

## DERMATOLOGIA

# Atopowe zapalenie skóry – udręczony pacjent doceni szybką i trwałą poprawę

Rozmowa z prof. dr hab. n. med. Joanną Narbutt, kierownikiem Kliniki Dermatologii, Dermatologii Dziecięcej i Onkologicznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi.

**Jaka jest patogenezą atopowego zapalenia skóry (AZS) i jak jej złożoność wpływa na stosowane dotychczas terapie?**

Zdecydowana większość przypadków AZS jest rozpoznawana do 5. roku życia, ale niekiedy – zdecydowanie rzadziej – choroba może się objawić u nastolatków albo u osób dorosłych. Jest to choroba o złożonej patogenecie, ale najważniejsze są trzy filary: podłoże genetyczne, zaburzenia immunologiczne i wpływ czynników środowiskowych. W podłożu genetycznym najważniejszą rolę odgrywają mutacje w genach związane z produkcją białek odpowiadających za integralność bariery naskórkowej, a także jej nawilżenie oraz odpowiednią ilość lipidów.

Najbardziej znana jest mutacja genu filagryny, która występuje u większości chorych, aczkolwiek nie u wszystkich, co oznacza, że podłoże genetyczne nie jest jednoznaczne. Filagryna jest jednym z białek tworzących naturalny kompleks nawilżający naskórek. Jeśli jego synteza jest nieprawidłowa, obserwujemy odwodnienie i zmniejszenie uwodnienia bariery naskórkowej. Gdy występują zaburzenia w genach związanych z tworzeniem lipidów naskórkowych, jest ich mniejsza ilość. Oznacza to, że również przestrzenie pomiędzy komórkami warstwy rogowej są – mówiąc obrazowo – puste. Mówimy wtedy o tzw. murze bez zaprawy.

Komórki, które tworzą integralną część zewnętrzną naskórka, powodują, że nasza

skóra jest barierą ochronną, „płaszczem przeciwdeszczowym”, który każdy z nas ma na sobie. W sytuacji zaburzeń ten płaszcz jest dziurawy, a to oznacza, że wszystkie czynniki zewnętrzne – alergen, toksyny, czynniki infekcyjne – łatwiej przechodzą przez barierę naskórkową, wtórnie rozwijając zaburzenia immunologiczne. Równocześnie woda związana ze skórą po prostu szybciej paruje. Dlatego też cechą kliniczną właściwie każdej skóry atopowej jest suchość oraz silny świąd, bo jego rozwój jest związany między innymi z nieprawidłowym uwodnieniem i nieprawidłową ilością lipidów. Z kolei czynniki środowiskowe prowokują rozwój AZS. Myślę przede wszystkim o stresie, infekcjach, niskiej wil-

gotności otoczenia, a także o upale albo bardzo zimnej pogodzie, czyli klasycznych czynnikach zewnętrznych, zaostrzających. Jeżeli one zadziałają, to u pacjentów wtórnie dochodzi do zaburzenia układu immunologicznego, zaburzenia równowagi pomiędzy odpowiedzią Th1-komórkową a Th2-komórkową na rzecz odpowiedzi Th2, głównie interleukiny 4 i 13. Mówimy wówczas o rozwoju tzw. zapalenia typu 2. Ważnym elementem patogenetyki AZS jest również zaburzenie mikrobiomu skóry. Pamiętajmy, że na skórze każdego człowieka jest mikrobiota, czyli zespół mikroorganizmów – bakterii, grzybów, wirusów, które



Fot. Archiwum Prywatne

tworzą pewien balans. Obecność różnych gatunków powoduje, że czynniki patogenne nie dają objawów klinicznych. U pacjentów z AZS w wyniku początkującego zapalenia, ale także w wyniku zaburzeń immunologicznych, obniżenia ekspresji naturalnych białek przeciwbakteryjnych, dochodzi do zaburzenia równowagi pomiędzy poszczególnymi mikroorganizmami naturalnej flory i do zwiększonego zasiedlenia skóry, przede wszystkim przez gronkowca złocistego. W zaostrzeniach AZS wykazano zwiększoną kolonizację skóry przez tę bakterię. Dodatkowo u chorych na AZS stosunkowo często widzimy infekcje bakteryjne skóry, czyli wtórne nadkażenia bakteryjne. Częstsze są też u nich infekcje wirusowe, nawet o ciężkim przebiegu, np. wirusem HSV. Także liczba nadkażeń grzybiczych może być zwiększona. Taka jest podstawa rozwoju AZS.

”

W Polsce dostępne są trzy preparaty z grupy inhibitorów kinaz janusowych: upadacitinib, baricitinib i abrocitinib, który od 1 listopada 2023 r. jest refundowany w ramach programu lekowego u pacjentów dorosłych

**Jakie znaczenie dla preferowanych terapii ma fakt, że AZS jest chorobą przewlekłą?**

Część zaburzeń związanych z AZS ma podłoże genetyczne, dlatego jest to choroba na

całe życie. Atopowe zapalenie skóry dzieli się na trzy fazy: niemowlęcą – do 2. roku życia, dziecięcą – do 12. roku życia, oraz młodzieńczą i dorosłą – powyżej 12. roku życia. W naturalnym przebiegu największe zmiany chorobowe występują u najmłodszych chorych, a w okresie dojrzenia często dochodzi do samoistnej remisji – nie ma zmian zapalnych na skórze, jednak pozostaje defekt genetyczny. W związku z tym skóra jest sucha, skłonna do podrażnień. Czasami po okresach długich remisji, nawet po wielu latach, ponownie pojawia się choroba. Momentem zwrotnym może być zadziałanie jakiegoś czynnika zewnętrznego, u młodych dorosłych bywa nim na przykład stres związany z egzaminem. W związku z tym nie umiemy dokładnie przewidzieć przebiegu choroby.

**Jakimi innymi chorobami są zagrożone osoby z AZS?**

Z uwagi na to, że AZS należy do tzw. chorób atopowych, u części pacjentów zauważamy współistnienie klasycznych chorób z kręgu atopii. Uznaje się, że u ok. 30 proc. pacjentów z AZS, najczęściej najmłodszych, jako

dotatkowa choroba występuje alergia pokarmowa. Następnie, w wieku 3–5–7 lat, u części chorych dołącza się astma atopowa, a u nastolatków alergiczny nieżyt nosa. Może pojawić się również atopowe zapalenie spojówek. Takie dołączanie do AZS kolejnych chorób z grupy atopii, które obserwujemy u części pacjentów, jest nazywane marszem atopowym. Trzeba jednak podkreślić, że wielu pacjentów doświadcza współistnienia innych chorób. W ostatnich latach zaczęto nawet nazywać AZS chorobą ogólnoustrojową. U części chorych mogą dodatkowo występować depresja, otyłość, stany lękowe, ADHD czy zaburzenia snu związane ze świądem, a także inne choroby autoimmunologiczne. U niektórych współistnieje łysienie plackowate, co jest uznawane za czynnik prognostycznie niekorzystny.

**Choroba jest bardzo złożona i stygmatyzująca.**

Tak, a jej cechą wspólną jest bardzo silny, budzący niepokój świąd. Towarzyszy mu wyczuwany odruch drapania nawet w momencie, gdy świądu właściwie nie ma. Ze świądem wiążą się zaburzenia snu, a prze-

Leczenie AZS dostosowane

do indywidualnych potrzeb pacjenta

**KONTROLA<sup>1-3,5</sup> SZYBKOŚĆ<sup>4</sup> ELASTYCZNOŚĆ<sup>6</sup>**

**WSKAZANIE**

Produkt leczniczy CIBINQO® jest wskazany do stosowania w leczeniu atopowego zapalenia skóry o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego u pacjentów dorosłych, którzy kwalifikują się do leczenia ogólnoustrojowego.

1. Biebler T, Simpson EL, Silverberg JI, et al. For the JADE COMPARE Investigators. Abrocitinib versus placebo or dupilumab for atopic dermatitis. *N Engl J Med.* 2021;384(12):1101-1112. 2. Simpson EL, Sinclair R, Forman S, et al. Efficacy and safety of abrocitinib in adults and adolescents with moderate-to-severe atopic dermatitis (JADE MONO-1): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2020;396(10246):255-266. 3. Silverberg JI, Simpson EL, Thyssen JP, et al. Efficacy and safety of abrocitinib in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: a randomized clinical trial. *JAMA Dermatol.* 2020;156(8):863-873. 4. Reich K, Thyssen J, Blauvelt A, et al. Efficacy and safety of abrocitinib versus dupilumab in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis: a randomised, double-blind, multicentre phase 3 trial. *Lancet.* 2022;400(10348):273-282. 5. Reich K, Silverberg JI, Papp K, et al. Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with abrocitinib: a phase 3 extension study (JADE EXTEND). Poster presentation 523. Presented at: Revolutionizing Atopic Dermatitis Virtual Conference; 13 June 2021. 6. CIBINQO® (abrocitinib) Charakterystyka Produktu Leczniczego, data 28.06.2023.

Produkt leczniczy wydawany na receptę: CIBINQO® 200 mg, CIBINQO® 100 mg, CIBINQO® 50 mg; tabletki, 28 sztuk.

▼ Ten produkt leczniczy podlega dodatkowemu monitorowaniu.



Pfizer Polska Sp. z o.o. z siedzibą w Warszawie, ul. Żwirki i Wigury 16B, 02-092 Warszawa

## DERMATOLOGIA

cież nieprzespane noce powodują istotne zaburzenia funkcjonowania, niezależnie od wieku – chory jest zmęczony, gorzej funkcjonuje w szkole, w rodzinie czy w pracy. Opublikowano badania, z których wynika, że dzieci z AZS śpią średnio 2 godziny krócej od rówieśników, niezależnie od nawyków rodziców. Problem niewyspania przekłada się na całą rodzinę, bo przecież jeśli nie śpi dziecko, jest oczywiste, że nie śpią też rodzice, którzy mają później problem w funkcjonowaniu w pracy. Możemy spokojnie powiedzieć, że bezsenność wywołana świądem jednej osoby zaburza prawidłowe funkcjonowanie całej rodziny. Te wszystkie problemy dotyczą przede wszystkim ciężkich i ewentualnie umiarkowanych postaci AZS, czyli ok. 20 proc. pacjentów. Na szczęście zdecydowana większość ma postaci łagodną.

#### Jakie są rekomendacje diagnostyczno-terapeutyczne dla poszczególnych postaci choroby – od łagodnej do ciężkiej?

W AZS mamy uporządkowany schemat terapii, ponieważ powstało wiele rekomendacji europejskich i amerykańskich, a także polskie – i wszystkie są spójne. W związku z tym po rozpoznaniu AZS zgodnie z rekomendacjami lekarz ma obowiązek ocenić

nasilenie procesu chorobowego w jednej z dwóch najczęściej stosowanych skal: EASI albo SCORAD. Rekomendacje mówią, że niezależnie od postaci choroby – czy jest łagodna, umiarkowana czy ciężka – w leczeniu podstawowym ważne są trzy elementy. Po pierwsze unikanie czynników zaostrzających, które pacjent wspólnie z lekarzem zidentyfikuje i będzie starał się wyeliminować. Może to być pokarm, ubranie, stres czy klimat. Po drugie konieczne jest stosowanie emolientoterapii w odpowiednim reżimie, czyli minimum dwa razy dziennie. Rekomendacje wyraźnie mówią o 250 g emolientu tygodniowo u małych dzieci, a u dorosłych nawet 500 g tygodniowo. Trzecim elementem podstawowym jest edukacja dotycząca konieczności stosowania emolientów i unikania czynników drażniących. Konieczne jest również uświadomienie pacjentowi, że AZS to choroba przewlekła, z okresami remisji i nawrotów. Może się zdarzyć, że pacjent jest w fantastycznym stanie, a w wyniku stresu czy banalnej infekcji dojdzie do zaostrzenia. Chory musi sobie z tego zdawać sprawę i wiedzieć, kiedy powinien zareagować, czyli zintensyfikować leczenie, przynajmniej miejscowe. Ubolewam, że w Polsce za małą wagę przywiązuje się do edukacji zawodowej. Jeżeli pacjenci mają tendencję do rozwoju

stanów zapalnych, to przy wyborze zawodu powinni uwzględnić unikanie czynników drażniących. Ważna jest również edukacja psychologiczna, przygotowanie pacjenta, że będzie z tą chorobą funkcjonował całe życie.

W postaci łagodnej do terapii wprowadzamy preparaty przeciwzapalne. W Europie, w Polsce również, dostępne są dwie grupy tych leków: miejscowe glikokortykosteroidy i miejscowe inhibitory kalcyneuryny, które stosujemy w dwóch fazach. Po pierwsze w fazie reaktywnej, czyli do momentu ustąpienia zmian chorobowych. Później, szczególnie w odniesieniu do inhibitorów kalcyneuryny, następuje faza proaktywna, czyli leczenie przedłużone – aplikacja rzadka, dwa razy w tygodniu, na miejsca najczęściej zajęte zmianami chorobowymi, aby wydłużyć okres remisji, zmniejszyć liczbę nawrotów i ograniczyć stosowanie glikokortykosteroidów. Jeśli diagnozujemy postać umiarkowaną, stosujemy emolienty, miejscowe steroidy i inhibitory kalcyneuryny, istotna jest też edukacja i zalecenie unikania czynników nasilających. Zgodnie z rekomendacjami głównym sposobem leczenia ogólnego w tej postaci jest fototerapia, szczególnie UVB 311 nm. Jeśli w postaci umiarkowanej bądź ciężkiej to leczenie jest niewystarczające, przechodzimy do etapu leczenia ogólnego. Mamy wówczas możliwość stosowania leków konwencjonalnych (cyklosporyny), leków biologicznych (dupilumab i tralokinumab) oraz inhibitorów kinaz janusowych.

#### Jakie są zalety inhibitorów kinaz janusowych? Które leki z tej grupy są stosowane w Polsce?

W Polsce dostępne są trzy preparaty z grupy inhibitorów kinaz janusowych: upadacitinib, baricitinib i abrocitinib, który od 1 listopada 2023 r. jest refundowany w ramach programu lekowego u pacjentów dorosłych. Do programu lekowego od listopada dołączono także przeciwciało monoklonalne – tralokinumab. W programie jest też dupilumab – pierwszy dostępny lek biologiczny, refundowany dla najmłodszych pacjentów, od 6. roku życia.

#### Jakie są cechy abrocitinibu? Czy w kontekście jego pojawienia się można określić, jakiego nowego leku oczekiwano?

Abrocitinib został zarejestrowany przez Europejską Agencję Leków do leczenia pacjentów dorosłych z AZS o umiarkowanym i ciężkim nasileniu. Polski program lekowy B.124 umożliwia jego stosowanie u pacjentów z ciężkim nasileniem dolegli-

wości, czyli na razie osoby z umiarkowaną postacią AZS nie mają tej opcji. Zgodnie z badaniami klinicznymi abrocitinib cechuje się wysoką efektywnością kliniczną, czyli daje możliwość uzyskania całkowitego lub prawie całkowitego ustąpienia zmian skórnych. Lek ten bardzo szybko zmniejsza świąd, co jest niezwykle ważne dla osób z AZS. Jak mówiłam, świąd jest dramatycznym objawem dla chorych. Tymczasem na podstawie badań klinicznych wykazano, że abrocitinib właściwie już w pierwszej dobie bardzo wyraźnie obniża świąd, a w czwartej dobie wyniki były statystycznie istotne. Z kolei badania kliniczne porównujące abrocitinib z dupilumabem wykazały, że w czwartej dobie efekt kliniczny abrocitinibu jest wyraźniejszy niż dupilumabu, który dotychczas był złotym standardem. Co bardzo ważne, abrocitinib daje długo utrzymujący się efekt kliniczny. Obserwacje były prowadzone przez 96 tygodni i efekt był długoterminowy. Lek jest zarejestrowany do stosowania w dwóch dawkach: 100 mg i 200 mg, co z kolei pozwala na indywidualne oraz elastyczne dawkowanie. W bardzo ciężkich przypadkach można zacząć od dawki 200 mg, a w momencie uzyskania poprawy próbować zejść na niższą dawkę. Można też postąpić odwrotnie – zacząć od niższej dawki, a w przypadku braku efektu klinicz-

nego ją zwiększać. Można powiedzieć, że abrocitinib jest nowym graczem na rynku. W Polsce mamy już pewne doświadczenie z leczeniem zarówno inhibitorami kinaz janusowych, jak i lekami biologicznymi, zwiększa się liczba pacjentów, którzy otrzymują te terapie. Są oni bardzo zadowoleni z tych leków i dobrze je tolerują.

#### Wspomniała pani, że abrocitinib jest dostępny w programie lekowym dla pacjentów najbardziej obciążonych. A co z grupą ze średnim nasileniem AZS?

Wiadomo, że zawsze na początku programu są konstruowane bardziej restrykcyjne, żeby zobaczyć, jak w rzeczywistości klinicznej wygląda leczenie. Myślę, że poszerzenie dostępności programu będzie kolejnym krokiem. Do tego będzie dążyło środowisko dermatologów i alergologów pod przewodnictwem konsultantów krajowych, którzy są łącznikiem między potrzebami pacjentów i klinicystów a decydentami.

#### Jak ważny jest fakt, że badania wykazały jego skuteczność między innymi w łagodzeniu świądu w pierwszych dniach stosowania?

Kiedy pacjenci trafiają do programów lekowych, są już bardzo zmęczeni chorobą,



”

Abrocitinib cechuje się wysoką efektywnością kliniczną, czyli daje możliwość uzyskania całkowitego lub prawie całkowitego ustąpienia zmian skórnych. Lek ten bardzo szybko zmniejsza świąd, co jest niezwykle ważne dla osób z AZS

przeszli wiele różnych prób terapii, a niektórzy po prostu się zniechęcili. Mamy też grupę chorych, którzy wracają do nas po raz kolejny po pewnym czasie – zniknęli nam z horyzontu, starając się stosować metody medycyny alternatywnej, bo wydawało im się, że medycyna konwencjonalna nie jest w stanie im pomóc. W związku z tym szybkość działania abrocitinibu, szczególnie w odniesieniu do odczuwanego świądu, jest niezwykle ważna, ponieważ ta grupa chorych potrzebuje szybkiej poprawy. Są wyczerpani AZS, co powoduje frustrację, przewlekłe zmęczenie, a nawet wypalenie, które też jest chorobą. I dlatego ważny jest efekt podkreślany w badaniach klinicznych – lek działa szybko przeciwświądowo.

#### Kiedy pierwsi pacjenci otrzymają abrocitinib?

Realny czas włączenia pierwszych pacjentów do programu to najwcześniej połowa grudnia, może styczeń. Mamy dupilumab, baricitinib i upadacitinib, ale po 2 latach funkcjonowania programu widzimy, że u niektórych pacjentów tracą one efektywność albo pojawiają się pewne działania niepożądane. Możliwość przejścia na inną terapię jest w tej sytuacji niezwykle ważna.

Rozmawiała Iwona Konarska

MENEDŻER  
ZDROWIA  
NA  
FACEBOOKU,  
TWITTERZE  
I LINKEDIN

facebook

twitter

LinkedIn



WWW.FACEBOOK.COM/MENEDZERZDROWIA  
TWITTER.COM/MENEDZERZDROWIA  
LINKEDIN.COM/SHOWCASE/MENEDZERZDROWIA

DOŁĄCZ DO NAS!



DEBATY REDAKCYJNE  
„KURIERA MEDYCZNEGO”  
ORAZ  
„MENEDŻERA ZDROWIA”

mz menedżer zdrowia

KURIER MEDYCZNY menedżera zdrowia

SZCZEGÓŁY ORGANIZACYJNE  
KM@TERMEDIA.PL  
TEL. +48 502 107 464 i +48 501 419 806

