



Επίτευξη βέλτιστης απόκρισης στον κνησμό σε ασθενείς με μέτρια και σοβαρή Ατοπική Δερματίτιδα υπό θεραπεία ντουπιλουμάμπης: πραγματικά κλινικά δεδομένα

Γεώργιος Σαρρής, Αριστείδης Βαϊόπουλος, Αικατερίνη Τσιόγκα, Ιλεάνα Αφροδίτη Κλειδωνα, Θεοδώρα Δούβαλη, Μιχαήλ Μπακάκης, Σταμάτιος Γρηγορίου

Α' Πανεπιστημιακή Κλινική Αφροδισίων και Δερματικών Νόσων, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Νοσοκομείο «Ανδρέας Συγγρός», Αθήνα

Optimal Itch Response in patients with moderate and severe Atopic Dermatitis on dupilumab: real-world data

Georgios Sarris, Aristeidis Vaiopoulos, Aikaterini Tsiogka, Ileana Afroditi Kleidona, Theodora Douvali, Michail Bakakis, Stamatios Gregoriou

1st Department of Dermatology & Venereology, National and Kapodistrian University of Athens, "Andreas Syggros" Hospital, Athens

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή-Σκοπός: Ο χρόνιος κνησμός στην Ατοπική Δερματίτιδα (ΑΔ) αποτελεί σημαντικό παράγοντα νοσηρότητας. Η IL-31 που ελέγχεται από το μονοπάτι των IL-4/13 είναι ο καλύτερα μελετημένος μεσολαβητής του κνησμού στην νόσο. Στην παρούσα μελέτη αξιολογήθηκε το θεραπευτικό όφελος στον κνησμό του μονοκλωνικού αντισώματος ντουπιλουμάμπη, ενός αποκλειστή σηματοδότησης των ιντερλευκινών 4 και 13.

Υλικά και Μέθοδοι: Μελετήθηκαν 75 ασθενείς με ΑΔ που έλαβαν ντουπιλουμάμπη για τουλάχιστον 16 εβδομάδες. Εκτιμήθηκε το ποσοστό επίτευξης βέλτιστης απόκρισης κνησμού (Optimal Itch Response, OIR), μιας κλινικής παραμέτρου που προϋποθέτει τιμές $EASI \leq 7$, $DLQI \leq 5$ και $PP-NRS \leq 4$. Παράλληλα, αξιολογήθηκε το προφίλ ασφάλειας του φαρμάκου.

Αποτελέσματα: Η κλινική ανταπόκριση, όπως εκφράζεται με τον δείκτη EASI, παρουσίασε συνεχόμενα βελτίωση (εβδομάδα 4: $EASI \geq 50$ στο 65,33%, εβδομάδες 16, 24 και 52: $EASI \geq 50$ σημαντικά πάνω από 90%). Ως προς την OIR, ήδη στις 4 εβδομάδες κατέγραψε ποσοστό 38,67%, στις 16 εβδομάδες σχεδόν διπλασιάστηκε (70,67%), ενώ στις εβδομάδες 24 και 52 όχι μόνο διατηρήθηκε αλλά ανήλθε στο 79,66% και στο 86,67% αντίστοιχα.

Συμπεράσματα: Η ντουπιλουμάμπη αποδεικνύεται ιδιαίτερα αποτελεσματική στην αντιμετώπιση του κνησμού στη χρόνια ΑΔ, διατηρώντας εξαιρετικό κλινικό όφελος και προφίλ ασφάλειας σε βάθος χρόνου. Η σύνδεση φαρμάκου-ασθενοκεντρικής απόκρισης σε πραγματικές συνθήκες και η εξατομίκευση της διαχείρισης των περιστατικών οδηγούν στην ελαχιστοποίηση της νοσηρότητας και της ψυχοκοινωνικής επιβάρυνσης της Ατοπικής Δερματίτιδας.

ΛΕΞΕΙΣ-ΚΛΕΙΔΙΑ: Κνησμός, ντουπιλουμάμπη, ατοπική δερματίτιδα, βέλτιστη απόκριση κνησμού

Σύγκρουση συμφερόντων: Δεν υπάρχει
Χρηματοδότηση: Δεν υπάρχει



ABSTRACT

Background – Objectives: Chronic pruritus in Atopic Dermatitis (AD) constitutes an important morbidity factor. IL-31, an interleukin regulated by IL-4/13 activation, is the best-studied mediator of pruritus in AD. This study aspires to evaluate the pruritus-centered benefit of dupilumab, a monoclonal antibody acting as an IL-4/13 signalling inhibitor.

Materials & Methods: A total of 75 patients with an 18.5-year mean duration of AD who were treated with dupilumab for at least 16 weeks were included. Rates of Optimal Itch Response (OIR), a clinical parameter defined by the combined criteria of EASI≤7, DLQI≤5 and PP-NRS≤4, were measured and the drug safety profile was assessed.

Results: Clinical response in terms of EASI demonstrated a constant improvement (week 4: EASI≥50 in 65.33% of patients, weeks 16, 24 and 52: EASI≥50 above 90%). OIR reached 38.67% on week 4, almost doubled on week 16 (70.67%) and continued to rise on weeks 24 and 52 (79.66% and 86.67% respectively).

Conclusions: Dupilumab exhibits an extremely high efficacy in tackling chronic AD pruritus, with an excellent and sustained clinical outcome and safety profile. The interconnection between therapeutic agent and patient-related response in a real-practice setting along with the individualisation of patient management may lead to minimizing disease burden and psychosocial impact of Atopic Dermatitis.

KEYWORDS: Pruritus; dupilumab, atopic dermatitis, optimal itch response

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η Ατοπική Δερματίτιδα (ΑΔ) αποτελεί έναν από τους πιο επιβαρυντικούς παράγοντες νοσηρότητας του δέρματος και μια από τις πιο συχνές φλεγμονώδεις δερματοπάθειες. Η νόσος προσβάλλει έως και 25% του παιδιατρικού και 10% του ενήλικου πληθυσμού. Κατά την οξεία φάση της ΑΔ, στα κοινά αναγνωρίσιμα κλινικά χαρακτηριστικά περιλαμβάνονται κνησμώνες βλατίδες και πλάκες στις οποίες προοδευτικά παρατηρούνται διαβρώσεις και οροροή, και κατά τη χρόνια φάση κυριαρχούν υπερχρωματικές, λειχηνοποιημένες βλάβες. Η κατανομή του εξανθήματος και στις δύο φάσεις είναι ανάλογη της ηλικίας.^{1,2}

Από τους παράγοντες που ενέχονται στην παθογένεση της νόσου, κύριο ρόλο παίζει η διαταραχή του επιδερμικού φραγμού, συχνά σχετιζόμενη με μεταλλάξεις απώλειας λειτουργίας γονιδίων της φιλαγγρίνης,³ και η επακόλουθη διαδερμική απώλεια ύδατος.⁴ Τα μειωμένα επίπεδα των δομικών πρωτεϊνών φιλαγγρίνης και λορικρίνης έχουν ως συνέπεια τη βλάβη των λιπιδικών μεμβρανών στα κερατινοκύτταρα.⁵ Το γεγονός αυτό οδηγεί σε αυξημένη διείσδυση παθογόνων όπως ο *Staphylococcus aureus*, υπεραντιγονικά στοιχεία του οποίου επάγουν τη διαφοροποίηση των Β-λεμφοκυττάρων.⁶

Ταυτόχρονα διαμεσολαβείται ανοσολογική απορρύθμιση κυρίως από ενεργοποίηση Τ-βοηθητικών κυττάρων τύπου 2 (T helper2, Th2) και τύπου 22

(T helper 22, Th22) και επακόλουθης υπερέκφρασης Th2 κυτταροκινών μέσω των ιντερλευκινών (Interleukins, ILs) 4, 5, 13, 22, 31 και της TSLP (Thymic Stromal Lymphopoietin, θυμική στρωματική λεμφοποιητίνη).^{6,7} Ειδικότερα, μέσω των ιντερλευκινών 4 και 13 ενεργοποιείται αλλαγή των Β-κυττάρων σε IgE (Immunoglobulin E, ανοσοσφαιρίνη E) τάξης και παραγωγή IgE αντισωμάτων. Η αλληλεπίδραση των τελευταίων με εξωγενή αντιγόνα πάνω στην επιφάνεια των μαστοκυττάρων έχει σαν αποτέλεσμα την αποκοκκίωσή τους, την απελευθέρωση ισταμίνης και την πυροδότηση κνησμού.^{5,8,9} Παράλληλα, η IL-4 αφ' ενός ενισχύει την έκφραση της IL-31 ("ιντερλευκίνης του κνησμού") και αφ' ετέρου διευκολύνει την αλληλεπίδρασή της με τον υποδοχέα της. Σε συνέργεια με την IL-13, η IL-4 ενεργοποιεί άμεσα αισθητικούς νευρώνες, ενώ μειώνει τον ουδό ενεργοποίησης των αισθητικών οδών από κνησμογόνους παράγοντες όπως η IL-31.^{10,11}

Στο πλαίσιο της αξιολόγησης θεραπευτικών παραγόντων βάσει θεραπευτικών στόχων (treat-to-target, T2T) που αναστέλλουν την επαγωγή του κνησμού σε ασθενείς με ΑΔ, έχει εισαχθεί ως έννοια η "βέλτιστη απόκριση στον κνησμό" (Optimal Itch Response, OIR), μια συνδυαστική κλινική παράμετρος που σηματοδοτεί την επαρκή καταστολή του φαύλου κύκλου κνησμού-εξανθήματος στην νόσο. Στους θεραπευτικούς αυτούς παράγοντες συγκαταλέγεται και η ντουπιλουμάμπη.^{12,13}

Η ντουπιλουμάμπη είναι ένα πλήρως ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα που προσδένεται στην α υπομονάδα του συμπλέγματος υποδοχέων IL-4 και IL-13, αναστέλλοντας τη μεταφωσφορλίωση και ενεργοποίηση των κινασών JAK1 (Janus Kinase 1), JAK3 και TYK2 (Tyrosine Kinase 2) και την επαγόμενη από αυτές προφλεγμονώδη σηματοδότηση.^{14,15} Σε επίπεδο γονιδιακής έκφρασης, η ντουπιλουμάμπη ελαττώνει τους δείκτες επιδερμικού κυτταρικού πολλαπλασιασμού και τους μεσολαβητές φλεγμονής, ενώ ενισχύει την έκφραση πρωτεϊνών είτε με δομική λειτουργία, είτε με εμπλοκή στον μεταβολισμό των λιπιδίων, είτε με συμμετοχή στον επιδερμικό φραγμό. Έχει επίσης αναφερθεί ότι μειώνει σημαντικά τα επίπεδα ενός καθοριστικού ρυθμιστή της Th2 απάντησης και βιοδείκτη ενεργότητας της ΑΔ, της “ρυθμιζόμενης από ενεργοποίηση χημοκίνης του θύμου” (thymus and activation-regulated chemokine, CCL17).^{16,17}

Το τελικό αποτέλεσμα δράσης του φαρμάκου σε κυτταρικό επίπεδο συνίσταται σε βελτιωμένη λιπιδική σύνθεση των κερατινοκυττάρων, αποκατάσταση του επιδερμικού φραγμού και του μικροβιώματος και τον περιορισμό του αποικισμού του χρυσίζοντα σταφυλόκοκκου.⁷

ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Ο προσδιορισμός του βαθμού επίτευξης βέλτιστης απόκρισης στον κνησμό στη μέτρια και σοβαρή ΑΔ μετά από θεραπεία ντουπιλουμάμπης αποτελεί το κεντρικό αντικείμενο αναδρομικής μελέτης που πραγματοποιήθηκε στο Ιατρείο Ατοπικής Δερματίτιδας του Νοσοκομείου Αφροδισίων και Δερματικών Νόσων “Ανδρέας Συγγρός”. Συλλέχθηκαν δεδομένα από 75 ασθενείς

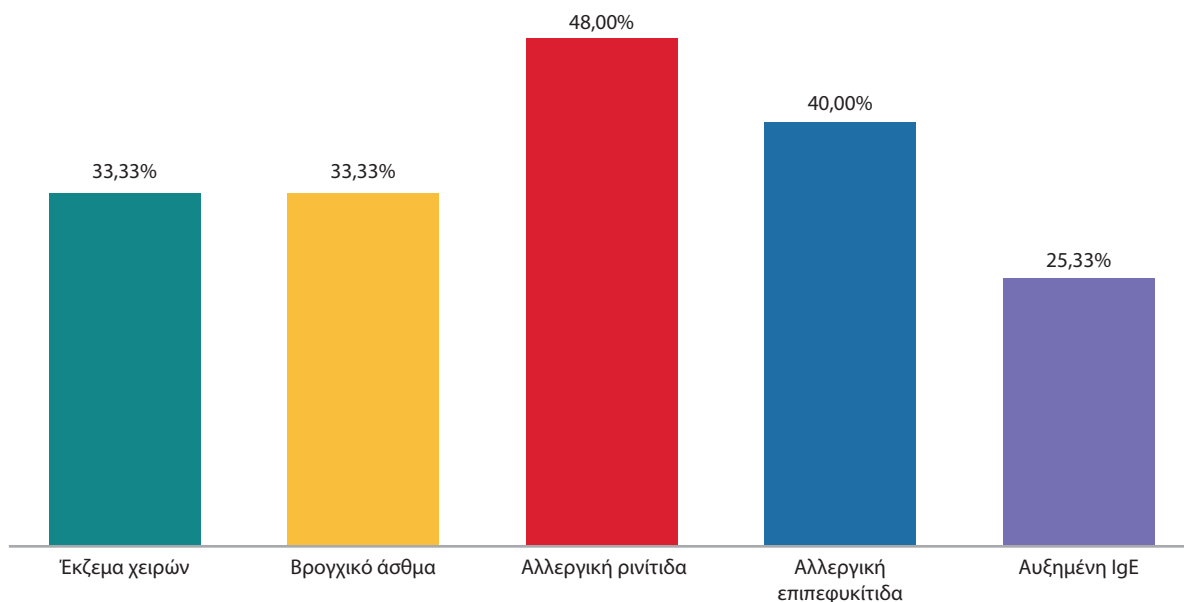
νείες μέσου όρου ηλικίας 47,9 ετών και μέσου όρου διάρκειας νόσου 18,5 ετών που βρίσκονταν σε θεραπευτικό πρωτόκολλο ντουπιλουμάμπης για τουλάχιστον 16 εβδομάδες (Πίνακας 1). Κατά την ποσοτική ανάλυση των ατοπικών συννοσηροτήτων και ειδικών κλινικών και εργαστηριακών ευρημάτων διαπιστώθηκε έκζεμα χειρών στο 33,33% των ασθενών, βρογχικό άσθμα επίσης στο 33,33%, αλλεργική ρινίτιδα στο 48%, αλλεργική επιπεφυκίτιδα στο 40% και αυξημένες τιμές IgE στο 25,33% των ασθενών (Πίνακας 2). Παράλληλα διερευνήθηκαν οι λοιπές συννοσηρότητες, προηγούμενες χορηγήσεις τοπικών και συστηματικών θεραπευτικών σχημάτων, ενώ καταγράφηκαν τυχόν ανεπιθύμητες ενέργειες (Πίνακες 3-5).

Κατά τις εβδομάδες 4, 16, 24 και 52 από την έναρξη της θεραπείας με ντουπιλουμάμπη εκτιμήθηκε η κλινική κατάσταση και η ποιότητα ζωής των ασθενών βάσει των δεικτών EASI (Eczema Area and Severity Index), SCORAD (SCORing Atopic Dermatitis), PP-NRS (Peak Pruritus-Numerical Rating Scale), DLQI (Dermatology Life Quality Index) και PGA (Physician Global Assessment), προκειμένου να προκύψει συνολική εικόνα βαρύτητας νόσου. Επίσης, καταγράφηκαν ποσοστά επίτευξης βέλτιστης απόκρισης στον κνησμό (OIR), μια παράμετρος η οποία έχει συγκεκριμένες ποσοτικές προϋποθέσεις εκπλήρωσης και αφορά στους δείκτες EASI (στόχος ≤7), DLQI (στόχος ≤5) και PP-NRS (στόχος ≤4).

Ως προς την κλινική απόκριση του εξανθήματος, όπως αυτή εκφράζεται μέσω του ποσοτικού δείκτη EASI και των παραμέτρων κλινικής βελτίωσης EASI 50, 75, 90 και 100, υπήρξε μείωση του EASI κατά 50% ή περισσότερο στην πλειοψηφία των ασθενών ήδη από την εβδομάδα 4 (65,33%), ενώ τις εβδομάδες 16, 24 και 52 το αντίστοιχο ποσοστό ήταν σημαντικά μεγα-

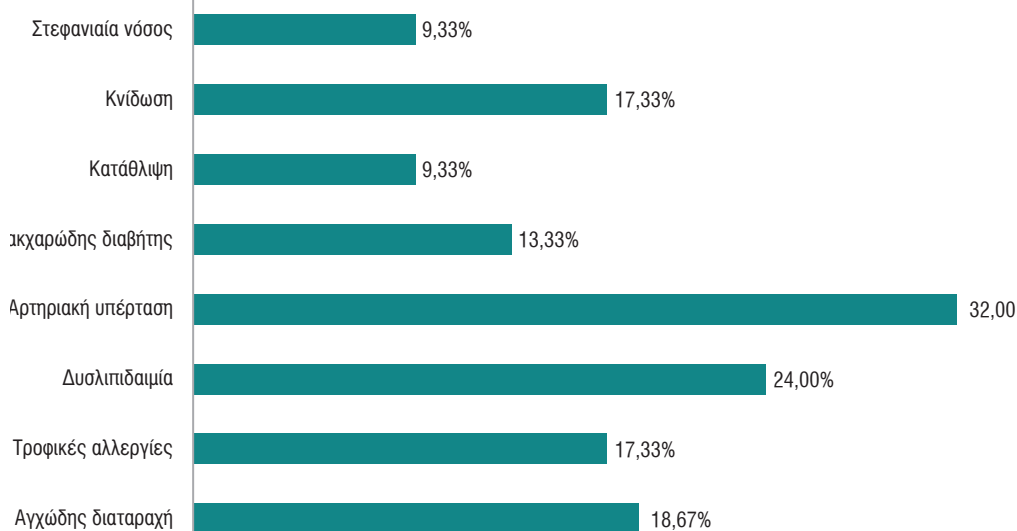
ΠΙΝΑΚΑΣ 1 Στοιχοθεσία έρευνας και βασικά χαρακτηριστικά μελετούμενης ομάδας ασθενών

ΤΑΥΤΟΤΗΤΑ ΕΡΕΥΝΑΣ		
Στόχος	Αξιολόγηση επίτευξης βέλτιστης απόκρισης στον κνησμό (Optimal Itch Response, OIR)	
Μελετώμενο φάρμακο	Ντουπιλουμάμπη	
Σύνολο συμμετεχόντων	75 ασθενείς	39 άνδρες
		36 γυναίκες
Μέσος όρος ηλικίας	47,9 έτη	
Μέσος όρος ηλικίας έναρξης νόσου	29,2 έτη	
Μέσος όρος διάρκειας νόσου	18,5 έτη	

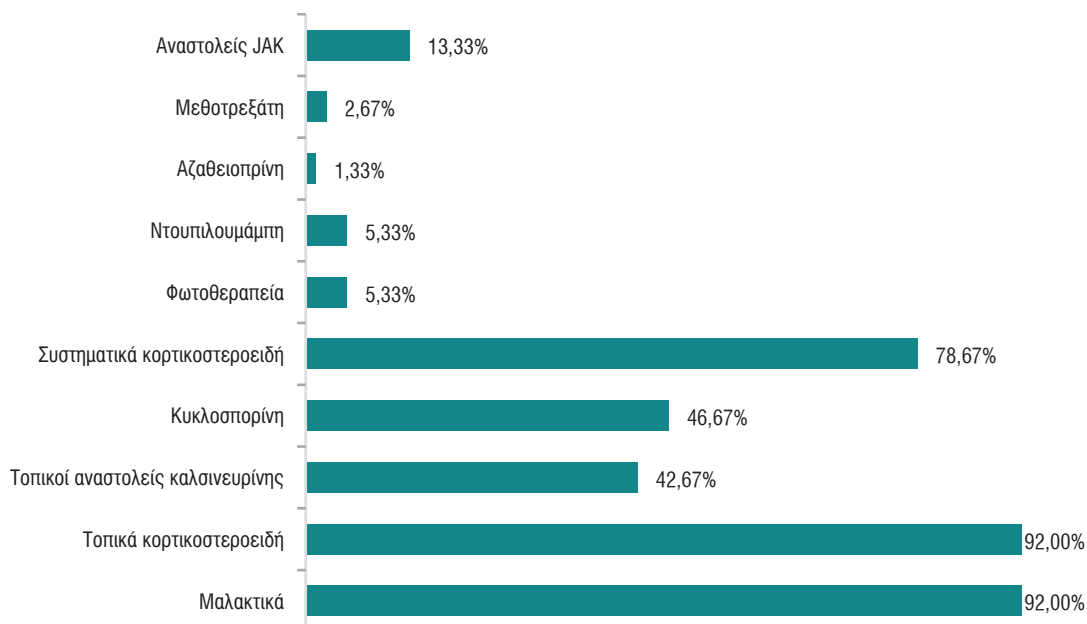
**ΠΙΝΑΚΑΣ 2** Ατοπικές συννοσηρότητες και ειδικά κλινικά-εργαστηριακά ευρήματα

λύτερο από 90%. Επιπρόσθετα καταγράφηκε πλήρης ή σχεδόν πλήρης κλινική ύφεση ($EASI \geq 90$) στο 9,33% των ασθενών την εβδομάδα 4 με σημαντική αύξηση τόσο κατά την εβδομάδα 16 (37,33%) όσο και κατά την εβδομάδα 24 (55,93%), για να καταγραφεί τελικά ένα ποσοστό 84,44% πλήρους ή σχεδόν πλήρους κάθαρσης δέρματος στις 52 εβδομάδες θεραπείας (Πίνακας 6).

Παράλληλα με την βελτίωση των κλινικών δεικτών, ένα σημαντικό ποσοστό των ασθενών (38,67%) είχε επιτύχει ήδη OIR από την εβδομάδα 4. Την εβδομάδα 16 το ποσοστό σχεδόν διπλασιάστηκε (70,67%), την εβδομάδα 24 ανήλθε στο 79,66% και κορυφώθηκε με ποσοστό 86,67% κατά την 52^η εβδομάδα παρακολούθησης (Πίνακας 7).

ΠΙΝΑΚΑΣ 3 Λοιπές συννοσηρότητες ασθενών

ΠΙΝΑΚΑΣ 4 Προηγούμενοι θεραπευτικοί παράγοντες-μέθοδοι

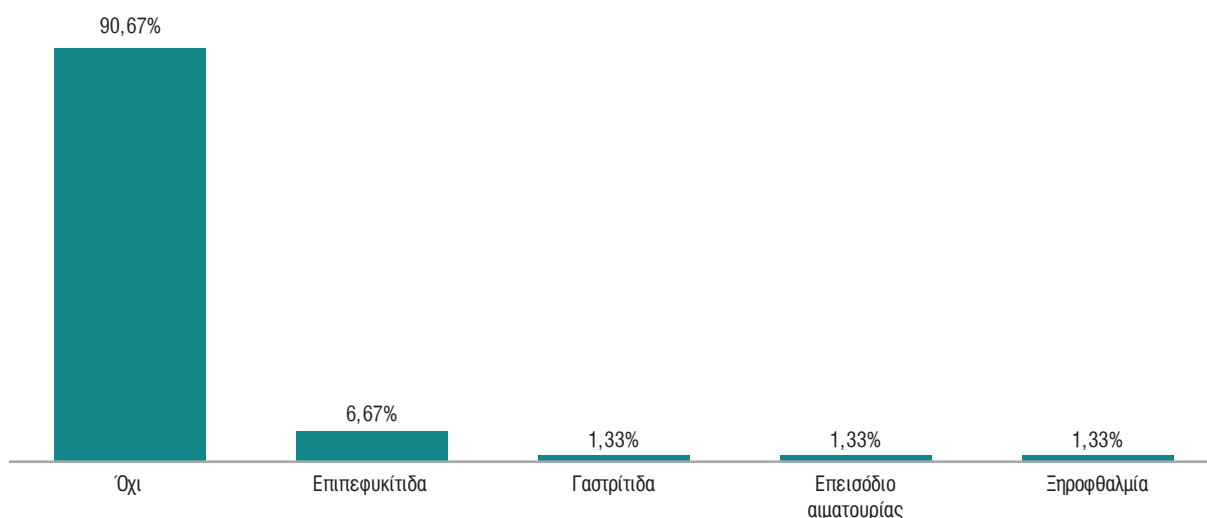


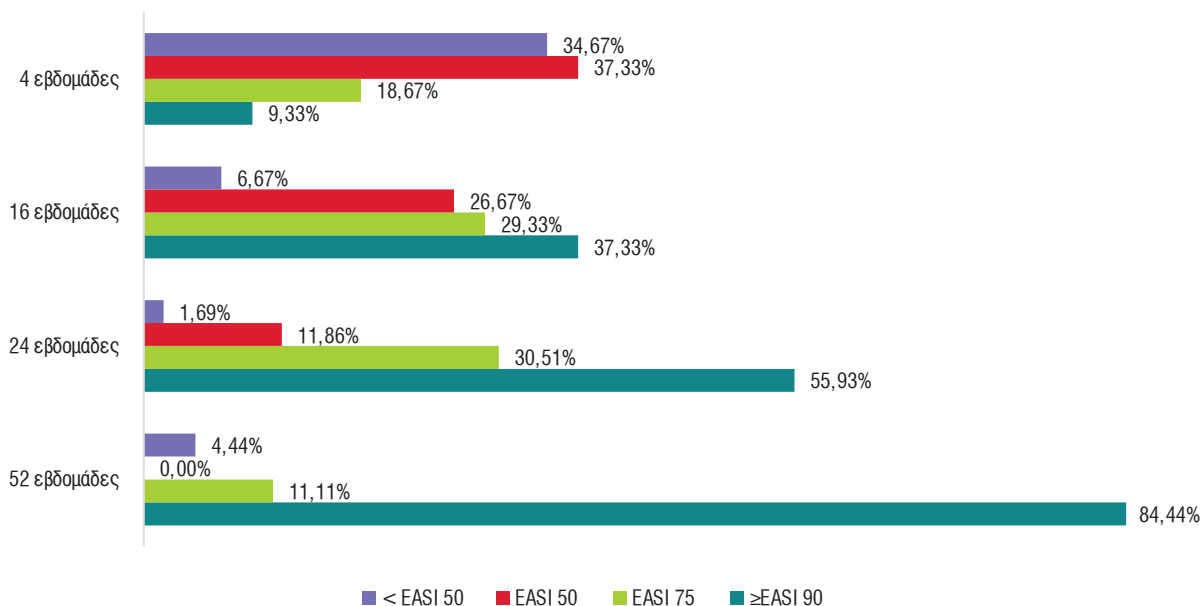
Τα δεδομένα ασφάλειας φαρμάκου που προέκυψαν κατά την έρευνα ήταν εξαιρετικά, καθώς σε μόλις 6,67% των ασθενών παρατηρήθηκε επιπεφυκίτιδα, ενώ καταγράφηκαν από ένα περιστατικό γαστρίτιδας, αιματοουρίας και ξηροφθαλμίας. Στο υπόλοιπο 90,67% δεν διαπιστώθηκε καμία ανεπιθύμητη ενέργεια (Πίνακας 5).

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Ο κνησμός ως θεραπευτικός στόχος της ντουπιλουμάμπης στην ΑΔ αποτελεί βασικό μέρος του ερευνητικού αντικειμένου της αντιμετώπισης της νόσου, παράλληλα με άλλες στοχευόμενες από το φάρμακο κλινικές παραμέτρους, όπως για παράδειγμα το εξάνθημα.

ΠΙΝΑΚΑΣ 5 Ποσοστά εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών ντουπιλουμάμπης

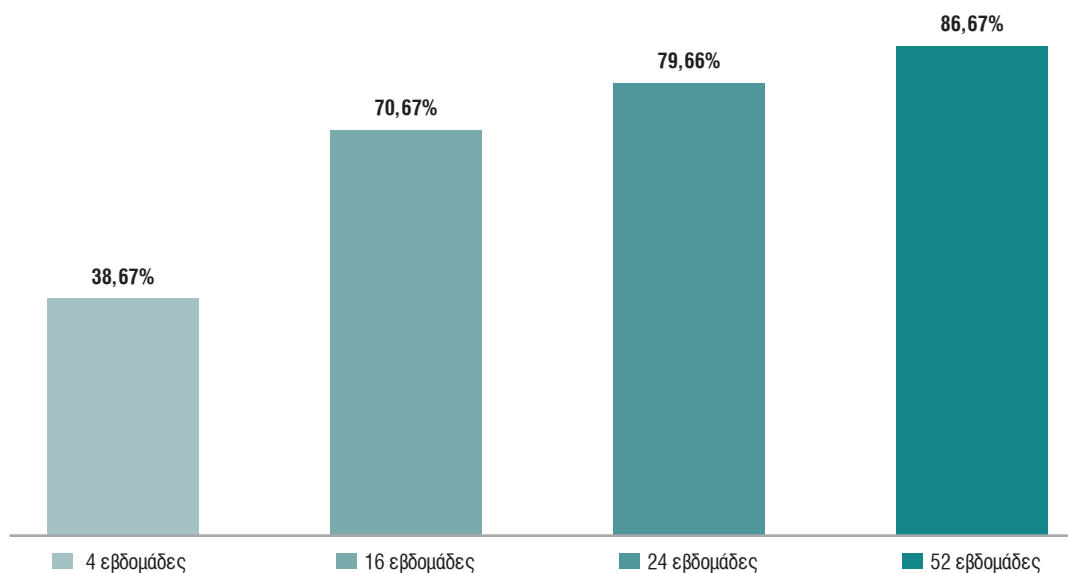



ΠΙΝΑΚΑΣ 6 Δείκτες κλινικής ανταπόκρισης Ατοπικής Δερματίτιδας στην ντουπιλουμάμπη κατά τα ορισμένα χρονικά σημεία παρακολούθησης


Έχουν αναφερθεί υψηλά ποσοστά σημαντικής ύφεσης κνησμού μετά από χορήγηση του φαρμάκου σε ασθενείς με ΑΔ,¹⁸ ίδιας τάξης μεγέθους με τα δεδομένα του πληθυσμού αυτής της μελέτης στους ίδιους χρόνους χορήγησης ντουπιλουμάμπης.

Σύμφωνα με τα στοιχεία που συγκεντρώθηκαν, επι-

τεύχθηκε OIR στο 38,67% των ασθενών κατά το χρονικό σημείο παρακολούθησης των 4 εβδομάδων και στο 70,67% των ασθενών την εβδομάδα 16. Στο δεύτερο χρονικό σημείο παρατήρησης η επίτευξη OIR σε αυτόν τον βαθμό κρίνεται ταχύτερη από τα αναφερόμενα βιβλιογραφικά δεδομένα,¹⁹ καθώς παρόμοιο ποσοστό

ΠΙΝΑΚΑΣ 7 Ποσοστά επίτευξης βέλτιστης απόκρισης κνησμού στην ντουπιλουμάμπη κατά τα ορισμένα χρονικά σημεία παρακολούθησης


έχει αναφερθεί μετά από 24 εβδομάδες θεραπείας με ντουπιλουμάμπη. Στα δύο επόμενα χρονικά σημεία παρατήρησης, κατά τις εβδομάδες 24 και 52, τα ποσοστά OIR συνέχισαν να υπερέχουν των καταγεγραμμένων βιβλιογραφικά τιμών,²⁰ τόσο στην 24^η εβδομάδα (79,66%) όσο και στην 52^η εβδομάδα παρακολούθησης (86,67%).

Τα ευρήματα της μελέτης ενισχύουν σαφώς την εικόνα αποτελεσματικότητας του φαρμάκου στην αντιμετώπιση του κνησμού και γενικότερα τη βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών με μέτρια και σοβαρή ΑΔ, και μάλιστα σε πραγματικές συνθήκες καθημερινής κλινικής πράξης.

Τα παρόντα δεδομένα συμφωνούν και με την αναφερόμενη διατήρηση της βέλτιστης απόκρισης στο χρόνο τόσο του κνησμού, όπως εκφράζεται μέσω του δείκτη PP-NRS, όσο και του εξανθήματος και της ποιότητας ζωής, όπως εκφράζονται με τους δείκτες EASI και DLQI αντίστοιχα.¹⁹ Συγκεκριμένα, στη σύγκριση του ποσοστού OIR των εβδομάδων 24 και 52, η ήδη υψηλή τιμή στις 24 εβδομάδες όχι μόνο διατηρείται αλλά αυξάνει ακόμα περισσότερο στο καταληκτικό χρονικό σημείο της έρευνας.

Έχει ιδιαίτερη σημασία να αναφερθεί επίσης ότι στην επιμέρους υποομάδα ασθενών με αυξημένες τιμές IgE, που αποτελούν επιβαρυντικό προγνωστικό δείκτη της νόσου,²¹ τα αποτελέσματα δεν διέφεραν σημαντικά από το γενικό σύνολο. Η ίδια διαπίστωση προέκυψε και κατά την ανάλυση των στοιχείων που αφορούν στην υποομάδα των ασθενών που είχαν στο παρελθόν λάβει θεραπεία με αναστολέα JAK, μια υποομάδα θεραπευόμενων με ντουπιλουμάμπη στην οποία αναφέρονται μόνο μικρότερες σειρές περιστατικών από της παρούσας μελέτης.

Τα ποσοστά ατοπικών συννοσηροτήτων και ειδικότερα της λεγόμενης “ατοπικής τριάδας” (αλλεργική ρινίτιδα, αλλεργική επιπεφυκίτιδα, βρογχικό άσθμα)²² που καταγράφηκαν υπερέχουν των λοιπών συννοσηροτήτων παρά τον σχετικά υψηλό μέσο όρο ηλικίας του μελετούμενου συνόλου ασθενών, γεγονός που επιβε-

βαιώνει τη θεώρηση της μέτριας και σοβαρής ΑΔ ως κλινικού φάσματος που περιλαμβάνει κατά κανόνα και εξωδερματικές εκδηλώσεις.

Από τις λοιπές συννοσηρότητες αναδεικνύεται η ισχυρή σύνδεση της κατάθλιψης και της αγχώδους διαταραχής με την ΑΔ, όπως αναφέρεται και βιβλιογραφικά, ιδιαίτερα για τη μέτρια ή σοβαρή νόσο.²³ Παρατηρούνται σαφώς υψηλότερα ποσοστά από το γενικό πληθυσμό,²⁴ πράγμα που ερμηνεύεται ως απότοκο σε μεγάλο βαθμό του κνησμού και της προκαλούμενης από αυτόν στέρησης ύπνου.

Από τις ανεπιθύμητες ενέργειες της ντουπιλουμάμπης που παρατηρήθηκαν στην παρούσα μελέτη, οι οφθαλμικές ήταν οι συχνότερες με εμφάνιση στο 8% των ασθενών, ενώ επιπεφυκίτιδα παρατηρήθηκε μόλις στο 6,67% και μάλιστα χωρίς να καταγραφούν περιστατικά ικανής σοβαρότητας ώστε να οδηγήσουν σε διακοπή της θεραπείας. Οι τιμές αυτές κινούνται σημαντικά χαμηλότερα από την τρέχουσα διακύμανση των δεδομένων ασφαλείας του φαρμάκου,²⁵ ενισχύοντας ένα ήδη εξαιρετικό προφίλ.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η ντουπιλουμάμπη παρουσιάζει ιδιαίτερη αποτελεσματικότητα στην αντιμετώπιση του κνησμού της χρόνιας ΑΔ, διατηρώντας εξαιρετικό όφελος και προφίλ ασφαλείας σε βάθος χρόνου. Είναι βέβαιο ότι ο σχεδιασμός μελετών που στοχεύουν στη σύνδεση μεταξύ φαρμάκου και ασθενοκεντρικού θεραπευτικού αποτελέσματος σε συνθήκες καθημερινής κλινικής πράξης θα καταστήσει εφικτή την εξατομικευμένη προσέγγιση του ατοπικού ασθενούς. Στο βαθμό που θα επιτευχθεί ο φιλόδοξος αυτός στόχος, θα διαφανεί καθαρότερα η προοπτική της ελαχιστοποίησης του φορτίου νόσου και των χρόνιων ψυχικών και κοινωνικών επιπτώσεων της Ατοπικής Δερματίτιδας.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Wollenberg A, Christen-Zäch S, Taieb A, et al. ETFAD/EADV Eczema task force 2020 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adults and children. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;34(12):2717-2744. doi:10.1111/jdv.16892.
2. Abuabara K, Langan SM. Atopic dermatitis across the life course. *Br J Dermatol.* 2023;188(6):709-717. doi:10.1093/bjd/ljac072.
3. Koseki R, Morii W, Noguchi E, et al. Effect of filaggrin loss-of-function mutations on atopic dermatitis in young age: a longitudinal birth cohort study. *J Hum Genet.* 2019;64(9):911-917. doi:10.1038/s10038-019-0628-y.
4. Huffaker MF, Kanchan K, Bahnson HT, et al. Epidermal differentiation complex genetic variation in atopic dermatitis and peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2023;151(4):1137-1142.e4. doi:10.1016/j.jaci.2022.11.008.
5. Nowowiejska J, Baran A, Flisiak I. Lipid Alterations and Metabolism Disturbances in Selected Inflammatory Skin Diseases.



- Int J Mol Sci. 2023;24(8):7053. Published 2023 Apr 11. doi:10.3390/ijms24087053.
6. Leech JM, Dhariwala MO, Lowe MM, et al. Toxin-Triggered Interleukin-1 Receptor Signaling Enables Early-Life Discrimination of Pathogenic versus Commensal Skin Bacteria. *Cell Host Microbe*. 2019;26(6):795-809.e5. doi:10.1016/j.chom.2019.10.007.
 7. Ferrucci S, Romagnuolo M, Maronese CA, et al. Skin barrier status during dupilumab treatment in patients with severe atopic dermatitis. *Ther Adv Chronic Dis*. 2021;12:20406223211058332. Published 2021 Dec 6. doi:10.1177/20406223211058332.
 8. Gandhi NA, Bennett BL, Graham NM, et al. Targeting key proximal drivers of type 2 inflammation in disease. *Nat Rev Drug Discov*. 2016;15(1):35-50. doi:10.1038/nrd4624.
 9. Facheris P, Jeffery J, Del Duca E, Guttman-Yassky E. The translational revolution in atopic dermatitis: the paradigm shift from pathogenesis to treatment. *Cell Mol Immunol*. 2023;20(5):448-474. doi:10.1038/s41423-023-00992-4.
 10. Yosipovitch G, Kim B, Luger T, et al. Similarities and differences in peripheral itch and pain pathways in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2024;153(4):904-912. doi:10.1016/j.jaci.2023.10.034.
 11. Stott B, Lavender P, Lehmann S, et al. Human IL-31 is induced by IL-4 and promotes TH2-driven inflammation. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;132(2):446-54.e5. doi:10.1016/j.jaci.2013.03.050.
 12. 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. Published 2021 Feb 17. doi:10.2340/00015555-3751.
 13. Vestergaard C, Skovsgaard C, Johansen C, et al. Treat-to-Target in Atopic Dermatitis. *Am J Clin Dermatol*. 2024;25(1):91-98. doi:10.1007/s40257-023-00827-y.
 14. Harb H, Chatila TA. Mechanisms of Dupilumab. *Clin Exp Allergy*. 2020;50(1):5-14. doi:10.1111/cea.13491.
 15. Cabanillas B. Dupilumab for Atopic Dermatitis-From Clinical Trials to Molecular and Cellular Mechanisms. *Dermatitis*. 2023;34(1):21-28. doi:10.1089/DERM.0000000000000905.
 16. Hamilton JD, Suárez-Fariñas M, Dhingra N, et al. Dupilumab improves the molecular signature in skin of patients with moderate-to-severe atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134(6):1293-1300. doi:10.1016/j.jaci.2014.10.013.
 17. Kakinuma T, Nakamura K, Wakugawa M, et al. Thymus and activation-regulated chemokine in atopic dermatitis: Serum thymus and activation-regulated chemokine level is closely related with disease activity. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;107(3):535-541. doi:10.1067/mai.2001.113237.
 18. Silverberg JI, Yosipovitch G, Simpson EL, et al. Dupilumab treatment results in early and sustained improvements in itch in adolescents and adults with moderate to severe atopic dermatitis: Analysis of the randomized phase 3 studies SOLO 1 and SOLO 2, AD ADOL, and CHRONOS. *J Am Acad Dermatol*. 2020;82(6):1328-1336. doi:10.1016/j.jaad.2020.02.060.
 19. Ständer S, Yosipovitch G, Kim BS, et al. Optimal Itch Response in Adults Treated with Dupilumab for Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2025;15(11):3437-3446. doi:10.1007/s13555-025-01519-7.
 20. Blauvelt A, de Bruin-Weller M, Gooderham M, et al. Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab and concomitant topical corticosteroids (LIBERTY AD CHRONOS): a 1-year, randomised, double-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2017;389(10086):2287-2303. doi:10.1016/S0140-6736(17)31191-1.
 21. Atwal S, Ong PY. Elevated serum total IgE is associated with eczema exacerbation in children hospitalized for atopic dermatitis. *Pediatr Dermatol*. 2023;40(2):301-304. doi:10.1111/pde.15245.
 22. Vakirlis E, Gregoriou S, Bakirtzi K, et al. Insights into Early Systemic Treatment in Atopic Dermatitis: Scientific Facts and Practical Considerations. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2024;14(3):563-568. doi:10.1007/s13555-024-01110-6.
 23. Cai XC, Wang SH, Wang CX, et al. Epidemiology of mental health comorbidity in patients with atopic dermatitis: An analysis of global trends from 1998 to 2022. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2024;38(3):496-512. doi:10.1111/jdv.19686.
 24. Liu K, Gao W, Lu HG, Chen ZG. Risk factors for anxiety and depression in patients with atopic dermatitis and their impact on prognosis. *World J Psychiatry*. 2025;15(6):104738. Published 2025 Jun 19. doi:10.5498/wjpv.15.6.104738.
 25. Langley RG, Gherardi G, Coleman A, et al. The Safety Data of Dupilumab for the Treatment of Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis in Infants, Children, Adolescents, and Adults. *Am J Clin Dermatol*. 2025;26(6):981-1002. doi:10.1007/s40257-025-00952-w.

Συγγραφέας Αλληλογραφίας

Γεώργιος Σαρρής

Α' Πανεπιστημιακή Κλινική Αφροδισίων και Δερματικών Νόσων,
Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών,
Νοσοκομείο «Ανδρέας Συγγρός», Αθήνα
Διεύθυνση: Ίωνος Δραγούμη 5, Αθήνα 161 21
Τηλέφωνο: +306976885163
email: drsarrisgeorgios@gmail.com