



WARSZAWA  
sierpień 2023

# Atopowe Zapalenie Skóry

## wyzwania nie tylko kliniczne

### **Autorzy Raportu:**

**Karina Jahnz-Różyk, prof. dr hab. n. med.**

Klinika Chorób Wewnętrznych, Pneumonologii, Alergologii i Immunologii  
Klinicznej, Wojskowy Instytut Medyczny

**Witold Owczarek, prof. Instytutu płk prof. dr hab. .n. med. i n. o zdr.**

Klinika Dermatologii, Wojskowy Instytut Medyczny

**Jakub Gierczyński, dr n. med., MBA,**

Health and Disease Management Institute

**Dagmara Różyk, Mecenas**

Wydanie opracowane sfinansowane ze środków sponsorów:  
Lilly, Pfizer, LeoPharma, Sanofi, AbbVie

## Spis treści

Wstęp .....	3
Obciążenie chorobą i cel terapii.....	4
Kliniczne fundamenty indywidualizacji leczenia.....	6
Zmieniający się standard terapii .....	9
Interdyscyplinarność opieki nad chorym.....	13
Literatura .....	15

## Wstęp

Przez wiele lat atopowe zapalenie skóry (AZS) było pomijane w kontekście stosowania nowoczesnych terapii. Mogło to wynikać z percepcji choroby jako niezwiązanej ze wzrostem śmiertelności, a więc, będącej na orbicie, a nie w centrum, zainteresowań interesariuszy systemu ochrony zdrowia. Mimo to, choroba ma istotny wpływ na życie ludzi nią dotkniętych. Liczne badania potwierdzają, że AZS obniża jakość życia chorych wpływając na jakość snu, poczucie niepokoju i występowanie depresji.<sup>1-4</sup> To czasami prowadzi do myśli samobójczych i samobójstw.<sup>4-7</sup> AZS powoduje stygmatyzację chorych<sup>3</sup> i jest również czynnikiem rozwoju innych chorób.<sup>8</sup> Dodatkowe koszty związane z opieką medyczną i ograniczenie funkcjonowania chorych w codziennym życiu powodują, że AZS jest poważnym obciążeniem ekonomicznym dla pacjentów.<sup>2</sup> Nieefektywne leczenie choroby powoduje, że jest ona zarówno obciążeniem społecznym, jak i gospodarczym.<sup>9-11</sup>

Ostatnie lata przyniosły zmianę podejścia do problemów pacjentów w dostępie do innowacyjnych terapii pozwalających na kontrolę choroby. Program lekowy leczenia AZS, od 2022 r., umożliwi pacjentom z najcięższą formą choroby korzystanie z terapii biologicznej i dwóch nowoczesnych cząsteczek pozwalających na długoterminową kontrolę objawów.<sup>12</sup> Choć w minionym roku z leczenia skorzystało już 342 pacjentów, to wciąż liczni oczekują na możliwość otrzymania skutecznego leczenia. Wraz z możliwościami leczenia zwiększa się nasza wiedza na temat samej choroby. Największe zmiany dotyczą zmniejszenia roli leków immunomodulujących jako podstawy kontroli choroby oraz odejścia od postrzegania AZS jako homogennej jednostki chorobowej różnicowanej głównie na podstawie ciężkości objawów. Nowe obserwacje pozwalają na skuteczniejsze niż dotychczas leczenie i zmniejszenie obciążeń zdrowotnych pacjentów, w tym często eliminację objawów i tym samym przywrócenie chorym normalnego życia.

Niniejszy raport służy omówieniu zmian zachodzących w klinicznym podejściu AZS, skuteczności nowoczesnych terapii i trendów, które będą kształtować leczenie pacjentów w najbliższych latach. Rozwój wiedzy na temat obciążenia chorobą wpłynął na to, w jak sposób zaczęliśmy definiować cel terapii AZS. Choć rozpoznanie opiera się wciąż na stwierdzeniu obecności zmian skórnych, świądu i suchości skóry, to nowa wiedza na temat odmienności klinicznej, immunologicznej i genetycznej AZS powoli

stają się podstawą do stosowania innowacyjnych i spersonalizowanych terapii. Efekty działania nowych leków pozwalają na uzyskanie długotrwałej kontroli choroby u znacznie większego odsetka pacjentów niż było to możliwe dotychczas. Dlatego zalecenia praktyki klinicznej pozycjonują nowe cząsteczki na równi z dotychczasowymi standardami leczenia. Aby sprostać nadchodzącym wyzwaniom musimy doskonalić istniejący program leczenia AZS tak, aby osiągnięcia nowoczesnej medycyny mogły być wykorzystane dla poprawy zdrowia i jakości życia polskich pacjentów.

## Obciążenie chorobą i cel terapii

Obciążenie AZS jest znaczne, głównie ze względu na wysoką zapadalność na tę chorobę. Szacuje się, że AZS dotyka około 25% dzieci i nawet do 10% dorosłych. Globalna zapadalność na AZS ma rozkład bimodalny ze szczytami we wczesnym dzieciństwie, a następnie u osób w średnim wieku i starszych.<sup>13</sup> W Polsce notuje się około 34 przypadki / 10 000 mieszkańców.<sup>14</sup> Oszacowano, że w Polsce jest około 700 tys. osób dorosłych z AZS, co stanowi około 2,2% populacji. U 25% chorych zaostrzenie AZS, do którego doszło na przestrzeni roku, miało charakter umiarkowany lub ciężki, aczkolwiek nie definiuje to ogólnego przebiegu choroby.<sup>15</sup> Do niedawna ocena ciężkości choroby za pomocą standaryzowanych skal, takich jak EASI (ang. *Eczema Area and Severity Index*) i SCORAD (ang. *SCORing Atopic Dermatitis*), była przeprowadzana rzadko w praktyce klinicznej.

Uporczywy świąd jest głównym czynnikiem pogarszającym jakość życia pacjentów, a bycie wolnym od świądu jest najczęściej wskazywanym przez chorych celem leczenia.<sup>1</sup> Większości chorych uczucie swędzenia towarzyszy przez cały czas.<sup>16</sup> Oznacza to, że świąd może zakłócać sen i negatywnie wpływać na jakość odpoczynku i ogólny stan zdrowia pacjenta. Chorobie towarzyszą nawracające zmiany skórne, takie jak wysypki, zaczerwienienie, zgrubienia i suchość. Skóra staje się wrażliwa, a uporczywe swędzenie zmusza chorych do drapania, co sprzyja uszkodzeniom naskórki i infekcjom bakteryjnym. U pacjentów z AZS częściej występuje depresja, lek i myśli samobójcze, które mogą być dodatkowo zaostrzone przez zaburzenia snu i inne psychologiczne aspekty choroby, np. związane ze stygmatyzacją i samotnością.<sup>1-7</sup> Dorośli pacjenci z AZS mieli istotnie wyższe wskaźniki klinicznej depresji (14,9% vs 12,6%), liczbowo wyższe wskaźniki stosowania leków przeciwdepresyjnych (29,3% vs 20,3%) i znacznie wyższe wskaźniki samobójstw (12,2% vs 6,4%). Zaburzenia

psychiczne dotyczą przede wszystkim chorych z umiarkowaną i ciężką postacią choroby.<sup>7</sup>

Objawy AZS ograniczają codzienne funkcjonowanie pacjentów, w tym ich zdolność do pracy powodując znaczną utratą produktywności.<sup>16,17</sup> AZS jest związane z częstszym korzystaniem ze zwolnień lekarskich, zmianami i utratą pracy, oraz otrzymywaniem świadczeń z tytułu niezdolności do pracy.<sup>18</sup>

Osoby z AZS często wykazują tendencję do rozwoju innych chorób, przede wszystkim alergicznych, ale nie tylko. Określenia marsz alergiczny używa się opisanie sekwencji występowania chorób alergicznych u pacjentów z AZS na różnych etapach ich życia. Typowe choroby pojawiające się na szlaku marszu alergicznego to astma, alergiczny nieżyt nosa, pokrzywka, alergie pokarmowe i kontaktowe. Dla dzieci typowy jest pokarmowy kierunek marszu alergicznego, a dla dorosłych objawy ze strony układu oddechowego. Mechanizm marszu alergicznego nie został w pełni poznany, lecz u podłoża tego zjawiska leży uszkodzenie bariery skórnej ułatwiającej penetrację alergenów i podłoże genetyczne i immunologiczne AZS predysponujące do nadmiernej reakcji układu odpornościowego.<sup>19</sup> Szacuje się, że alergiczny nieżyt nosa, astma lub obie choroby występują odpowiednio u 40,5%, 25,7% i 14,2% chorych na AZS. Ryzyko występowania innych chorób atopowych u osób z AZS jest od 3 do 4 razy wyższe niż w populacji ogólnej, co po części uzasadnione jest wspólnym podłożem genetycznym tych chorób.<sup>20</sup>

AZS jest również czynnikiem ryzyka nieatopowych zaburzeń funkcji organizmu. Oprócz wspomnianych wcześniej zaburzeń psychicznych i infekcji, u chorych na AZS występują częściej choroby sercowo naczyniowe i metaboliczne. Wynikają one z kumulacji wielu czynników ryzyka charakterystycznych dla przebiegu choroby, takich jak zaburzeń snu, ograniczenia aktywności fizycznej, palenia tytoniu i konsumpcji alkoholu oraz działań niepożądanych terapii systemowych, takich jak cyklosporyna A (CyA) i kortykosteroidy.<sup>8,20</sup> AZS wielokierunkowo negatywnie oddziałuje na funkcjonowanie organizmu, zachowanie i psychikę chorych.

Cele terapii AZS są pochodną głównych objawów i następstw choroby. Są to przede wszystkim cele kliniczne takie jak zmniejszenie stanu zapalnego i świądu skóry, przywrócenie funkcji bariery skórnej oraz poprawa jakości życia chorych, ale również poprawa funkcjonowania chorego. Szeroko akceptowany jest konsensus wobec

leczenia do uzyskania celu (*treat-to-target*), który wytycza ścieżkę decyzyjną prowadzenia terapii systemowej u pacjentów z umiarkowaną i ciężką postacią AZS. Na cel składają się zarówno elementy kliniczne związane z aktywnością choroby, jaki i odnoszące się do całościowego funkcjonowania pacjenta, którego poprawa jest priorytetem leczenia. Przyjęto podejście, że cel częściowy terapii powinien być osiągnięty po 3 miesiącach leczenia, a całkowity, pełny po pół roku. W przypadku nieosiągnięcia celu leczenie powinno zostać zmienione.<sup>21</sup> Podejście to znajduje odzwierciedlenie w polskim programie leczenia AZS, dając możliwość lekarzowi prowadzącemu możliwość przerwania lub zakończenia terapii zgodnie z wiedzą medyczną.<sup>12</sup> W niektórych przypadkach osiągnięcie celu może wymagać współpracy wielu specjalistów, takich jak dermatolodzy, alergolodzy i psychiatry, aby skutecznie kontrolować chorobę i pomóc pacjentom wrócić do normalnego życia. Ograniczanie destrukcyjnego wpływu choroby na zdrowie i życie pacjenta wymaga uzyskania remisji objawów choroby i utrzymania ich kontroli.

## Kliniczne Fundamenty indywidualizacji leczenia

Terapia AZS polegająca na uniwersalnym podejściu do wszystkich pacjentów, *one-size-fits-all*, powoli odchodzi do przeszłość za sprawą coraz większej wiedzy na temat heterogenności choroby i rozwoju spersonalizowanych metod leczenia. Idea endotypów AZS opiera się na założeniu, że choć różni pacjenci mogą mieć podobne objawy kliniczne, to podstawowe mechanizmy patogenetyczne leżące u podstaw choroby mogą być różne. Oznacza to, że różne grupy pacjentów z AZS mogą charakteryzować się odmiennymi mechanizmami molekularnymi i immunologicznymi, które prowadzą do rozwoju objawów choroby. Na tą różnorodność nakładają się jeszcze liczne czynniki środowiskowe, np. alergenów, które również wpływają na przebieg choroby.

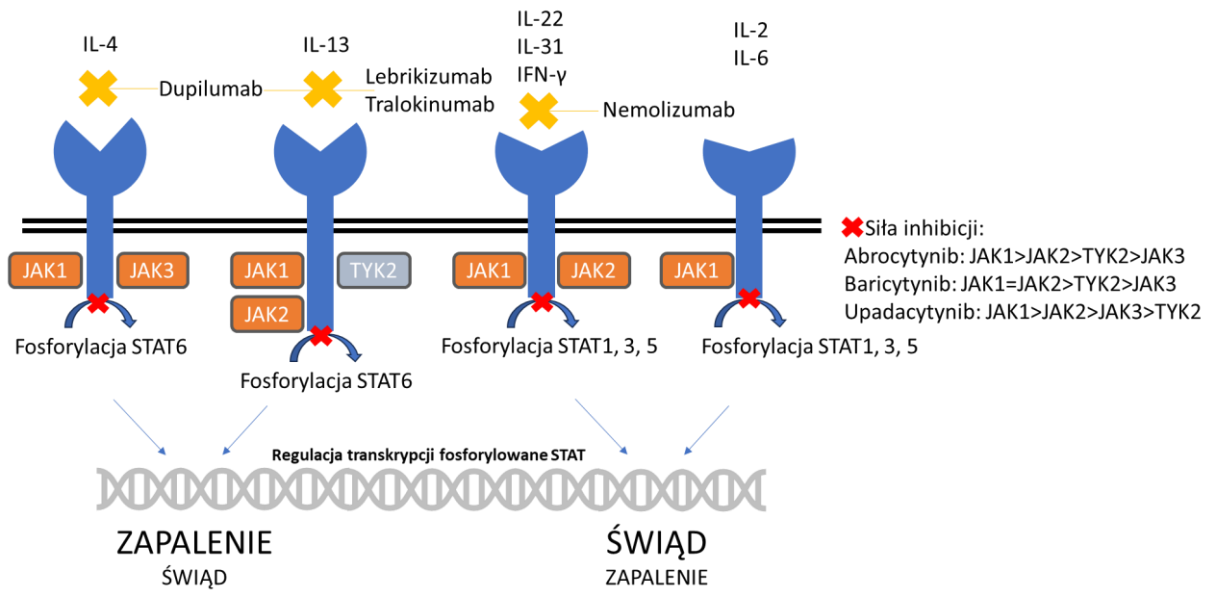
W przeszłości AZS dzielono ze względu na cechy fenotypowe na podstawie objawów choroby, statusu funkcjonalnego bariery skórnej, wariantów dominujących zmian skórnych, stężenia immunoglobulin klasy E (IgE), wieku chorych, płci i dynamiki choroby (ostra i przewlekła).<sup>22</sup> Nowsze badania zwracały uwagę na charakterystyczne zmiany liczby i aktywności różnych grup limfocytów T (Th1, Th2, Th17, Th22). Zidentyfikowano niektóre i wciąż poszukuje się następnych sygnatur genotypowych,

które odpowiadają za nieprawidłową aktywność układu odpornościowego u chorych na AZS.

Klasyczny podział AZS, na chorobę zewnątrzpochodną i wewnątrzpochodną (atopoidalną) opierał się głównie na stężeniu IgE, występowaniu eozynofilii i alergii.<sup>23</sup> Dziś wiemy więcej na temat patogenezы obu typów choroby. Zewnątrzpochodne AZS charakteryzuje się upośledzeniem bariery skórnej, mutacją powodującą utratę funkcji genu *FLG*, którego produkt uniemożliwia alergenom białkowym penetrację przez warstwę rogową naskórka, a jednocześnie indukuje produkcję limfopoetyny zrębu grasicy modulującą reakcje alergiczne typu 2 przez stymulację komórek Th2. W zewnątrzpochodnym AZS bariera skórna jest względnie zachowana, typowe są alergie na metale i hapteny, które przenikają przez skórę, a oprócz reakcji typu 2 występują reakcje typu 1 i aktywacja limfocytów Th17. W obu typach choroby wysypuje charakterystycznych profil cytokin; w chorobie zewnątrzpochodnej są to interleukiny (IL) IL-4, IL-13, IL-17, IL-31, a w wewnątrzpochodnej dodatkowo interferon  $\gamma$  i IL-17/IL-22. Choć badania nie są zgodne, szacuje się, że zewnątrzpochodna AZS dotyczy około 80% pacjentów, a zewnątrzpochodna 20%, przy czym w tej drugiej grupie dominują kobiety.<sup>24,25</sup>

Odmienność kliniczna i immunologiczna choroby oraz jej podłoża genetycznego może być podstawą do stosowania innowacyjnych i spersonalizowanych terapii. Stosowanie przeciwciał monoklonalnych i inhibitorów kinazy janusowych (JAK, ang. *Janus-activated kinases*) stwarza liczne możliwości terapeutyczne. Oba rodzaje leków blokują odmienne drogi aktywacji mechanizmów leżących u podłoża procesu zapalnego i występowania świądu, charakterystyczne dla indywidualnego punktu uchwytu (Rycina 1). Większość przeciwciał monoklonalnych blokuje interakcję receptorów z IL-4 i/lub IL-13 związanymi z endotypem AZS przebiegającym z aktywacją limfocytów Th2. Wyjątkiem jest nemolizumab, przeciwciało skierowane przeciw podjednostce receptora IL-31, będącej istotnym mediatorem świądu (Rycina 1). Inhibitory JAK mają szersze spektrum działania niż przeciwciała monoklonalne, jednak różnią się od siebie siłą hamowania aktywności różnych kinaz z tej rodziny (JAK1, JAK2, JAK3 i TYK2) (Rycina 1). Ta różnorodność może mieć implikacje w terapii różnych endotypów AZS.<sup>26</sup>





**Rycina 1.** Mechanizmy aktywacji szlaków prowadzących do rozwoju stanu zapalnego i występowania świądu oraz mechanizmy działania leków z grup przeciwciał monoklonalnych skierowanych przeciw receptorom cytokin i cytokinom (dupilumab, lebrikizumab, nemolizumab i tralokinumab) oraz inhibitorów kinaz janusowych (abrocicytynib, baricytynib, upadacytynib) hamujących fosforylację przekaźników sygnałowych i aktywatorów transkrypcji (STAT). Aktywacja receptorów IL-4 i IL-13 głównie prowadzi do rozwoju stanu zapalnego, a pozostałych cytokin wspiera rozwój uczucia swędzenia. Zaadaptowano na podstawie Mesjasz A et al., 2023.<sup>26</sup>

JAK, kinazy janusowe; IL, interleukiny; INF, interferon; STAT, przekaźniki sygnałowe i aktywatory transkrypcji; TYK2, kinaza tyrozynowa 2.

Ze względu na endotypową heterogenność populacji, na którą może składać się różna liczba i aktywność limfocytów Th2 i Th17/22, mało prawdopodobne jest, aby obecne lub nowo opracowane leki ukierunkowane na określone elementy funkcjonowania układu odpornościowego były skuteczne u wszystkich pacjentów z AZS. Z tego względu lekarzom potrzebny jest możliwie duży wachlarz terapii, na który składają się leki o różnych mechanizmach działania. Aktualnie w programie leczenia AZS<sup>12</sup> dostępne są trzy leki (dupilumab, baricytynib i upadacytynib) a kolejne dwa oczekują na refundację (abrocicytynib, tralokinumab). Cały globalny program rozwoju terapii AZS, to aktualnie około 70 różnych przeciwciał i cząsteczek.<sup>27</sup>

Dzisiejsza terapia opiera się na leczeniu do osiągnięcia celu i jeszcze w ograniczony sposób wykorzystuje endotypowanie AZS,<sup>21</sup> lecz już w niedalekiej przyszłości stratyfikacja pacjentów w oparciu o poziomy biomarkerów w płynach ustrojowych i tkankach pozwoli na określenie ich wzorców u pacjentów, którzy będą mogli odnieść korzyści ze stosowania wysoce specyficznych metod leczenia.<sup>28</sup> Prowadzenie takiej terapii personalizowanej będzie możliwe w specjalistycznych ośrodkach zapewniających interdyscyplinarne podejście terapeutyczne i diagnostyczne.

**Heterogenność AZS oraz osiągnięcie ambitnych celów terapeutycznych wymagają zwiększania liczby leków dostępnych w programie lekowym.** Każda nowa strategia leczenia poszerza potencjał indywidualizacji terapii umożliwiającą skuteczniejszą długoterminową kontrolę tej złożonej choroby.

### Zmieniający się standard terapii

Tradycyjnie leczenie systemowe AZS uważa się za konieczne, jeśli objawy choroby nie mogą być wystarczająco kontrolowane indywidualizowaną terapią emolientową, przywracającą zaburzone funkcje bariery skóry, fototerapią i profilaktycznym unikaniem alergenów i czynników drażniących. Jest to fundament każdej leczenia AZS o każdym stopniu nasilenia. Miejscowo stosowane glikokortykosteroidy i inhibitory kalcyneuryny są stosowane w leczeniu, najczęściej występującej, łagodnej formy AZS.<sup>29</sup> W przyszłości w leczeniu łagodnej i umiarkowanej postaci AZS będą stosowane miejscowo również inhibitory JAK.<sup>30</sup> Do niedawna leki immunosupresyjne o szerokim spektrum działania, takie jak ogólnoustrojowe azatiopryna (AZA), CyA, kortykosteroidy, metotreksat (MTX), mykofenolan mofetylu (MMF) były jedynymi dostępnymi opcjami terapii ogólnoustrojowej trudnego do leczenia AZS. Często leki te były stosowane poza zarejestrowanymi wskazaniami. Ostatnie i nadchodzące lata to era nowych terapii systemowych opartej o przeciwciała monoklonalne i inhibitory JAK. Te pierwsze, których działanie ukierunkowane na blokowanie aktywności limfocytów Th2 (dupilumab, lebrikizumab, tralokinumab) lub IL-31 (nemolizumab), wymagają kilku tygodni stosowania do osiągnięcia pełnego efektu terapeutycznego, a inhibitory JAK (abrocycytnib, baricycynib i upadacycynib) są lekami szybko działającymi.<sup>31</sup>

Leczenie systemowe stosuje się u pacjentów z AZS o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego. Należy pamiętać, że choroba przebiega w sposób dynamiczny a okresy remisji i nawrotu może oddzielać zaledwie dzień lub kilka dni. To powoduje, że

określenie ciężkości choroby w danym momencie nie odzwierciedla całego jej przebiegu i wpływu na funkcjonowanie psychospołeczne chorego. W programie leczenia AZS do kwalifikacji pacjentów do leczenia systemowego stosuje się skalę EASI, gdzie  $EASI \geq 20$  oznacza ciężki przebieg choroby umożliwiający rozpoczęcie leczenia baricytynibem, dupilumabem lub upadacytynibem.<sup>12</sup> Jednak w praktyce klinicznej część pacjentów z umiarkowanym nasileniem choroby ( $EASI 7,1 - 19,9$ ) również może kwalifikować się do leczenia ogólnego. Nie ma jednoznacznie ustalonej wartości skali EASI, która mogłaby wskazywać na tzw. umiarkowanie-ciężkie nasilenie choroby, lecz postuluje się wartości  $\geq 12$  lub  $\geq 16$ .<sup>32</sup> Na podstawie aktualnych danych epidemiologicznych trudno określić liczbę chorych z umiarkowanie-ciężkim nasileniem AZS, którzy wymagaliby leczenia. W brytyjskim badaniu populacyjnym obejmującym ponad 9 mln pacjentów odsetek chorych z umiarkowanym nasileniem choroby wynosił od 5,6% wśród dzieci i młodzieży, do 20,1% i 31,9% w grupach osób dorosłych i w podeszłym wieku.<sup>33</sup> Umiarkowanie-ciężki przebieg choroby jest bardziej powszechny wśród dorosłych pacjentów,<sup>14</sup> a jednocześnie jest to grupa osób, które mają szanse na odniesienie dużej korzyści z zastosowania nowoczesnych metod leczenia dostępnych w programie lekowym, w tym poprawę jakości życia i ograniczenie wpływu na choroby na życie społeczne, edukację i pracę. Aktualnie refundowane terapie<sup>34-37</sup> oraz te oczekujące na redundancję,<sup>38-43</sup> oprócz długoterminowej skuteczności klinicznej, mają udokumentowany wpływ na poprawę jakości życia, oraz efektywność pacjentów w szkole i życiu zawodowym. Jest to istotne, ponieważ aktualne wytyczne dotyczące określenia celu terapii obejmują zarówno elementy kliniczne jak i raportowane przez pacjentów zmiany funkcjonowania w różnych aspektach.<sup>21,44</sup> Objawy AZS w grupie chorych z  $EASI 16$  mogą być tak samo uporczywe, jak w przypadku ciężkiej postaci AZS.

**Aby zwiększyć dostępność do najskuteczniejszych metod leczenia AZS, postulujemy obniżenie progu wartości skali EASI, który umożliwia leczenie w ramach programu lekowego z  $\geq 20$  punktów do  $\geq 16$  punktów, po to, aby lekarze specjaliści mogli oferować nowoczesne terapie również pacjentom o tzw. umiarkowanie-ciężkim nasileniu choroby.** Takie podejście sprawdziło się już w przypadku terapii programu leczenia łuszczycy (program B.47).<sup>12</sup> Od marca 2023 r. standard leczenia tej choroby w Polsce można uznać za podobny do standardu w Stanach Zjednoczonych i innych krajach europejskich, a pacjenci, nawet z

umiarkowaną postacią choroby, mają szanse na normalne życie, aktywną pracę zawodową, edukację i realizację planów. Wierzmy, że to podejście będzie również sukcesem w przypadku AZS. Naszym celem jest poprawa wyników leczenia chorych na AZS w Polsce. Dziś większość pacjentów kwalifikowanych do leczenia to chorzy z bardzo ciężkim przebiegiem choroby, którzy mogliby rozpocząć leczenie znacznie wcześniej. Rozszerzenie programu pozwoliłoby objąć ich nowoczesnym leczeniem, w chwili, gdy go potrzebują.

Aktualne zalecenia dotyczące inicjowania terapii systemowej uwzględniają trzy kryteria, z których każde jest niezależnym wskazaniem do rozpoczęcia leczenia:<sup>31</sup>

- **Kryterium kliniczne.** Nasilenie choroby wg skali SCORAD lub innej skali oceny przez lekarza (w Polsce EASI) i pacjenta (np. DLQI, ang. *Dermatology Life Quality Index*)
- **Kryterium funkcjonalne.** Utrata odpowiedzi na prawidłowo stosowane leczenie miejscowe
- **Kryterium socjalne.** Pacjent nie jest w stanie wykonywać i uczestniczyć w czynnościach życia codziennego mimo przestrzegania zalecanego schematu leczenia.

Dodatkowo należy pamiętać, że decyzja o rozpoczęciu leczenia systemowego należy do pacjenta i opieranie jej wyłącznie na ocenie objawów, takiej jak EASI, nie wystarczy do podjęcia decyzji o włączeniu lub wykluczeniu z leczenia systemowego. Powyższe kryteria i uwagi uzyskały 100% zgodność w gremium tworzącym aktualne europejskie wytyczne leczenia AZS (EuroGuiDerm).<sup>31</sup> Z tego względu, choć zrozumiała jest konieczność kwalifikowania do udziału w programach lekowych na podstawie twardych kryteriów, to aktualny próg nasilenia choroby powoduje, że wielu pacjentów potrzebujących leczenia nie może go otrzymać.

W praktyce tylko leki o znaczącym wpływie na przebieg choroby, leki biologiczne i inhibitory JAK, są w stanie umożliwić osiągnięcie wielowymiarowej poprawy we aspektach klinicznych i funkcjonowania pacjentów o umiarkowanym i ciężkim nasileniu AZS. Wieloletnia (od 3 do 6 lat) obserwacja kliniczna terapii lekami immunosupresyjnymi (AZA, CsA, MTX) wykazała, że leki te w rzeczywistości nie kontrolują choroby u większości pacjentów. Tylko od 6% (AZA) do 26% (CyA) pacjentów leczonych lekami klasycznymi modyfikującymi przebieg choroby uzyskuje

zadawalającą kontrolę choroby, co powoduje, że są to leki o ograniczonym potencjale stosowania długoterminowego.<sup>28</sup> Stosowanie CyA, które powinno być rozważane i podjęte w celu kwalifikacji do leczenia w ramach programu lekowego u dorosłych pacjentów,<sup>12</sup> niesie ze sobą kilka ograniczeń. Z jednej strony jest to wąski indeks terapeutyczny i szeroki profil toksyczności sercowo-naczyniowej i nerkowej, a z drugiej ograniczone doświadczenie pozatransplanacyjnego stosowania tego leku przez ogół lekarzy. Polskie rekomendacje wskazują, że CyA powinna być stosowana tylko przez lekarzy posiadających odpowiednie doświadczenie.<sup>45</sup> U dzieci i młodzieży zastosowanie CyA może być rozważane poza wskazaniami rejestracyjnymi i tylko w ciężkich przypadkach. W świetle aktualnych konsensusów i wytycznych leczenia AZS, wymóg stosowania CyA w celu kwalifikacji do dalszego leczenia jest nieaktualny. Obecnie CyA, przeciwciała monoklonalne i inhibitory JAK są równoprawnymi lekami pierwszej linii terapii systemowej.<sup>31,46</sup>

**Zgodnie z aktualną wiedzą medyczną stosowanie CyA nie powinno być kryterium kwalifikacji do stosowania leków dostępnych w ramach programu lekowego.** Wytyczne leczenia systemowego nie szeregują leków a wskazują, że ich wybór powinien opierać się na profilu bezpieczeństwa, rodzaju chorób współistniejących u pacjenta i jego preferencji, a w niedalekiej przyszłości również na określeniu endotypu choroby. Przeciwciała monoklonalne i inhibitory JAK są lekami z wyboru i do stosowania na każdym etapie choroby, gdy potrzebne jest leczenie systemowe.

W świetle dzisiejszych możliwości leczenia AZS, trudno uznać CyA i pozostałe leki immunosupresyjne za pozwalające na długoterminową kontrolę choroby. Aktualnie dysponujemy wynikami długoterminowych obserwacji stosowania leków znajdujących się w programie leczenia AZS, barycynibu (68 tygodni obserwacji)<sup>47</sup>, dupilimumabu (5 lat obserwacji)<sup>48</sup>, udacycynibu (52 tygodnie obserwacji)<sup>49</sup>, ale również tych, które oczekują włączenie do programu, abrocycynibu (48 tygodni obserwacji)<sup>50</sup> i tralokinumabu (3 lata obserwacji)<sup>51</sup>. Wszystkie te leki pozwalają na osiągnięcie pełnego celu terapii, definiowanego jako  $\geq 90\%$  redukcja w skali EASI, u około połowy pacjentów lub więcej oraz kontrolę świądu w różnych grupach pacjentów.<sup>52-55</sup>

Profil bezpieczeństwa przeciwciał monoklonalnych jest bardzo korzystny w terapii długoterminowej, a częstość zdarzeń niepożądanych bywa niekiedy porównywalna lub niższa niż w grupach placebo.<sup>48,51</sup> **Dupilumab jest lekiem zarejestrowanym do**

**stosowania od 6. miesiąca życia i pożądanym jest, aby mógł być stosowany w programie lekowym u najmłodszych pacjentów, ponieważ najciężej chorujące dzieci nie mają do wyboru licznych opcji terapii.** Mimo, że obciążenie AZS jest największe w populacji dziecięcej, czeto mijają lata, zanim nowe leki staną się dostępne dla tej grupy. Dlatego należy umożliwić korzystanie z nich u najmłodszych pacjentów, tak szybko jak to możliwe.

Najczęściej pojawiające się zdarzenia niepożądane związane z leczeniem obserwowane u  $\geq 5\%$  pacjentów przyjmujących doustne inhibitory JAK to zakażenia górnych dróg oddechowych, zapalenie błony śluzowej nosa i gardła, nudności, ból głowy i trądzik. Większość pacjentów, u których doszło do ciężkich zdarzeń niepożądanych było obciążona specyficznymi czynnikami ryzyka ich wystąpienia. Dlatego kompleksowa ocena pacjenta, wyjściowych czynników ryzyka powikłań i chorób współistniejących ma kluczowe znaczenie przy ocenie stosunku korzyści do ryzyka terapii inhibitorami JAK.<sup>56</sup>

## Interdyscyplinarność opieki nad chorym

Leczenie AZS wymaga interdyscyplinarnego podejścia. Najczęściej chorych na AZS leczą dermatolodzy, lecz we względu na występowanie marszu alergicznego w przebiegu choroby pacjenci trafiają pod opiekę lekarzy innych specjalności, przede wszystkim alergologów. Chorzy Ci stanowią czwartą co do wielkości grupę pacjentów będących pod opieką alergologów w Polsce, po chorych z zapaleniami błony śluzowej nosa, dychawicą oskrzelową i zapaleniem spojówek. Lekarz rozpoznaje AZS na podstawie stwierdzenia typowych zmian skórnych, świądu i suchości skóry. Jednak aktualnie terapia nie skupia się już leczeniu zmian skórnych i świądu, ale uwzględnia szeroko rozumiane funkcjonowanie pacjenta. To powoduje konieczność rozwoju interdyscyplinarnej opieki nad chorymi, w której osią jest współpraca między dermatologami i alergologami oraz innymi profesjonalistami ochrony zdrowia, takim jak psychologami, psychiatrami i kardiologami. Ma to na celu poprawę jakości życia pacjentów w zakresie chorób współistniejących z AZS, takich jak zaburzenia snu, depresja, nadciśnienie i choroby serca. Rolą lekarzy prowadzących leczenie AZS jest dziś nie tylko rozpoznanie choroby, ale również uwzględnienie jej heterogenności, aby móc zastosować spersonalizowane leczenie. Jest to możliwe tylko w wyspecjalizowanych ośrodkach.

Tradycyjnie pacjenci z AZS trafiają pod opiekę specjalistów, których najbardziej potrzebują ze względu na swoją chorobowość, np. chorzy z astmą, alergicznym nieżytem nosa, zapaleniem spojówek częściej trafiają pod opiekę alergologów, którzy oferują możliwości leczenia swoistego. Dermatolodzy skupiają się na leczeniu problemów skórnych w przebiegu AZS i mają szerszy dostęp i doświadczenie w terapii niż alergolodzy, którzy rzadko wykorzystują fototerapię i terapię systemową CyA. To w konsekwencji ogranicza alergologów w stosowaniu terapii dostępnych w ramach programu lekowego. Dlatego likwidacja barier w dostępie do nowoczesnego leczenia systemowego, w duchu aktualnych wytycznych,<sup>31</sup> ma potencjał do zwiększenia liczby ośrodków realizujących program i leczonych pacjentów.

Wyspecjalizowane ośrodki kliniczne tworzą perspektywę rozwoju multidyscyplinarnej specjalistycznej opieki nad pacjentem. Doświadczenie w leczeniu ma kluczowe znaczenie. Najnowsze terapie AZS działają na wiele aspektów choroby, co znalazło odzwierciedlenie w definiowaniu celu terapeutycznego,<sup>21</sup> który oprócz parametrów klinicznych uwzględnia również elementy ważne dla chorego. Decyzja o wdrożeniu leczenia musi być dokładnie rozważona i brać uwagę wpływ choroby na życie pacjenta oraz efekty kliniczne i ekonomiczno-społeczne. Jest to zarówno decyzja lekarza jak i pacjenta, który musi wyrazić zgodę na leczenie według zasad programu lekowego. Świadomość pacjenta odgrywa tu znaczącą rolę. Terapia jest prowadzona w sposób ciągły a przerwa w leczeniu może doprowadzić do jego nieskuteczności. Program lekowy pozwala na bezterminowe leczenie a lekarz może je przerwać i zmienić w przypadku braku korzyści, lub nieosiągnięcia celu, co zgodne jest z aktualną filozofią leczenia. Wymaga to dostępności licznych opcji terapeutycznych i elastycznych kryteriów kwalifikacji do programu lekowego, które pozwalają na włączenie leczenia na podstawie potrzeb pacjenta.

Program leczenia AZS jest wciąż bardzo młody i wierzymy, że tak samo jak doświadczenie ośrodków go realizujących, będzie ewoluował w celu zwiększenia liczby dostępnych leków, leczonych pacjentów i ośrodków, które mogą go realizować. Postulaty zmian przedstawione w niniejszym raporcie są krokiem ku lepszemu wykorzystaniu osiągnięć naukowych i potencjału polskich lekarzy dermatologów i alergologów na rzecz poprawy zdrowia i funkcjonowania pacjentów z AZS.

## Literatura

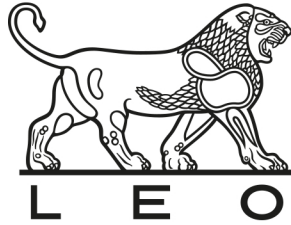
1. Bacci ED, Correll JR, Pierce EJ, et al. Burden of adult atopic dermatitis and unmet needs with existing therapies. *J Dermatolog Treat* 2023; **34**(1): 2202288.
2. Birkner T, Siegels D, Heinrich L, et al. Itch, sleep loss, depressive symptoms, fatigue, and productivity loss in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: Analyses of TREATgermany registry data. *J Dtsch Dermatol Ges* 2023.
3. Van Beugen S, Schut C, Kupfer J, et al. Perceived Stigmatization among Dermatological Outpatients Compared with Controls: An Observational Multicentre Study in 17 European Countries. *Acta Derm Venereol* 2023; **103**: adv6485.
4. Ivert LU, Svedbom A, Lundqvist M, Wahlgren CF, Bradley M, Johansson EK. The Impact of Systemic Treatment of Atopic Dermatitis on Depressive Symptoms: A Prospective Clinical Cohort Study. *Acta Derm Venereol* 2022; **102**: adv00801.
5. Barlow R, Payyazhi G, Hogan S, et al. Suicide and Suicidality in Children and Adolescents with Chronic Skin Disorders: A Systematic Review. *Acta Derm Venereol* 2023; **103**: adv00851.
6. Pompili M, Bonanni L, Gualtieri F, Trovini G, Persechino S, Baldessarini RJ. Suicidal risks with psoriasis and atopic dermatitis: Systematic review and meta-analysis. *J Psychosom Res* 2021; **141**: 110347.
7. Patel KR, Immaneni S, Singam V, Rastogi S, Silverberg JI. Association between atopic dermatitis, depression, and suicidal ideation: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol* 2019; **80**(2): 402-10.
8. Silverberg JI. Associations between atopic dermatitis and other disorders. *F1000Res* 2018; **7**: 303.
9. Adamson AS. The Economics Burden of Atopic Dermatitis. *Adv Exp Med Biol* 2017; **1027**: 79-92.
10. Silverberg JI. Public Health Burden and Epidemiology of Atopic Dermatitis. *Dermatol Clin* 2017; **35**(3): 283-9.
11. Verboom P, Hakkaart-Van L, Sturkenboom M, De Zeeuw R, Menke H, Rutten F. The cost of atopic dermatitis in the Netherlands: an international comparison. *Br J Dermatol* 2002; **147**(4): 716-24.
12. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 czerwca 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych DZ. URZ. Min. Zdr. 2023.49: Ministerstwo Zdrowia; 2023.
13. Laughter MR, Maymone MBC, Mashayekhi S, et al. The global burden of atopic dermatitis: lessons from the Global Burden of Disease Study 1990-2017. *Br J Dermatol* 2021; **184**(2): 304-9.
14. Raciborski F, Jahnz-Rozyk K, Kłak A, et al. Epidemiology and direct costs of atopic dermatitis in Poland based on the National Health Fund register (2008–2017). *Advances in Dermatology and Allergology/Postępy Dermatologii i Alergologii* 2019; **36**(6): 727-33.
15. Jahnz-Różyk K, Samoliński B, Czarnecka-Operacz M, et al. Epidemiology of atopic dermatitis in Poland. *Economica AD. Journal of Health Policy and Outcomes Research* 2020; **2**.
16. Ariëns LFM, van Nimwegen KJM, Shams M, et al. Economic Burden of Adult Patients with Moderate to Severe Atopic Dermatitis Indicated for Systemic Treatment. *Acta Derm Venereol* 2019; **99**(9): 762-8.
17. Haufe E, Abraham S, Heratizadeh A, et al. [Decreased professional performance and quality of life in patients with moderate-to-severe atopic eczema : Results from the German atopic eczema registry TREATgermany]. *Hautarzt* 2018; **69**(10): 815-24.
18. Nørreslet LB, Ebbelhøj NE, Ellekilde Bonde JP, Thomsen SF, Agner T. The impact of atopic dermatitis on work life - a systematic review. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2018; **32**(1): 23-38.
19. Hill DA, Spergel JM. The atopic march: Critical evidence and clinical relevance. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2018; **120**(2): 131-7.
20. Thyssen JP, Halling A-S, Schmid-Grendelmeier P, Guttman-Yassky E, Silverberg JI. Comorbidities of atopic dermatitis; what does the evidence say? *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2023; **151**(5): 1155-62.



21. De Bruin-Weller M, Biedermann T, Bissonnette R, et al. Treat-to-Target in Atopic Dermatitis: An International Consensus on a Set of Core Decision Points for Systemic Therapies. *Acta Derm Venereol* 2021; **101**(2): adv00402.
22. Jaworek AK, Wojas-Pelc A. Clinical phenotypes of atopic dermatitis. *Dermatology Review/Przegląd Dermatologiczny* 2018; **105**(2): 273-84.
23. Pugliarello S, Cozzi A, Gisondi P, Girolomoni G. Phenotypes of atopic dermatitis. *J Dtsch Dermatol Ges* 2011; **9**(1): 12-20.
24. Tokura Y, Hayano S. Subtypes of atopic dermatitis: From phenotype to endotype. *Allergol Int* 2022; **71**(1): 14-24.
25. Czarnowicki T, He H, Krueger JG, Guttman-Yassky E. Atopic dermatitis endotypes and implications for targeted therapeutics. *J Allergy Clin Immunol* 2019; **143**(1): 1-11.
26. Mesjasz A, Kołkowski K, Wollenberg A, Trzeciak M. How to Understand Personalized Medicine in Atopic Dermatitis Nowadays? *Int J Mol Sci* 2023; **24**(8).
27. Bieber T. Atopic dermatitis: an expanding therapeutic pipeline for a complex disease. *Nat Rev Drug Discov* 2022; **21**(1): 21-40.
28. van der Schaft J, Thijs JL, Garritsen FM, Balak D, de Bruin-Weller MS. Towards personalized treatment in atopic dermatitis. *Expert Opin Biol Ther* 2019; **19**(5): 469-76.
29. Wollenberg A, Kinberger M, Arents B, et al. European guideline (EuroGuiDerm) on atopic eczema - part II: non-systemic treatments and treatment recommendations for special AE patient populations. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2022; **36**(11): 1904-26.
30. Dogra S, Sharma A, Mehta H, Sarkar R. Emerging role of topical Janus kinase inhibitors in dermatological disorders: a review. *Clinical and Experimental Dermatology* 2023.
31. Wollenberg A, Kinberger M, Arents B, et al. European guideline (EuroGuiDerm) on atopic eczema: part I - systemic therapy. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2022; **36**(9): 1409-31.
32. Bieber T, D'Erme AM, Akdis CA, et al. Clinical phenotypes and endophenotypes of atopic dermatitis: Where are we, and where should we go? *J Allergy Clin Immunol* 2017; **139**(4s): S58-s64.
33. Chan LN, Magyari A, Ye M, et al. The epidemiology of atopic dermatitis in older adults: A population-based study in the United Kingdom. *PLoS One* 2021; **16**(10): e0258219.
34. Lio PA, Simpson EL, Han G, et al. Improvement in sleep and itch and enhanced quality of life in adult patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: results from a phase 3 trial of baricitinib therapy. *J Dermatolog Treat* 2022; **33**(4): 2057-62.
35. Hoy SM. Baricitinib: A Review in Moderate to Severe Atopic Dermatitis. *American Journal of Clinical Dermatology* 2022; **23**(3): 409-20.
36. Bosma AL, Ouwerkerk W, Günal M, et al. Work ability and quality of working life in atopic dermatitis patients treated with dupilumab. *J Dermatol* 2021; **48**(9): 1305-14.
37. Reich K, de Bruin-Weller MS, Deleuran M, et al. Higher levels of response on clinical atopic dermatitis severity measures are associated with meaningful improvements in patient-reported symptom and quality of life measures: Integrated analysis of three Upadacitinib phase 3 trials. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2023.
38. Paller AS, Silverberg JI, Chih-ho Hong H, et al. The Impact of Tralokinumab on Quality of Life and School in Patients Aged 12–17 with Atopic Dermatitis: Results from the Phase 3 ECZTRA 6 Trial. 20th Annual Fall Dermatology Conference; 2022 16-20.11.2022; Miami, USA: Journal of Dermatology for Physician Assistants; 2022.
39. Paller AS, Flohr C, Cork M, et al. Efficacy and Safety of Tralokinumab in Adolescents With Moderate to Severe Atopic Dermatitis: The Phase 3 ECZTRA 6 Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol* 2023; **159**(6): 596-605.
40. Silverberg JI, Guttman-Yassky E, Gooderham M, et al. Health-related quality of life with tralokinumab in moderate-to-severe atopic dermatitis: A phase 2b randomized study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2021; **126**(5): 576-83.e4.
41. Blauvelt A, Boguniewicz M, Brunner PM, et al. Abrocitinib monotherapy in Investigator's Global Assessment nonresponders: improvement in signs and symptoms of atopic dermatitis and quality of life. *J Dermatolog Treat* 2022; **33**(5): 2605-13.

42. Silverberg JI, Thyssen JP, Simpson EL, et al. Impact of Oral Abrocitinib Monotherapy on Patient-Reported Symptoms and Quality of Life in Adolescents and Adults with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: A Pooled Analysis of Patient-Reported Outcomes. *Am J Clin Dermatol* 2021; **22**(4): 541-54.
43. Yosipovitch G, Deleuran M, Su J, et al. 27582 Abrocitinib improves work productivity through improvement in pruritus and sleep: Results from the JADE MONO-2 study in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis (AD). *Journal of the American Academy of Dermatology* 2021; **85**(3): AB153.
44. Silverberg JI, Gooderham M, Katoh N, et al. 327 Optimizing the management of atopic dermatitis with a new minimal disease activity concept and criteria and consensus-based recommendations for systemic therapy. *British Journal of Dermatology* 2023; **188**(Supplement\_2).
45. Nowicki R, Trzeciak M, Kaczmarski M, et al. Atopic dermatitis. Interdisciplinary diagnostic and therapeutic recommendations of the Polish Dermatological Society, Polish Society of Allergology, Polish Pediatric Society and Polish Society of Family Medicine. Part II. Systemic treatment and new therapeutic methods. *Dermatology Review/Przegląd Dermatologiczny* 2019; **106**(5): 475-85.
46. Simpson EL, Bruin-Weller M, Flohr C, et al. When does atopic dermatitis warrant systemic therapy? Recommendations from an expert panel of the International Eczema Council. *J Am Acad Dermatol* 2017; **77**(4): 623-33.
47. Silverberg JI, Simpson EL, Thyssen JP, et al. Long-term efficacy (up to 68 weeks) of Baricitinib in combination with topical corticosteroids in adult patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: Analysis of treatment responders, partial responders and nonresponders originating from study BREEZE-AD7. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2023; **37**(5): 1036-45.
48. Beck LA, Bissonnette R, Deleuran M, et al. 416 Long-term efficacy of dupilumab in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis: results from an open-label extension trial up to 5 years. *British Journal of Dermatology* 2023; **188**(Supplement\_3).
49. Simpson EL, Papp KA, Blauvelt A, et al. Efficacy and Safety of Upadacitinib in Patients With Moderate to Severe Atopic Dermatitis: Analysis of Follow-up Data From the Measure Up 1 and Measure Up 2 Randomized Clinical Trials. *JAMA Dermatology* 2022; **158**(4): 404-13.
50. Cork MJ, Papp KP, Deleuran M, et al. P82: Long-term efficacy of abrocitinib after initial successful treatment in patients with atopic dermatitis. *British Journal of Dermatology* 2022; **187**(S1): 72-.
51. Warren RB, Reich K, Simpson EL, et al. 3 years of tralokinumab treatment provides long-term disease control as demonstrated by clinically meaningful outcomes in moderate-to-severe atopic dermatitis. *SKIN The Journal of Cutaneous Medicine* 2022; **6**(6): 78.
52. Ständer S, Kwatra SG, Silverberg JI, et al. Early Itch Response with Abrocitinib Is Associated with Later Efficacy Outcomes in Patients with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: Subgroup Analysis of the Randomized Phase III JADE COMPARE Trial. *Am J Clin Dermatol* 2023; **24**(1): 97-107.
53. Blauvelt A, Teixeira HD, Simpson EL, et al. Efficacy and Safety of Upadacitinib vs Dupilumab in Adults With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatology* 2021; **157**(9): 1047-55.
54. Bieber T, Simpson EL, Silverberg JI, et al. Abrocitinib versus Placebo or Dupilumab for Atopic Dermatitis. *N Engl J Med* 2021; **384**(12): 1101-12.
55. Beck LA, Deleuran M, Bissonnette R, et al. Dupilumab Provides Acceptable Safety and Sustained Efficacy for up to 4 Years in an Open-Label Study of Adults with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis. *Am J Clin Dermatol* 2022; **23**(3): 393-408.
56. Samuel C, Cornman H, Kambala A, Kwatra SG. A Review on the Safety of Using JAK Inhibitors in Dermatology: Clinical and Laboratory Monitoring. *Dermatol Ther (Heidelb)* 2023; **13**(3): 729-49.

abbvie



*Lilly*



sanofi