confidence interval<sup>a</sup>Weekly WP-NRS score was rounded to the nearest integer (0 or 1)<sup>b</sup>DUPI, dupilumab; EASI 90, ≥90% reduction in Eczema Area and Severity Index; WP-NRS, Worst Pruritus-Numeric Rating Scale . 1. Blauvelt A, et al. JAMA Dermatol 2021;157:1047–55

# JADE DARE

Αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας του **Abrocitinib 200 mg Vs Dupilumab**, για 26 Εβδομάδες, σε ασθενείς  $\geq 18$  ετών που λάμβαναν φαρμακευτική τοπική αγωγή

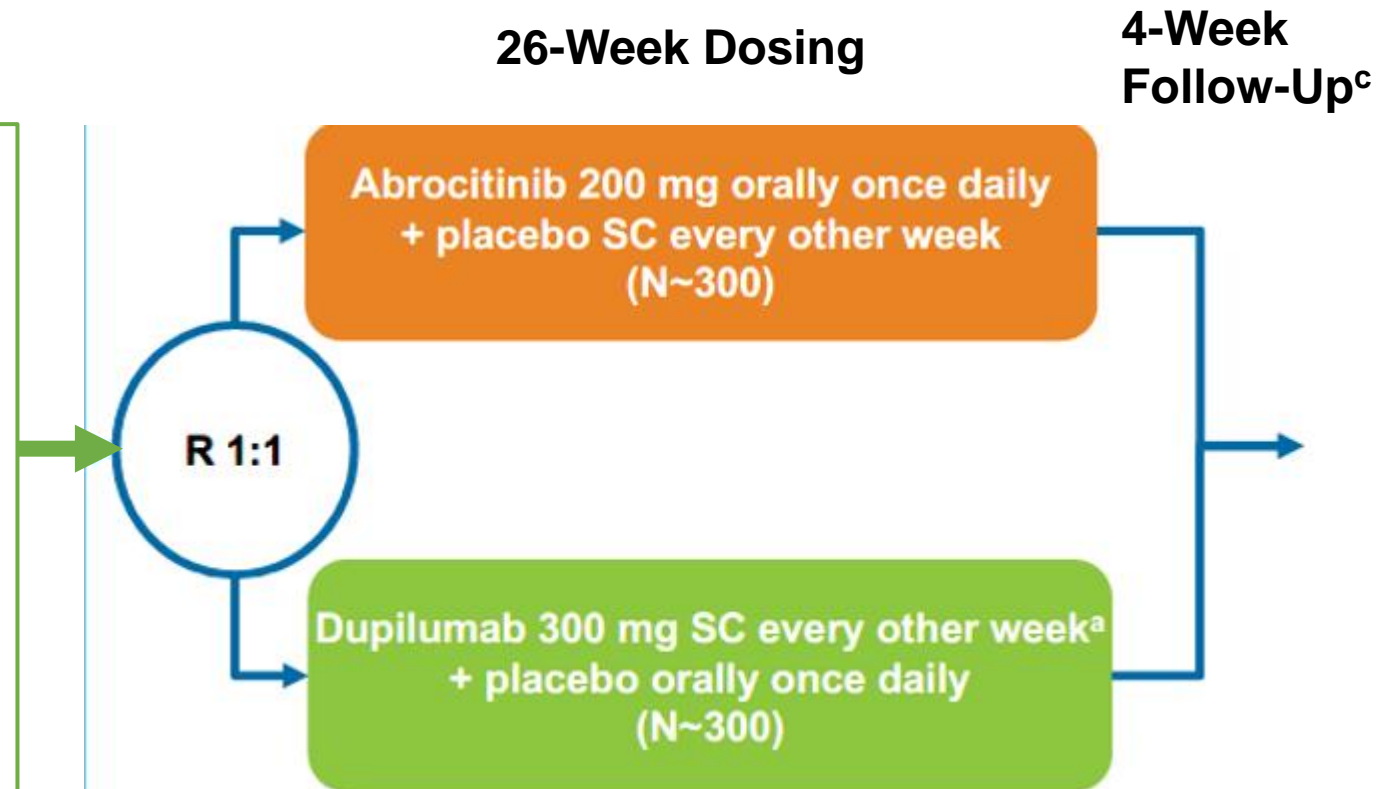
## Βασικά κριτήρια καταλληλότητας

### Ένταξη

- $\geq 18$  έτη με ΑΔ τουλάχιστον 6 μήνες
- IGA  $\geq 3$ ; EASI  $\geq 16$ ; %BSA  $\geq 10$ ; PP-NRS  $\geq 4$
- Ανεπαρκής ανταπόκριση σε τοπική θεραπεία ή ανάγκη για συστηματική θεραπεία για τον έλεγχο της ΑΔ

### Αποκλεισμός

- Ασθενείς με αυξημένο ρίσκο για VTE
- Προηγούμενη έκθεση σε anti-IL-4 ή anti-IL-13 — dupilumab, lebrikizumab, ή tralokinumab — ή ιστορικό υπερευαισθησίας, μη ανοχή, AEs, ή αλλεργική αντίδραση σχετιζόμενη με προηγούμενη έκθεση σε έκδοχα



**Όλοι οι ασθενείς εφάρμοζαν καθημερινά φαρμακευτική τοπική αγωγή (TCS, TCI, ή PDE4 αναστολέα) σε ενεργές βλάβες καθ' όλη τη διάρκεια της μελέτης<sup>b</sup>**

<sup>a</sup>After a loading dose of 600 mg at baseline

<sup>b</sup>Non-medicated topical therapy and medicated topical therapy (TCS, TCI, or PDE4 inhibitor).

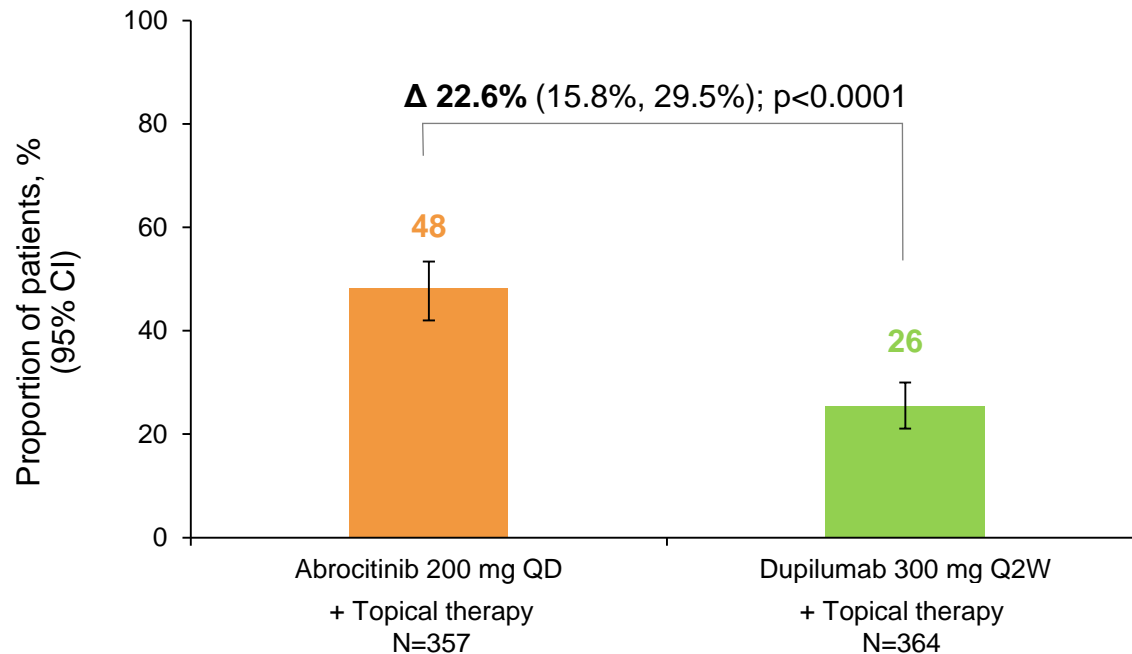
<sup>c</sup>Patients discontinuing early from treatment or who are otherwise ineligible for the B7451015 (NCT03422822) long-term extension study, will undergo a 4-week follow-up period.

# JADE DARE: Head to head μελέτη abrocitinib 200 mg +TCS vs Dupilumb +TCS

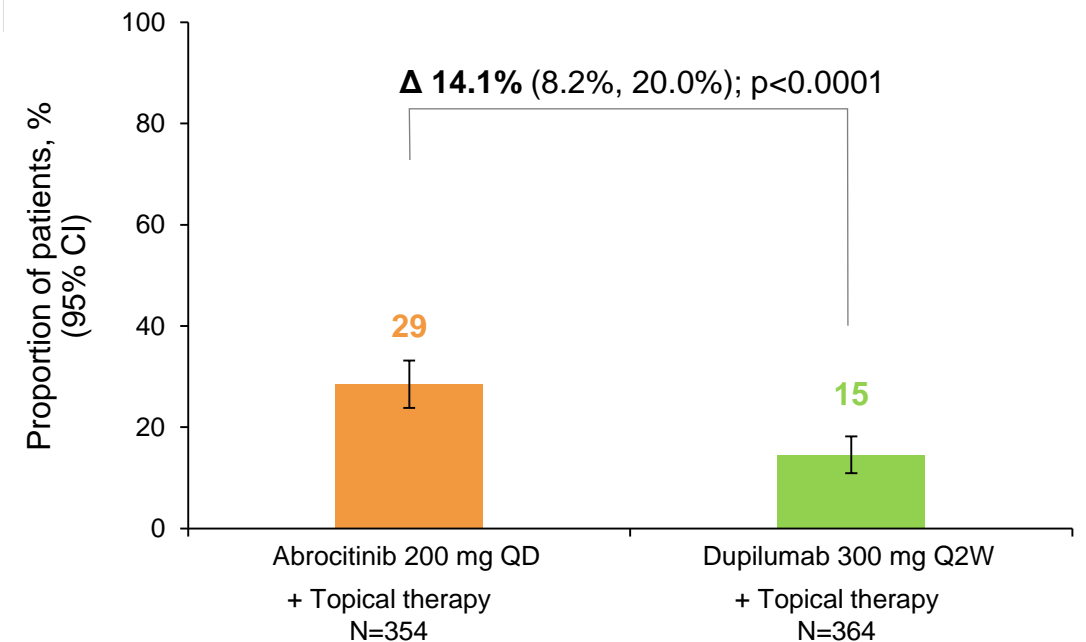


- PP-NRS4 (βελτίωση κνησμού  $\geq 4$ ) την εβδομάδα 2 πέτυχαν 48% ασθενών με abrocitinib 200mg και 26% με dupilumab
- EASI-90 την εβδομάδα 4 πέτυχαν 29% των ασθενών με abrocitinib 200mg και 15% με dupilumab

## PP-NRS4 at Week 2



## EASI-90 at Week 4



Overall family-wise Type 1 error rate for the primary endpoints was controlled at the two-sided 5% level using a sequential multiple-testing procedure.

Topical therapies encompasses background medicated topical therapy and emollients as per study protocol.

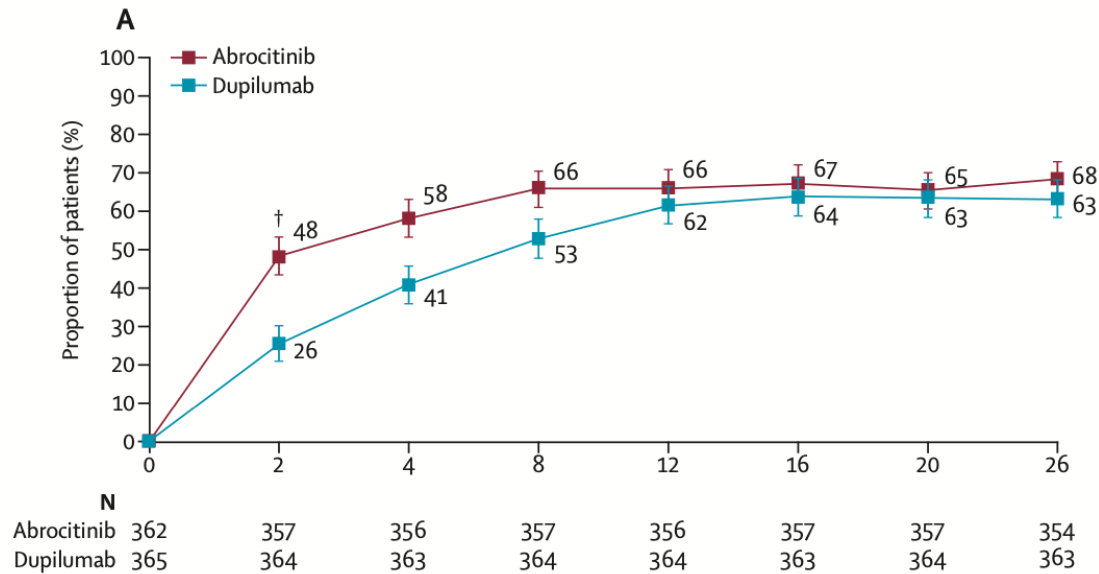
CI, confidence interval; EASI-90,  $\geq 90\%$  improvement from baseline in Eczema Area and Severity Index; PP-NRS4,  $\geq 4$ -point improvement in Peak Pruritus Numerical Rating Scale; Q2W, once every 2 weeks; QD, once daily. PP-NRS: © Regeneron Pharmaceuticals, Inc., and Sanofi, 2017.

Reich K, et al. *Lancet*. 2022;400(10348):273–82.

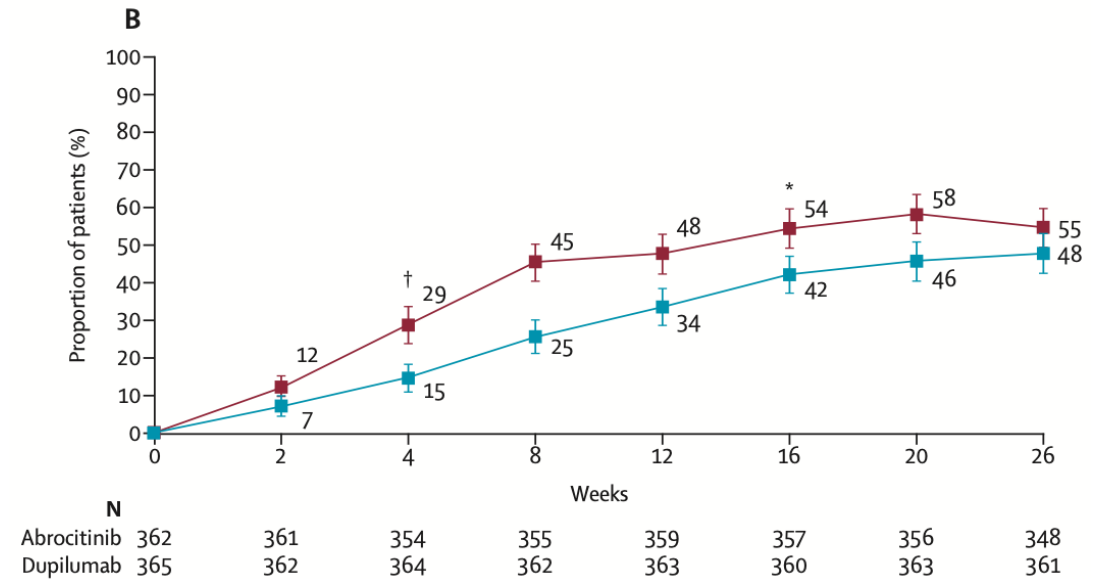
# JADE DARE: Head to head μελέτη abrocitinib 200 mg +TCS vs Dupilumb +TCS

- Η αποτελεσματικότητα στους 2 καταληκτικούς στόχους έφτασε σχεδόν τα ίδια επίπεδα την εβδομάδα 26

## PP-NRS4 from baseline to week 26

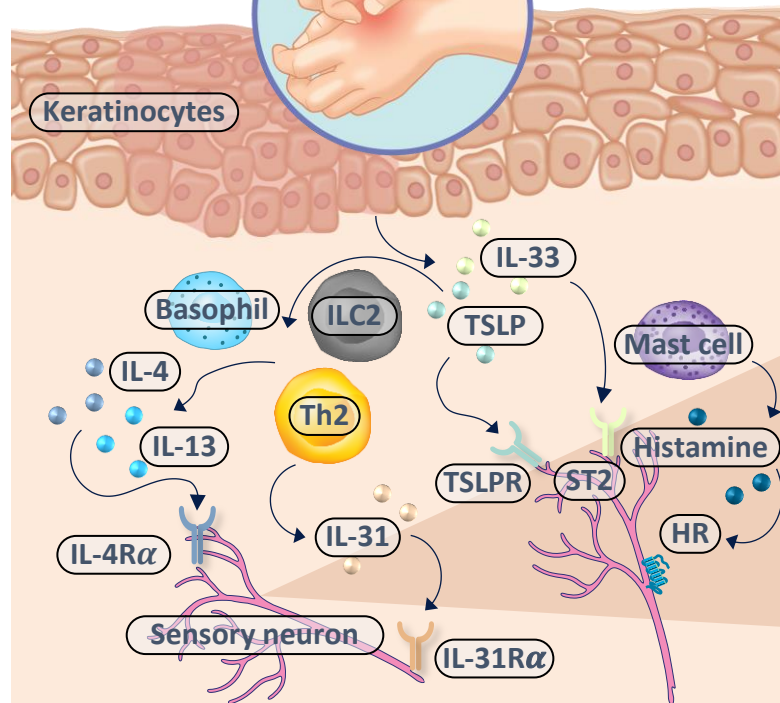


## EASI-90 from baseline to week 26

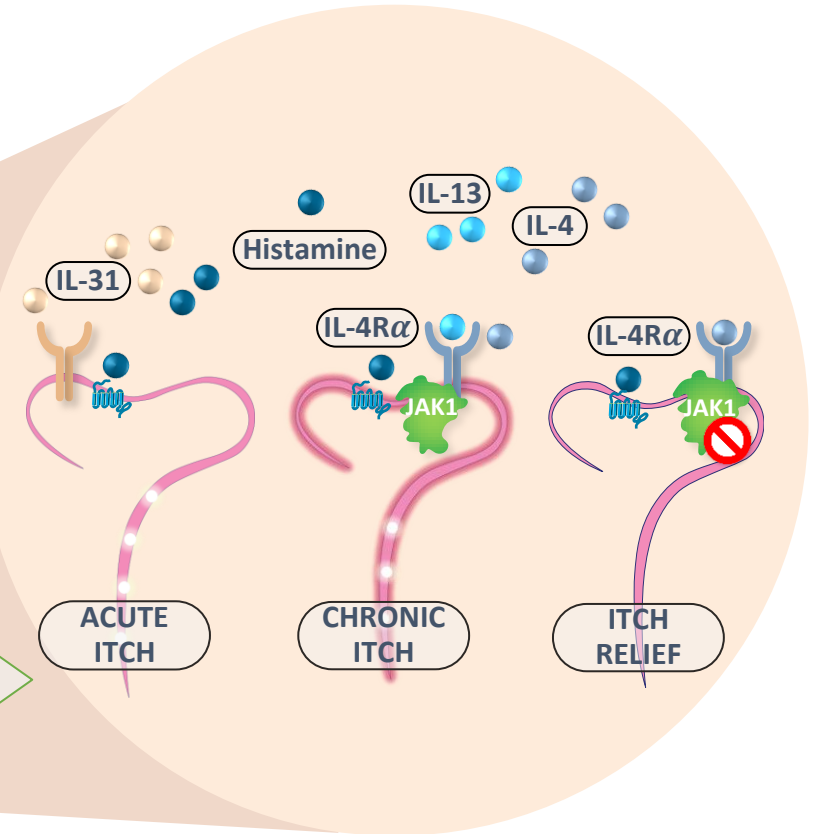


# Ο κνησμός είναι ένα κυρίαρχο χαρακτηριστικό της ατοπικής δερματίτιδας που έμμεσα επιδεινώνει τη βλάβη του δερματικού φραγμού

Η βλάβη στην επιδερμίδα μπορεί επίσης να εντείνει τον κνησμό, οδηγώντας στον κύκλο «κνησμού-ξεσμού» της ΑΔ



Οι Th2 κυττοκίνες ενεργοποιούν τους αισθητικούς νευρώνες με αποτέλεσμα Ο χρόνιος κνησμός που συνοδεύει το νόσημα να εξαρτάται από την JAK-1 σηματοδότηση

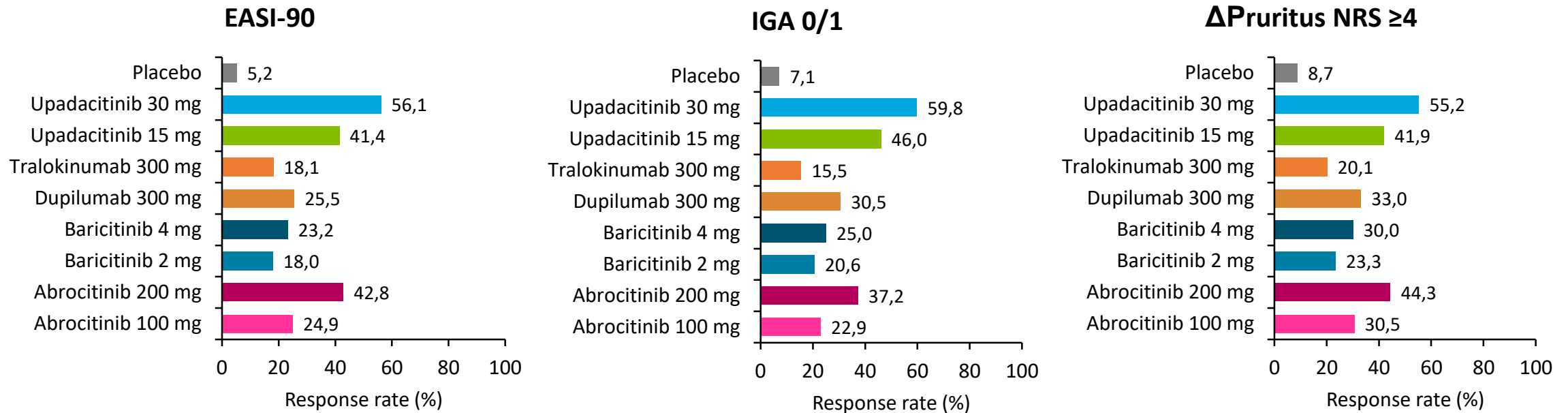


• AD, atopic dermatitis; HR, histamine receptor; IL, interleukin; ILC2, innate lymphoid cell 2; JAK, Janus kinase; ST2, suppressor of tumorigenicity; Th, T helper cell; TSLP, thymic stromal lymphopoietin; TSLPR, TSLP receptor

1. Oetjen LK, et al. Cell 2017;171:217–28.e13;  
2. Trier AM, et al. Curr Opin Immunol 2018;54:7–12;  
3. Yosipovitch G, et al. J Eur Acad Dermatol Venereol 2020;34:239–50

**Network meta-analysis:** Αποτελεσματικότητα νεότερων στοχευμένων θεραπειών στη μέτρια-σοβαρή χωρίς τοπικά κορτικοστεροειδή και αναστολείς καλσινευρίνης – monotherapy placebo control trials

## 11 placebo-controlled RCTs (N=6254)



Τα αποτελέσματα αξιολογήθηκαν στο πρωτεύον καταληκτικό σημείο εβδομάδα 12 για το abrocitinib και εβδομάδα 16 για τις άλλες

**Καλύτερη αποτελεσματικότητα κατά IGA 0/1, EASI-90, Δ NRS≥4 με upadacitinib 30mg, abrocitinib 200mg, upadacitinib 15mg**

# Systemic Immunomodulatory Treatments for Atopic Dermatitis Update of a Living Systematic Review and Network Meta-analysis

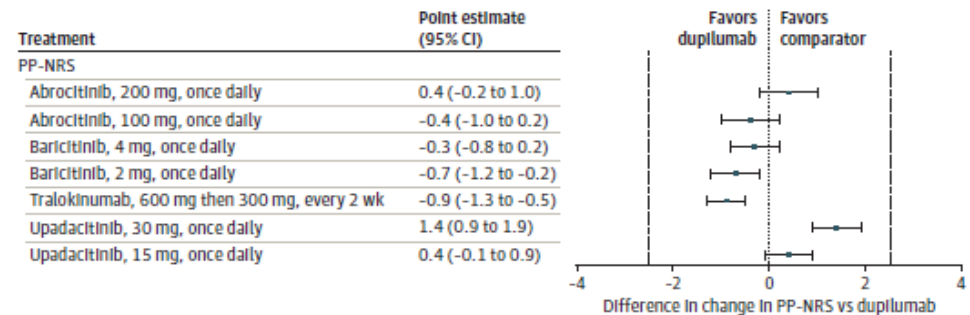
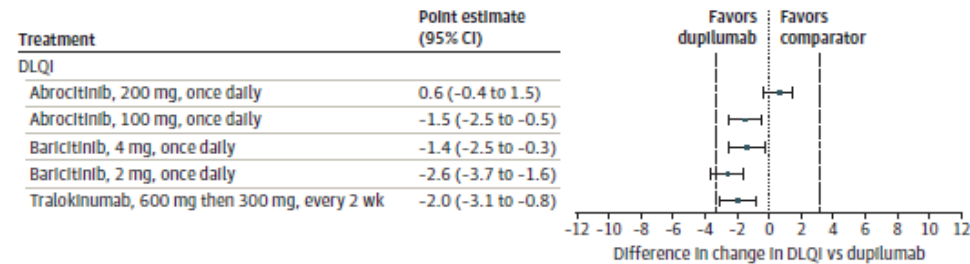
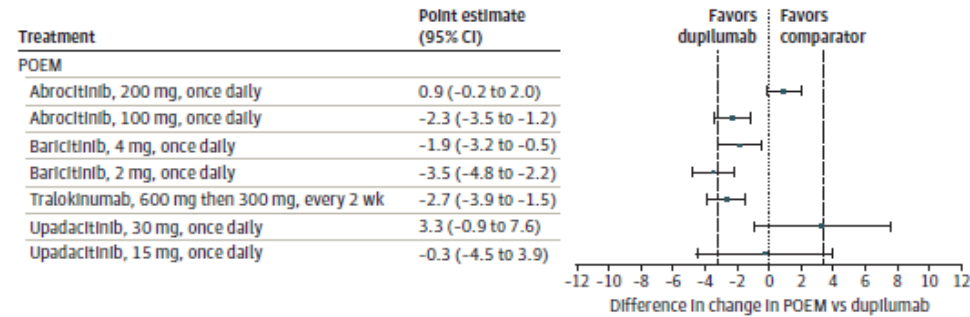
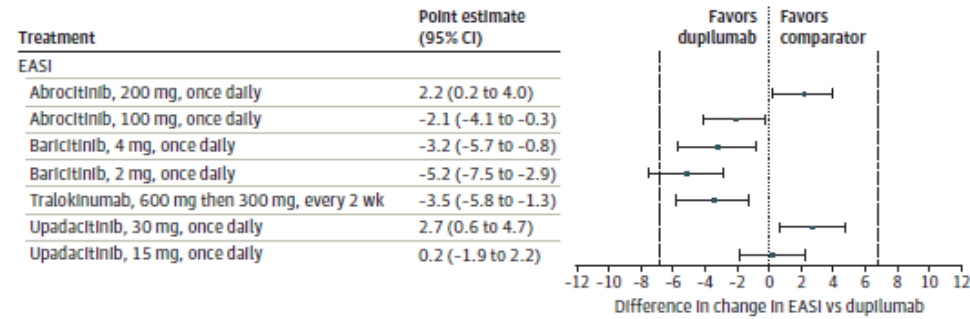
Aaron M. Drucker, MD; Deanna E. Morra, MPH; David Prieto-Merino, PhD; Alexandra G. Ellis, PhD; Zenas Z. N. Yiu, PhD; Bram Rochweg, MD; Sonya Di Giorgio, FHEA; Bernd W. M. Arentz; Tim Burton; Phyllis I. Spuls, PhD; Jochen Schmitt, MD; Carsten Flohr, PhD

**60 trials - 16.579 ασθενείς**

Με ή χωρίς τοπικά κορτικοστεροειδή  
Οποιοδήποτε comparator

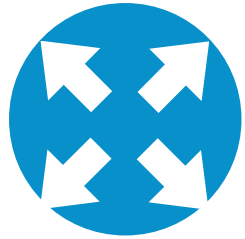
- **Abrocitinib 200mg και Upadacitinib 30mg** πέτυχαν καλύτερα scores από το dupilumab και το upadacitinib 15mg
- **Upadacitinib 15mg** πέτυχε παρόμοια scores με το dupilumab
- **Abrocitinib 100mg, Baricitinib 4mg και 2mg, και Talokinumab 300mg**, είχαν λίγο χειρότερα scores

Figure 4. Forest Plots of Network Meta-analysis Results of Adults Treated Between 8 and 16 Weeks

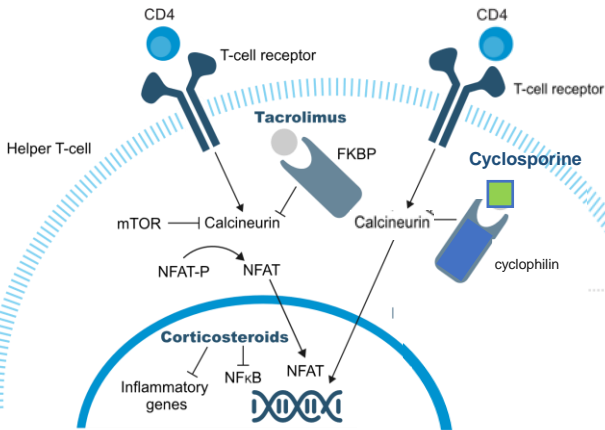


Forest plots showing change in Eczema Area and Severity Index (EASI), Patient Oriented Eczema Measure (POEM), Dermatology Life Quality Index (DLQI), and Peak Pruritus Numeric Rating Scales (PP-NRS). Results are presented for medications currently used in clinical practice or likely to be approved soon vs dupilumab on-label dosing (600 mg then 300 mg every 2 weeks). Results are presented as mean difference (MD) with 95% credible intervals (CrI). Positive values represent improvement in the disease state vs dupilumab. The vertical dashed lines represent the minimal clinically important difference for each scale. Authors can be contacted for relative effect estimates for all pairwise comparisons in the networks.

# Οι θεραπείες που επηρεάζουν πολλές φλεγμονώδεις οδούς μήπως αυξάνουν την ανοσοκαταστολή και τα σχετιζόμενα ανεπιθύμητα συμβάματα;



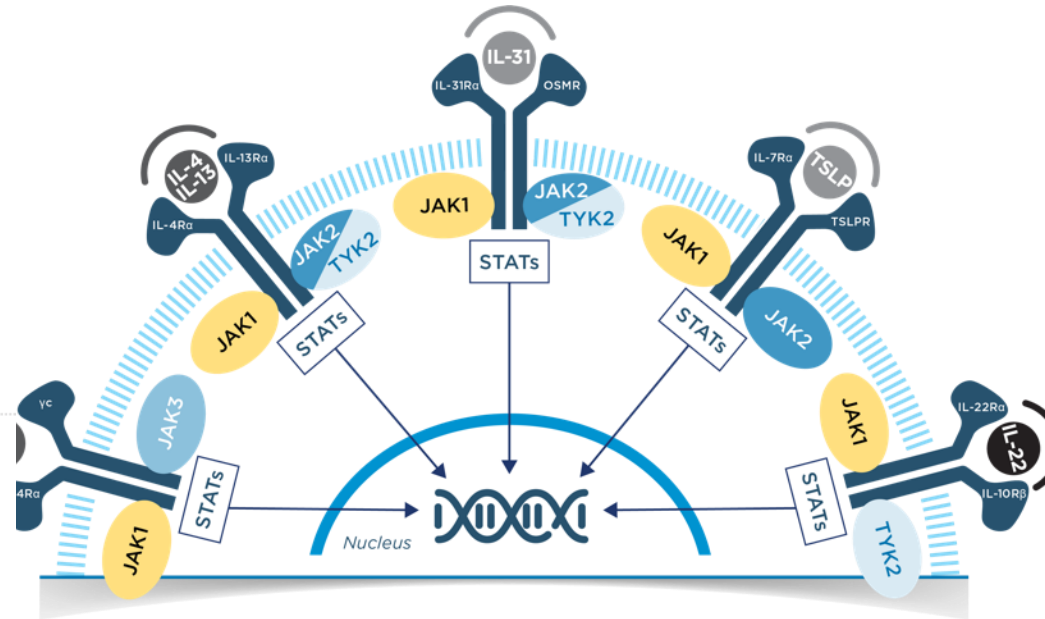
**BROAD**



**Στόχοι κλασικών ανοσοκατασταλτικών<sup>4</sup>**



**PATHWAY**



**Πλειοτροπική δράση JAKis**



**SPECIFIC**



**Σηματοδότηση IL-4 και IL-13**

1. Schwartz DM, et al. *Nat Rev Drug Discov.* 2017;16(12):843-862. Erratum in: *Nat Rev Drug Discov.* 2017;17(1):78.  
 2. Paller AS, et al. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;140(3):633-643. 3. Medbullets.com website.  
<https://step1.medbullets.com/immunology/105068/immunosuppressive-drugs>. Accessed October 8, 2020.



## Συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες Dupilumab

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 <sup>a</sup>	28 (5)	51 (10)	18 (6)	11 (10)
<b>Conjunctivitis<sup>b</sup></b>	<b>12 (2)</b>	<b>51 (10)</b>	<b>15 (5)</b>	<b>10 (9)</b>
Blepharitis	1 (<1)	2 (<1)	2 (1)	5 (5)
Oral herpes	8 (2)	20 (4)	5 (2)	3 (3)
Keratitis <sup>c</sup>	0	1 (<1)	0	4 (4)
Eye pruritus	1 (<1)	3 (1)	2 (1)	2 (2)
Other herpes simplex virus infection <sup>d</sup>	6 (1)	10 (2)	1 (<1)	1 (1)
Dry eye	0	1 (<1)	1 (<1)	2 (2)

## Συχνότερες Ανεπιθύμητες ενέργειες JAKs αναστολέων

	Abrocitinib <sup>1,4</sup>	Upadacitinib <sup>2,4</sup>	Baricitinib <sup>3,5</sup>
MOA	JAK1 inhibitor	JAK1 inhibitor	JAK1/2 inhibitor
Dosing	200 mg 100 mg 50 mg	30 mg 15 mg	4 mg 2 mg
Ages	18+ (12+ in UK/USA)	12+	18+
Half life	5 hrs	9-14 hrs	13 hrs
Indications	AD	RA, PsA, AS, UC, AD	RA, AD, AA

- Ναυτία – Κεφαλαλγία
- Λοιμώξεις ανώτερου αναπνευστικού
- Ακμή ( 4,8-15% )
- HSV υποτροπές ( 4,2-8,4% )
- Παροδική αύξηση CPK ( 3,8%-5,5% )

# FDA requires warnings about increased risk of serious heart-related events, cancer, blood clots, and death for JAK inhibitors that treat certain chronic inflammatory conditions

FDA Drug Safety Podcast

## RESEARCH SUMMARY

### Cardiovascular and Cancer Risk with Tofacitinib in Rheumatoid Arthritis

Ytterberg SR et al. DOI: 10.1056/NEJMoa2109927

#### CLINICAL PROBLEM

Tofacitinib — a targeted synthetic, disease-modifying, antirheumatic drug used to treat rheumatoid arthritis — was observed to increase serum lipid levels and the incidence of cancers during drug development. As a result, the FDA required a prospective trial of its safety as compared with that of tumor necrosis factor (TNF) inhibitors.

#### CLINICAL TRIAL

**Design:** A randomized, open-label, postauthorization, non-inferiority trial assessed the safety and efficacy of tofacitinib as compared with a TNF inhibitor in patients with rheumatoid arthritis.

**Intervention:** 4362 patients who were 50 years of age or older and had at least one additional cardiovascular risk factor were randomly assigned to receive oral tofacitinib (5 mg or 10 mg twice daily) or a subcutaneous TNF inhibitor (adalimumab [40 mg every 2 weeks] or etanercept [50 mg once weekly]). The coprimary end points were adjudicated major adverse cardiovascular events (MACE, defined as death from cardiovascular causes, nonfatal myocardial infarction, or nonfatal stroke) and cancers, excluding nonmelanoma skin cancer.

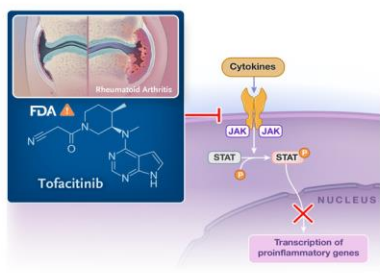
#### RESULTS

During a median follow-up of 4 years, the incidences of MACE and cancer were higher among tofacitinib recipients (combined dose groups) than among TNF inhibitor recipients; thus, noninferiority of tofacitinib was not established. The incidence of serious infections was higher in the 10-mg tofacitinib group than in the TNF inhibitor group, and the incidences of adjudicated opportunistic infections (including herpes zoster), all herpes zoster, and adjudicated nonmelanoma skin cancer were higher in both tofacitinib dose groups than in the TNF inhibitor group. Efficacy was similar with the use of tofacitinib or a TNF inhibitor.

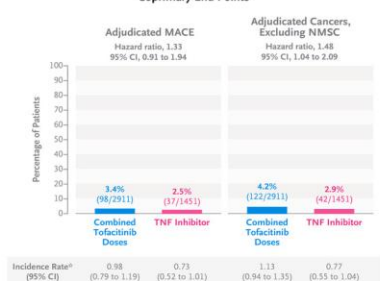
#### LIMITATIONS

- The trial design was open-label, and discontinuation rates were high.
- The TNF inhibitor was adalimumab in North America and etanercept elsewhere.

Links: Full Article | NEJM Quick Take | Editorial



#### Coprimary End Points



\*Number of patients with first event per 100 patient-years.

#### CONCLUSIONS

Risks of MACE and cancers were higher with tofacitinib than with TNF inhibitors among patients with rheumatoid arthritis; noninferiority of tofacitinib was not shown for these end points.



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

10 March 2023  
EMA/142279/2023

EMA confirms measures to minimise risk of serious side effects with Janus kinase inhibitors for chronic inflammatory disorders



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

The Committee recommended that these medicines should be used in the following patients only if no suitable treatment alternatives are available: those aged 65 years or above, those at increased risk of major cardiovascular problems (such as heart attack or stroke), those who smoke or have done so for a long time in the past and those at increased risk of cancer.

The Committee also recommended using JAK inhibitors with caution in patients with risk factors for blood clots in the lungs and in deep veins (venous thromboembolism, VTE) other than those listed above. Further, the doses should be reduced in some patient groups who may be at risk of VTE, cancer or major cardiovascular problems.

# Δεδομένα ασφάλειας **Upadacitinib** 4ετίας

Ποσοστά ανεπιθύμητων ενεργειών ειδικού ενδιαφέροντος (AESIs) για όλους τους ασθενείς στο 1 έτος και έως στα 4 έτη θεραπείες με το Upadacitinib

	1 έτος		Έως 4 έτη	
	UPA 15 mg (N=1239) PY=1373.4	UPA 30 mg (N=1246) PY=1414.2	UPA 15 mg (N=1340) PY=3055.3	UPA 30 mg (N=1353) PY=3231.0
Ανεπιθύμητες ενέργειες ειδικού ενδιαφέροντος	Συμβάντα ανά 100 Ασθενο-έτη (E/100 PY)			
Σοβαρές λοιμώξεις	2.3	2.8	2.2	2.8
Ευκαιριακές λοιμώξεις <sup>1</sup>	1.6	1.9	1.8	2.4
Ερπητικό έκζεμα	1.5	1.1	1.7	2.3
Ενεργή φυματίωση	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
Έρπης ζωστήρας	3.5	5.2	3.1	5.8
Μη μελανωματικός καρκίνος του δέρματος (NMSC) <sup>2</sup>	0.3	0.4	0.4	0.3
Κακοήθειες εκτός NMSC <sup>2</sup>	0.1	0.5	0.4	0.3
Γαστρεντερικές Διατρήσεις	0	0	0	0
Μείζονα καρδιαγγειακά συμβάντα (MACE) <sup>2,3</sup>	0.1	<0.1	<0.1	<0.1
Φλεβικές θρομβοεμβολές (VTE) <sup>2,3</sup>	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
ΑΕ που οδήγησαν σε θάνατο	0	<0.1	0	<0.1

Συνολικά, το προφίλ ασφάλειας που παρατηρήθηκε σε ασθενείς με ΑΔ που έλαβαν θεραπεία με UPA ήταν παρόμοιο με το προφίλ ασφάλειας σε ασθενείς με ΡΑ.

Treatment-emergent adverse events of special interest (AESI) were analyzed as exposure-adjusted rates per 100 patient-years (PY) for the entire treatment period to adjust for potentially different durations of follow-up. MACE was defined as CV death, non-fatal MI, and non-fatal stroke. VTE was defined as deep vein thrombosis and pulmonary embolism. AE, adverse events; CV, cardiovascular events; UPA, upadacitinib; PY, patient-years, AE, ΑΔ. Ατοπική Δερματίτιδα, ΡΑ, Ρευματοειδής Αρθρίτιδα. Ανεπιθύμητη ενέργεια. 1 Excluding tuberculosis/herpes zoster, 2 Rates shown are n/100 PY=number of subjects with at least one event per 100 PY, 3 Adjudicated. Silverberg J, et al. Presented at the Revolutionizing Atopic Dermatitis (RAD), April 29, 2023 – May 1, 2023

Patients, <i>n</i> (%)	Abrocitinib 100 mg QD, N=595	Abrocitinib 200 mg QD, N=521
TEAEs	449 (75.5)	427 (82.0)
Serious TEAEs	28 (4.7)	37 (7.1)
Severe TEAEs	40 (6.7)	40 (7.7)
TEAEs leading to study discontinuation	41 (6.9)	49 (9.4)
TEAEs leading to study drug discontinuation but continued study <sup>a</sup>	3 (0.5)	5 (1.0)
Deaths	0 (0)	1 (0.2)
TEAEs occurring in ≥5% of either treatment group		
Nasopharyngitis	110 (18.5)	89 (17.1)
Atopic dermatitis	96 (16.1)	56 (10.7)
Nausea	34 (5.7)	78 (15.0)
Upper respiratory tract infection	65 (10.9)	69 (13.2)
Headache	34 (5.7)	48 (9.2)
Acne	19 (3.2)	40 (7.7)
Blood creatine phosphokinase increased	28 (4.7)	29 (5.6)
Herpes simplex	19 (3.2)	27 (5.2)

*Note:* Serious TEAEs are defined as TEAEs that require hospitalization; are life-threatening or fatal; result in persistent/significant disability/incapacity; result in congenital anomaly/birth defect or are considered an important medical event. Severe TEAEs are defined as TEAEs that interfere significantly with the patient's usual functioning.

Abbreviations: AE, adverse event; LTE, long-term extension; QD, once daily; TEAE, treatment-emergent adverse event.

<sup>a</sup>Patients who had an AE record that indicated that action taken with abrocitinib treatment was drug withdrawn but AE did not cause the patient to be discontinued from the study.

## Abrocitinib efficacy and safety in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: Results from phase 3 studies, including the long-term extension JADE EXTEND study





## Safety of baricitinib for the treatment of atopic dermatitis over a median of 1.6 years and up to 3.9 years of treatment: an updated integrated analysis of eight clinical trials

**Table 2.** Overview of safety measures including drug exposure, treatment-emergent adverse events, and adverse events of special interest.

	Placebo-controlled (to week 16)			2-mg–4-mg extended		All-bari-AD <sup>a</sup> All-bari-AD (N = 2636)
	Placebo (N = 743)	Bari 2 mg (N = 576)	Bari 4 mg (N = 489)	Bari 2 mg <sup>b</sup> (N = 584)	Bari 4 mg (N = 497)	
<b>Exposure</b>						
Total patient-years	211.8	169.1	147.1	727.1	800.1	4628.4
Patients with $\geq 52$ weeks, n (%)	—	—	—	294 (50.3)	315 (63.4)	1659 (62.9)
Patient with $\geq 84$ weeks, n (%)	—	—	—	159 (27.2)	191 (38.4)	1318 (50.0)
Median duration, days	113.0	113.0	113.0	364.0	475.0	587.5
Longest exposure, days	168	128	155	1402	1422	1422
<b>Adverse events, n (adj %) [adj IR/100 PYR]<sup>c</sup></b>						
Any TEAE	388 (43.2) [234.7]	347 (49.3) [281.4]	300 (51.0) [300.1]	428 [214.7]	407 [216.3]	2040 [145.8]
SAE	21 (2.3) [8.0]	10 (1.4) [4.4]	14 (2.3) [7.7]	33 [4.2]	58 [7.9]	237 [5.2]
Interruption of study drug due to AE	14 (1.6) [5.4]	27 (3.4) [11.6]	26 (4.6) [15.8]	77 [11.2]	81 [11.7]	410 [9.6]
Discontinuation of study drug due to AE	13 (1.4) [4.6]	10 (1.5) [4.7]	15 (2.1) [6.5]	22 [2.7]	37 [4.6]	158 [3.4]
Death, n (IR)	0	0	0	0	0	4 [0.1] <sup>d</sup>
<b>Infections, n (adj %) [adj IR/100 PYR]<sup>e</sup></b>						
Treatment-emergent infections	216 (24.2) [100.3]	212 (29.8) [128.0]	183 (31.5) [134.5]	326 [99.7]	312 [96.0]	1519 [67.2]
Serious infection	5 (0.6) [2.1]	3 (0.4) [1.0]	3 (0.6) [1.9]	12 [1.4]	20 [2.7]	82 [1.8]
Herpes zoster cluster <sup>e</sup>	3 (0.3) [1.0]	6 (0.8) [2.7]	0	23 [3.2]	22 [3.0]	127 [2.8]
Herpes simplex cluster <sup>f</sup>	22 (2.7) [9.4]	25 (3.6) [12.4]	35 (6.1) [21.3]	52 [7.5]	72 [10.7]	288 [6.7]
Eczema herpeticum <sup>g</sup>	4 (0.4) [1.3]	1 (0.2) [0.7]	7 (1.4) [4.5]	9 [1.1]	18 [2.2]	67 [1.4]
Skin infections requiring antibiotic treatment	38 (4.4) [15.7]	31 (4.8) [16.6]	18 (3.4) [11.4]	31 [4.5]	19 [2.5]	76 [1.7]
TB	0	0	0	0	0	0
Opportunistic infection excluding TB	1 (0.1) [0.4]	1 (0.1) [0.3]	0	5 [0.6]	3 [0.5]	14 [0.3]
<b>Malignancy, n (adj %) [adj IR/100 PYR]<sup>c</sup></b>						
Malignancy excluding NMSC	2 (0.2) [0.66]	0	0	2 [0.28]	0	14 [0.30]
NMSC	1 (0.2) [0.68]	0	0	1 [0.10]	1 [0.12]	11 [0.23]
<b>Adverse cardiovascular events of special interest, n (adj %) [adj IR/100 PYR]<sup>c</sup></b>						
MACE	0	0	0	1 [0.10]	1 [0.11]	7 [0.15] <sup>h</sup>
DVT/PE	0	0	1 (0.1) [0.38]	0	2 [0.23]	3 [0.06]
DVT	0	0	0	0	0	0
PE	0	0	1 (0.1) [0.38]	0	2 [0.23]	3 [0.06]
<b>GI disorder, n (adj %) [adj IR/100 PYR]<sup>c</sup></b>						
GI perforations	0	0	0	0	1 [0.17]	1 [0.02]
<b>Ocular AEs, n (adj %) [adj IR/100 PYR]<sup>c</sup></b>						
Conjunctival disorders	15 (2.1) [7.5]	12 (1.6) [5.6]	6 (1.2) [3.7]	26 [3.6]	26 [3.7]	144 [3.2]



## The safety of systemic Janus kinase inhibitors in atopic dermatitis: a systematic review and network meta-analysis

Carlos Alves<sup>1</sup>  · Ana Penedones<sup>1</sup>  · Diogo Mendes<sup>1</sup>  · Francisco Batel Marques<sup>1</sup> 

The rarity of the events evaluated and the relatively short-term duration of follow-up from the RCTs included in this network meta-analysis are its main limitations. Apart from any adverse events and any infections, the incidence of the events considered for the remaining outcomes was low, with some trials reporting zero events. In this sample of RCTs, no cases of tuberculosis, MACE, or thrombosis were identified among the patients treated with JAK inhibitors. Most of the cardiac and vascular events identified among the systemic

Alves, Carlos et al. “The safety of systemic Janus kinase inhibitors in atopic dermatitis: a systematic review and network meta-analysis.” *European journal of clinical pharmacology* vol. 78,12 (2022): 1923-1933. doi:10.1007/s00228-022-03400-4



## The safety of systemic Janus kinase inhibitors in atopic dermatitis: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials

Sanghyuk Yoon<sup>1</sup> | Kihun Kim<sup>1,2</sup> | Kihyuk  
Byungsoo Kim<sup>3</sup> | Moon-Bum Kim<sup>3</sup> | Hyu

compared between the JAK inhibitors and placebo groups. Fourteen randomized controlled trials were analysed published between 2019 and 2022. The JAK inhibitors included in the analysis were abrocitinib (10, 30, 100 and 200 mg), baricitinib (1, 2 and 4 mg) and upadacitinib (7.5, 15 and 30 mg). The risk of herpes zoster, headache, acne, elevated blood creatinine phosphokinase and nausea was significantly increased, but the risk of serious infection, non-melanoma skin cancer (NMSC), malignancies other than NMSC, major adverse cardiovascular event, venous thromboembolism and nasopharyngitis was not increased. This study provides comprehensive clinical evidence on the risk of various adverse events in patients with atopic dermatitis. However, since the follow-up periods of the studies analysed in this review were mostly limited to 16 weeks or less, it is recommended that comprehensive long-term observational studies be conducted to determine any potential adverse events associated with major cardiovascular events or malignancies, which typically have prolonged courses.

## **Janus kinase inhibitors for the treatment of atopic dermatitis: Real-life data on efficacy and safety in light of the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee recommended measures**

- 18 Γαλλικά κέντρα, 212 ασθενείς
- Ασθενείς που είχαν λάβει Jak αναστολείς για μέτρια σοβαρή ΑΔ
- 64% των ασθενών είχαν ένα παράγοντα κινδύνου σύμφωνα με το PRAC
- 50% των γυναικών χρησιμοποιούσαν αντισυλληπτικά
- Μετά από έκθεση για  $10.8 \pm 8.8$  months (range 0.3–43.7) δεν αναφέρθηκε κανένα καρδιαγγειακό, θρομβοεμβολικό επεισόδιο ή νεοπλασία

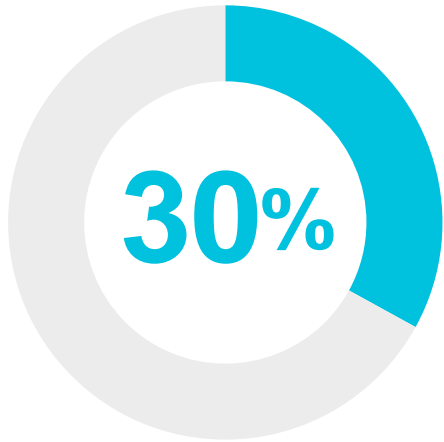
**TABLE 1** Baseline demographics and disease characteristics at visit 1.

Parameter	
Age, years	32.5 ± 13 (12–92)
Female sex <i>n</i> (%)	115 (54)
BMI >25 kg/m <sup>2</sup> <i>n</i> (%)	52 (24.6)
BMI >30 kg/m <sup>2</sup> <i>n</i> (%)	15 (7)
Disease severity	
IGA score	3 ± 1.6 (0–3)
EASI score	23 ± 14.4 (0–57)
Previous AD treatments <i>n</i> (%)	
Cyclosporine	135 (63.4)
Methotrexate	47 (22.1)
Oral corticosteroids	23 (10.8)
Phototherapy	47 (22)
Dupilumab	126 (59.2)
Tralokinumab	10 (4.7)
Alitretinoin	11 (5.2)
Topical corticosteroids only	93 (43.7)
Other	7 (3.3)
Cardiovascular risk factors <i>n</i> (%)	
Smoking	
Current	48 (22.4)
Past	25 (11.6)
Never	141 (65.9)
Current or past smokers >10 pack-years	15 (10.9)
Hypertension	9
Diabetes	0
HDL <40 mg/dL	12
Familial early-onset history of coronary artery disease	2
Personal history of coronary artery disease	1
Familial history of VTE	1
Personal history of VTE	1
Estroprogestative pill contraception	68

At risk patients as defined by the PRAC <sup>a</sup> <i>n</i> (%)	
No risk factors	77 (36)
At least one risk factor	137 (64)
At least two risk factors	39 (18.2)
At least three risk factors	6 (2.8)

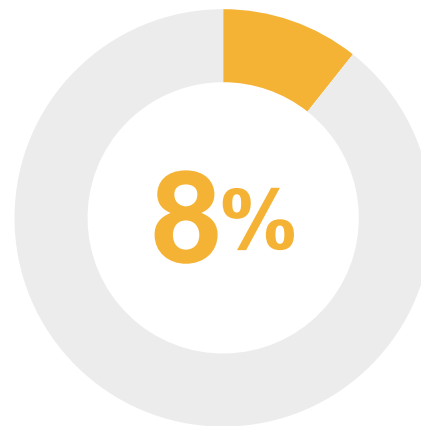
# Η μειοψηφία των ασθενών με μέτρια έως σοβαρή ΑΔ λαμβάνει συστηματική θεραπεία

Σύμφωνα με διάφορα εργαλεία αξιολόγησης που χρησιμοποιούνται στις κλινικές μελέτες<sup>2</sup>



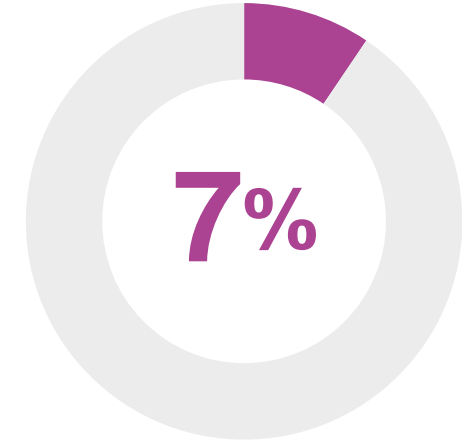
των ασθενών έχουν μέτρια έως σοβαρή ΑΔ<sup>a</sup>

Μελέτη διασταυρωτού σχεδιασμού με χρήση αναδρομικών δεδομένων<sup>3</sup> (n=401)



των ασθενών με μέτρια έως σοβαρή ΑΔ έλαβαν συστηματική θεραπεία<sup>a</sup>

Μελέτη διασταυρωτού σχεδιασμού σε ενήλικες με ΑΔ<sup>4</sup> (n=3842)



των ασθενών με σοβαρή ΑΔ<sup>b</sup> έλαβαν οποιαδήποτε συστηματική θεραπεία

<sup>a</sup>SCORAD  $\geq 25$ ; <sup>b</sup>PO-SCORAD  $>50$ .

AD, atopic dermatitis; PO-SCORAD, Patient-Oriented SCORing Atopic Dermatitis; QoL, quality of life; SCORAD, SCORing Atopic Dermatitis.

1. Megna M, et al. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2017;7(1):1–23; 2. World Allergy Organization. *WAO White Book on Allergy*. 2013. [eBook]. <https://www.worldallergy.org/UserFiles/file/WhiteBook2-2013-v8.pdf> [Last accessed Jul 2023]; 3. Pascal C, et al. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34(10):2339–45; 4. Egeberg A and Thyssen JP. *J Am Acad Dermatol*. 2019;81(4):943–9.

# “Therapeutic inertia” στην Ατοπική Δερματίτιδα

- Η αποτυχία του να ξεκινήσεις ή να εντατικοποιήσεις τη θεραπεία όταν υπάρχουν κατευθυντήριες οδηγίες
- Αρχικά μελετήθηκε στην υπέρταση, στον διαβήτη: παρατηρήθηκε στο ~1/3 των επαγγελματιών υγείας
- 90 δερματολόγοι στη Γαλλία
  - Σε 25.6% των δερματολόγων παρατηρήθηκε «θεραπευτική αδράνεια»
  - 30% ενθάρρυναν τους ασθενείς να είναι πιο συμμορφωμένοι με τις τοπικές θεραπείες



# Συμπεράσματα

- Οι νέοι παράγοντες οδηγούν σε αυξημένη ενημέρωση των ασθενών και περισσότεροι ασθενείς με μέτρια σοβαρή ΑΔ αναζητούν συστηματική θεραπεία
- Οι νέες θεραπείες φαίνονται αποτελεσματικές αλλά το χρονικό διάστημα εμπειρίας στη χορήγηση είναι περιορισμένο
- Υπάρχουν ανικανοποίητες ανάγκες στη θεραπεία της ΑΔ
- Πολλοί είναι οι παράγοντες εκείνοι που θα καθορίσουν την θεραπευτική επιλογή (ηλικία, κάπνισμα, συννοσηρότητες, προτίμηση ασθενούς)
- Η εξατομικευμένη προσέγγιση είναι ο χρυσός κανόνας.



**15°**

Πανελλήνιο  
Συνέδριο

**ΕΠΙΕΜΙΥ**

28 Σεπτεμβρίου - 1 Οκτωβρίου  
Aquila Atlantis Hotel,  
Ηράκλειο Κρήτης

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝ  
ΓΙΑ ΤΗ ΜΥΟΣΚΕ

www.

Ευχαριστώ για την προσοχή σας!