



Nowe możliwości terapii miejscowej chorych na atopowe zapalenie skóry

Prof. Magdalena Czarnecka-Operacz
Katedra i Klinika Dermatologii
Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

Atopowe zapalenie skóry



**10-15%
populacji**

10-20% dzieci

**1-3%
dorosłych**

**Czynniki
genetyczne**

Środowisko

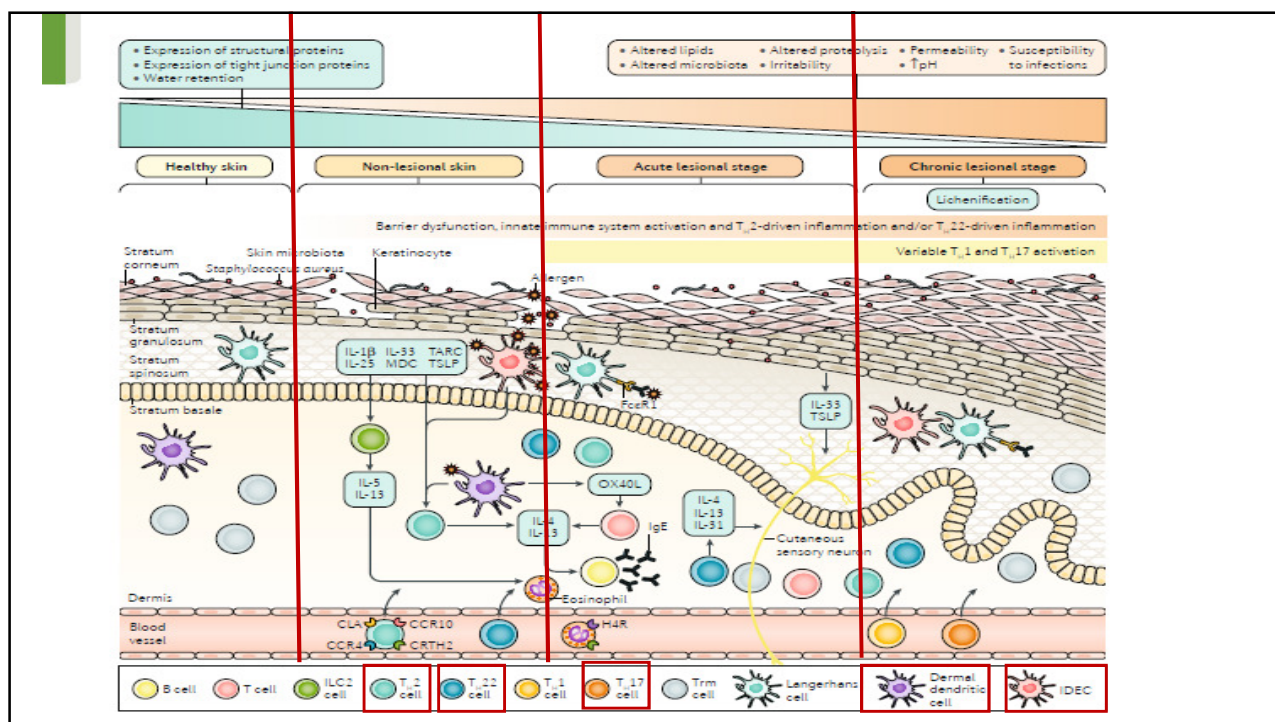
**Do 70% dzieci
z AZS: ANN
i/lub astma**

Zróżnicowane dane epidemiologiczne

Teoria i wiedza oparta na faktach

- **Konieczna** do zrozumienia podstaw terapii opartej na zrozumieniu patomechanizmu AZS
- Bardzo trudna dermatoza ze względu na **złożoność etiopatogenetyczną** choroby
- Równie trudna ze względu na **zróżnicowanie endo i fenotypowe**
- Oraz kliniczny bardzo zróżnicowany (**podłoże genetyczne**)
- **CORAZ BARDZIEJ ZŁOŻONE**
 - im więcej wiemy, tym problem staje się bardziej skomplikowany
 - **WARUNKUJĄCE ODMIENNOŚCI KLINICZNE W TYM PRZEBIEG I CHARAKTER AZS**

Teoria





ERA LEKÓW BIOLOGICZNYCH

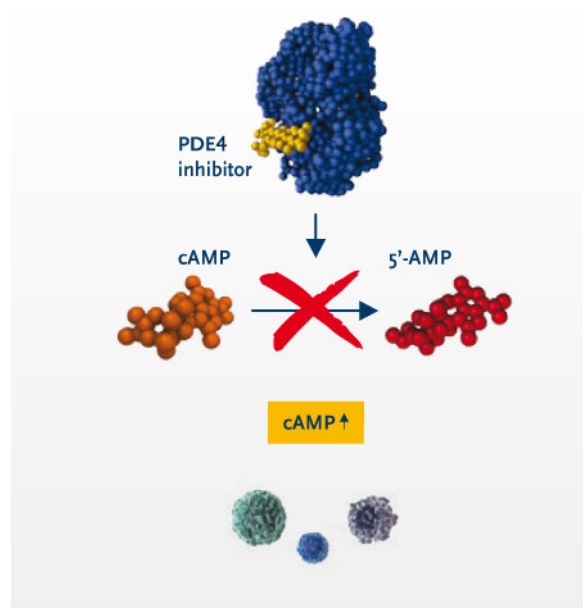
Table 1 Novel AD treatments. The table is modified from Heratizadeh and Werfel [178], Lauffer and Ring [179], Noda et al. [180], Nomura and Kabashima [173], and Werfel et al. [11]

Mechanism of action	Route	Compound	Company	Type of clinical trial	Result
Targeting pathogenic cytokines and their cognate receptors					
IL-4/IL-13 receptor α -chain antagonist	SC	Dupilumab	Regeneron	Phase III	Improvement in clinical outcomes, pruritus, and quality of life
IL-13 antagonist	SC	Lebrikizumab	Roche	Phase II	Not yet available
	SC	Talokinumab	AstraZeneca	Phase II	Not yet available
IL-23p40 antagonist	SC	Ustekinumab	Janssen	Phase II	Not yet available
IL-22 antagonist	IV	Fezakinumab	Pfizer	Phase II	Not yet available
IL-31 receptor antagonist	SC	Nemolizumab	Roche	Phase II	Improvement in pruritus and EASI score
IL-31 antagonist	SC, IV	BMS-981164	Bristol-Myers Squibb	Phase I	Not yet available
IL-1R1 antagonist	SC	Anakinra	Sobi	Phase I	Unpublished
IL-6	SC, IV	Tocilizumab	Genentech	Case series	Improvement in EASI score
Targeting pathogenic molecules					
PDE-4 Inhibitors	Topical	Crisaborole	Anacor	Phase III	ISGA score success
	Topical	E6005	Eisai	Phase II	EASI score and SCORAD improvement
	Topical	DRM02	QLT	Phase II	Not yet available
	Oral	Apremilast	Celgene	Phase II	EASI score improvement
CRTh2 antagonist	Oral	ODC-9101	Oxigen	Phase II	Not yet available
	Oral	Fevipirant	Novartis	Phase II	Not yet available
JAK inhibitor	Topical	Tofacitinib	Pfizer	Phase II	Decrease in EASI score
	Oral	PF-04965842	Pfizer	Phase II	Not yet available
TSLP antagonist	SC	Tezepelumab	Amgen	Phase II	Not yet available
Targeting IgE					
IgE antagonist	SC	Omalizumab	Novartis	Stopped after proof-of-concept study	Heterogeneous results
	SC	Ligelizumab	Novartis	Phase II	Not yet available

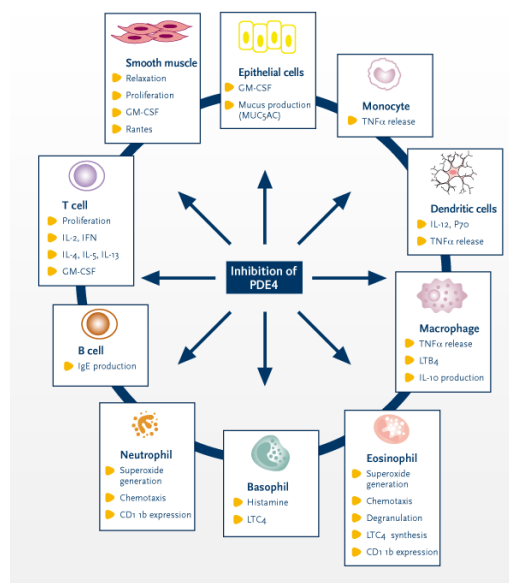
Abbreviations: PDE phosphodiesterase, CRTh2 chemoattractant receptor-homologous molecule expressed on Th2 lymphocytes, JAK, Janus kinase, TSLP thymic stromal lymphopoietin, SC subcutaneous injection, IV intravenous, ISGA Investigator's Static Global Assessment, SCORAD SCORing Atopic Dermatitis, EASI Eczema Area and Severity Index

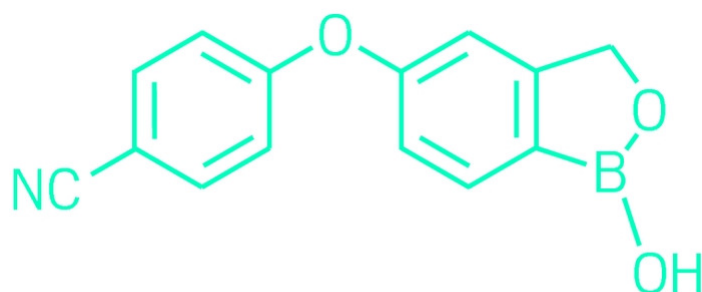
Rerknimitr et al. *Inflammation and Regeneration* (2017) 37:14

Inhibitory PDE-4



Inhibitory PDE-4





Crisaborole

Crisaborole – miejscowy inhibitor PDE-4

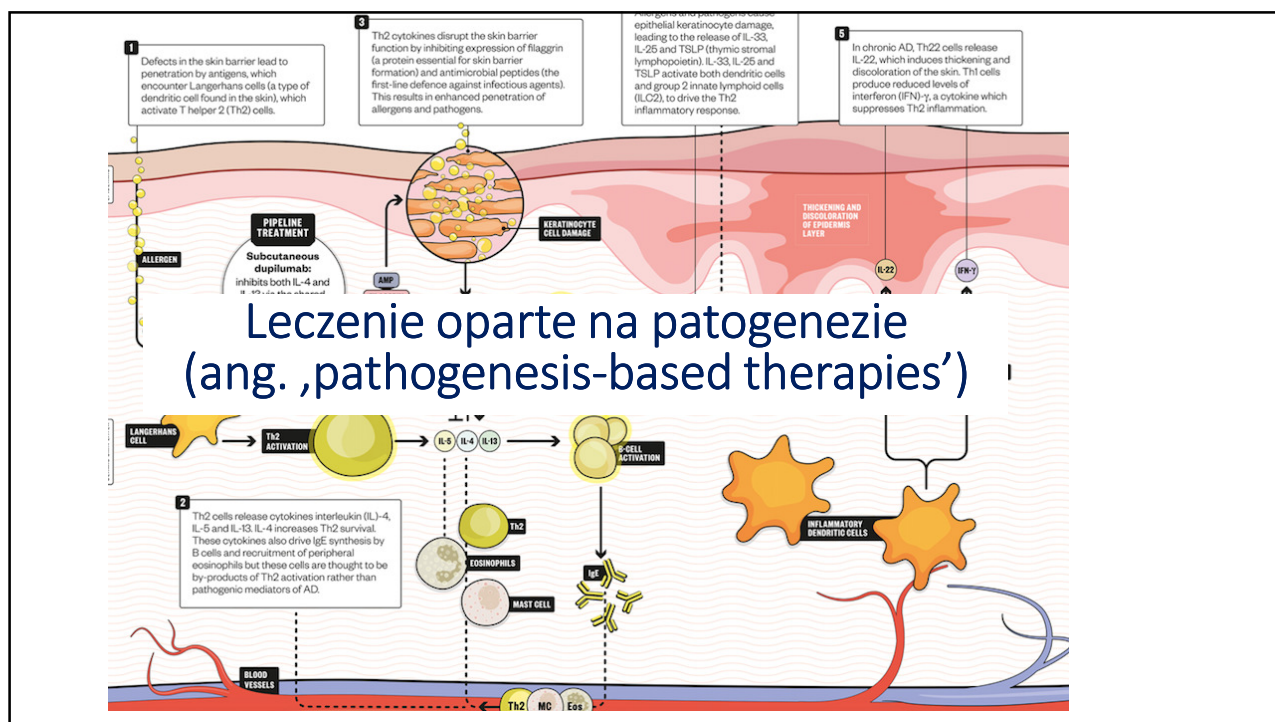
bezpieczeństwo od 2 rż

ograniczony wpływ ogólny leku

działania niepożądane (10%): kaszel, gorączka, nieżyt nosa i gardła, pokrzywka, ból w miejscu aplikacji leku

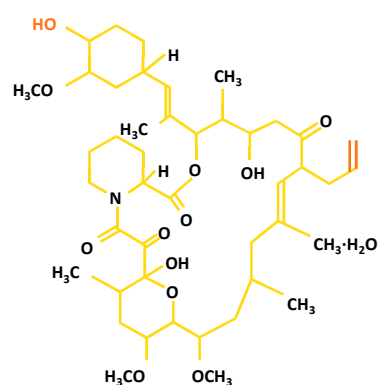
brak: zaniku skóry, rozszerzenia naczyń czy odbarwień

generalnie: dobra tolerancja miejscowa leku

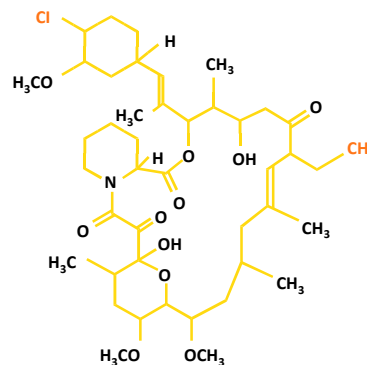


MIEJSCOWE INHIBITORY KALCYNEURyny

- DZIAŁANIE IMMUNOMODULACYJNE
- DZIECI > 2 LAT
- W ZAOSTRZENIACH STANU ZAPALNEGO SKÓRY
- HAMOWANIE REAKCJI ZAPALNEJ ZALEŻNEJ OD STYMULACJI SUPERANTYGENOWEJ *S.aureus*
- JAKO „WCZESNA INTERWENCJA”
- LECZENIE PROAKTYWNE / PROFILAKTYCZNE
- BRAK NIEPOŻĄDANYCH OBJAWÓW TYPOWYCH DLA GKS
- STOSOWAĆ MOŻNA MAKSYMALNIE DO 4 TYGODNI (FDA, 2005)

**Tacrolimus**

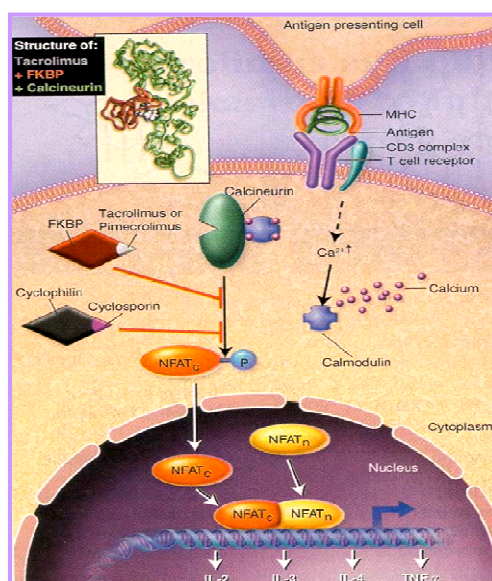
- 822.05 Da
- $C_{44}H_{69}NO_{12} \cdot H_2O$

**Pimecrolimus**

- 810.48 Da
- $C_{43}H_{68}ClNO_{11}$

Orange = structural differences between the two TIMs
TIMs = topical immunomodulators

**P. Nghiem, S. Pearson, R. Langley,
J. Am. Acad. Dermatol., 2002, 46, 228 - 241**



Skóra pozornie zdrowa w AZS jest zmieniona histologicznie i immunobiologicznie!

- **Hyperkeratoza, obrzęk śródkomórkowy, naciek limfocytarny**
- **Komórki Langerhansa w skórze atopowej/nie zmienionej wykazują większą ekspresję receptora dla IgE w porównaniu ze zdrową skórą**

Miejscowe inhibitory kalcyneuryny

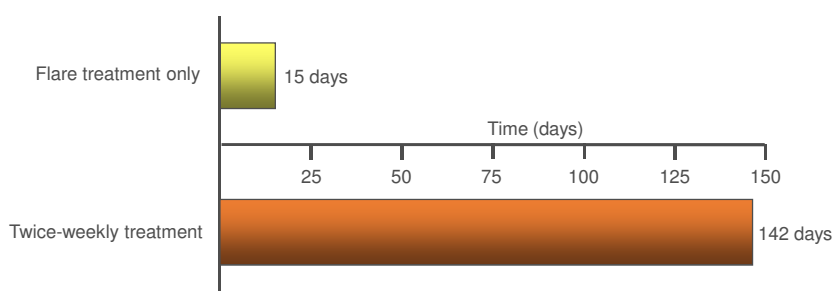
Potwierdzona skuteczność w odniesieniu do placebo w próbach klinicznych o krótkim i długim okresie trwania (Ruzicka i wsp. 1997, Van Leent i wsp. 1998, Reitamo i wsp. 2000, Meurer i wsp. 2002)

Bezpieczeństwo i skuteczność proaktywnej terapii takrolimusem przez rok leczenia – zmniejszenie liczby zaostrzeń i poprawa jakości życia dorosłych i dzieci (Wollenberg 2008, Thaci i wsp. 2008)

Terapia proaktywna – holistyczne podejście do leczenia AZS

Długotrwała, charakteryzująca się niską dawką, przerywana aplikacja leku przeciwzapalnego na skórę uprzednio zmienioną, wraz z jednoczesnym stosowaniem emolientów na skórę niezmienioną

CONTROL adult study: median time to first flare significantly longer with twice-weekly tacrolimus ointment*



AKTYWNA PROFILAKTYKA

* Moderate to severe population according to Rajka–Langeland at screening; disease-control period
 $P < 0.001$ for twice-weekly treatment versus flare treatment only

Astellas Pharma EU. Data on file 2007: FG-506-06-40.

Cost-effectiveness of tacrolimus ointment in adults and children with moderate and severe atopic dermatitis: twice-weekly maintenance treatment vs. standard twice-daily reactive treatment of exacerbations from a third party payer (U.K. National Health Service) perspective

E. Healy, A. Bentley,* C. Fidler* and C. Chambers†

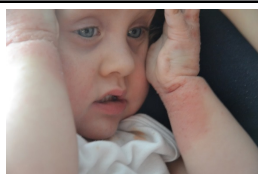
Department of Dermatopharmacology, University of Southampton, Southampton, U.K.

*Abeona International, Bicester, Oxfordshire, U.K.

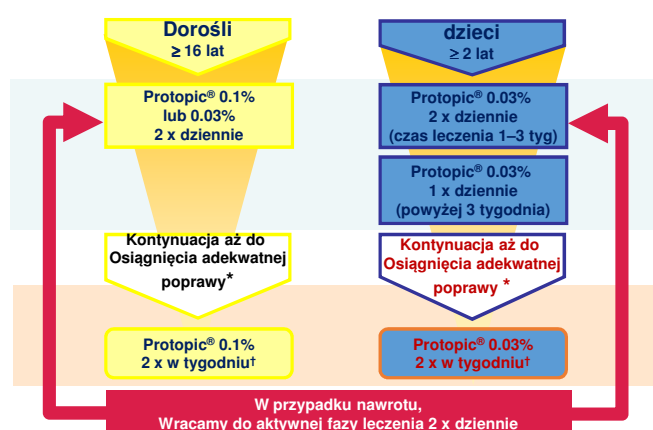
†Health Economics and Outcomes Research, Amgen Pharma Europe Ltd., Lovett House, Lovett Road, Slaines, Middlesbrough, U.K.

Results For both adults and children with moderate and severe AD, twice-weekly maintenance treatment with tacrolimus ointment was shown to be a more effective and less costly (dominant) treatment regimen than the standard treatment regimen. Sensitivity analyses demonstrated that the model was robust and largely insensitive to changes in model parameters.

Conclusions Maintenance treatment with tacrolimus ointment for the management of moderate and severe AD provides incremental health benefits at a lower cost compared with the reactive treatment regimen.



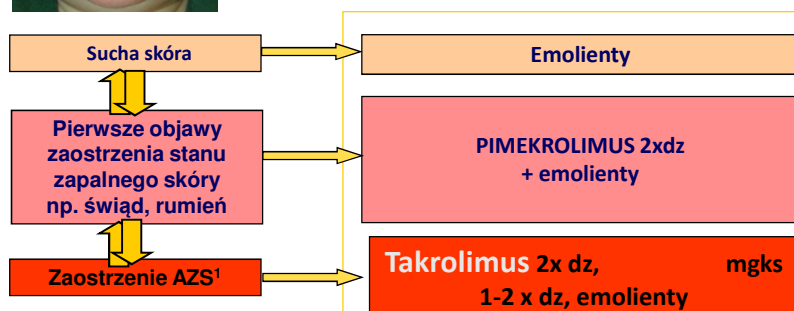
Takrolimus (maść)-strategia leczenia



* Patients whose lesions are cleared, almost cleared or mildly affected within 6 weeks of treatment may be considered for Protopic® twice-weekly treatment.

† During twice-weekly treatment, there should be 2–3 days without Protopic® treatment between applications. After 12 months, a review of the patient's condition should be conducted by the physician and a decision taken whether to continue maintenance treatment in the absence of safety data for maintenance treatment beyond 12 months. In children, this review should include suspension of treatment to assess the need to continue this regimen and to evaluate the course of the disease.

Badania długoterminowe schemat leczenia MIEJSCOWEGO



¹ Wskaźnik IGA co najmniej 4 punkty

Leczenie proaktywne



Journal of the German Society of Dermatology



Original Article

Submitted: 12.11.2012

Accepted: 5.2.2013

Conflict of interest

Ehrhardt Proksch and Regina Fölster-Holst have held lectures for Astellas Pharma GmbH. This study was supported by Astellas Pharma GmbH. Kersten Walter is an employee of Astellas Pharma GmbH.

DOI: 10.1111/ddg.12074

Comparison of effects of tacrolimus ointment and mometasone furoate cream on the epidermal barrier of patients with atopic dermatitis

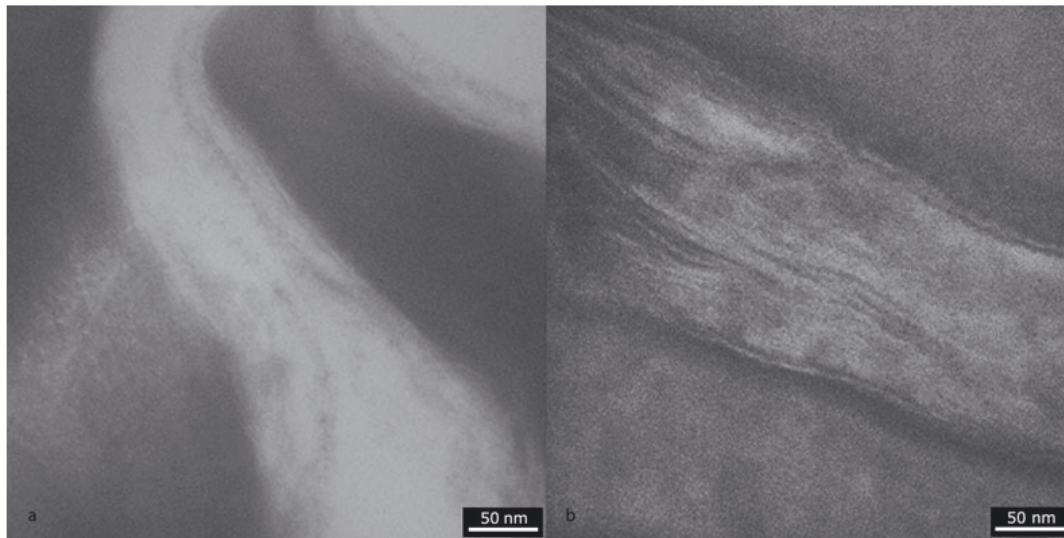


Figure 4 TEM: Depiction of lipid lamellae in the intercellular space. Before treatment (t_0) (a). After 10 days of treatment with mometasone furoate cream (t_1), more lipid lamellae are visible and diffusely spread throughout the intercellular space (b).

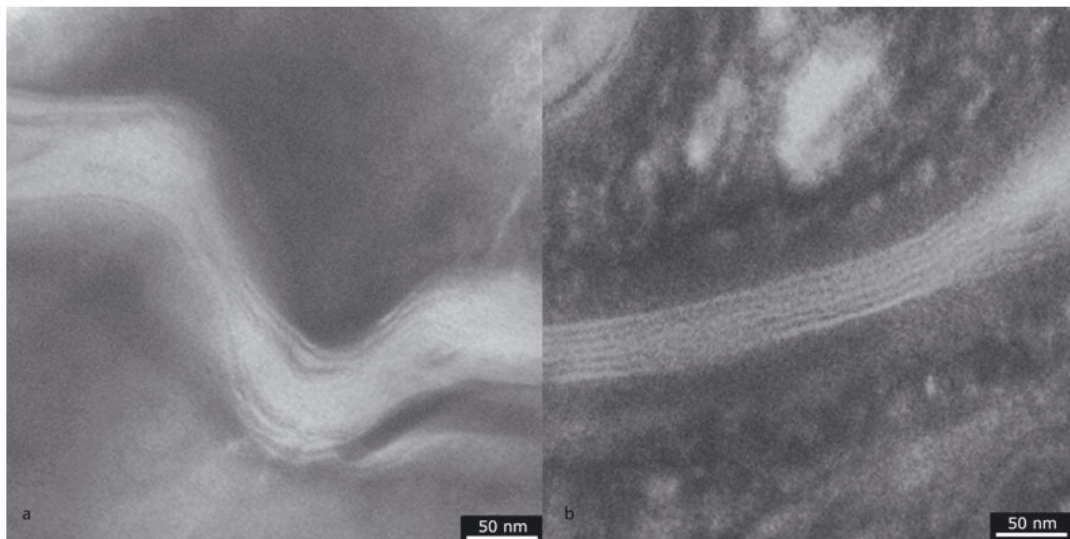
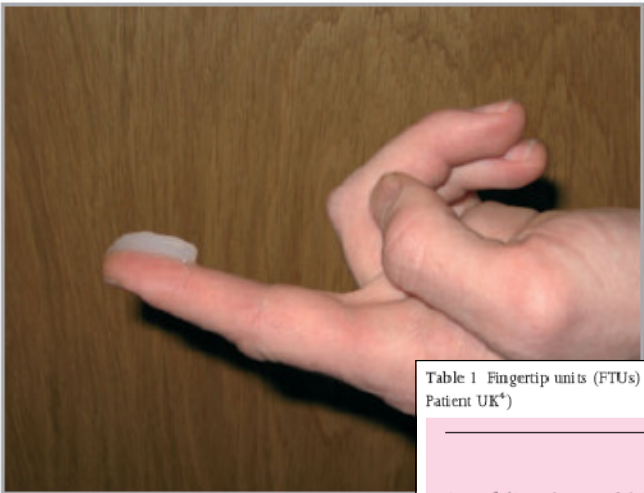


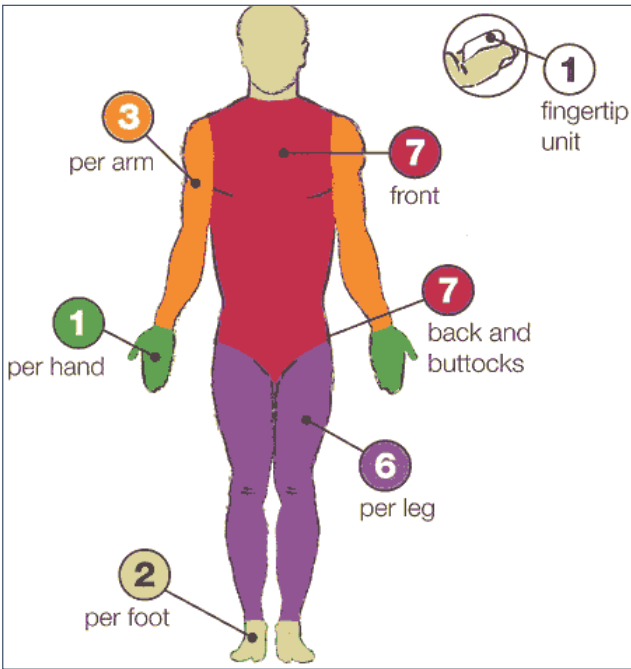
Figure 5 TEM: Depiction of lipid lamellae in the intercellular space. Before treatment (t_0) (a). After 10 days of treatment with tacrolimus ointment (t_1), clearly more lipid lamellae are visible and the intercellular space is widely filled with lipid lamellae (b).



British Journal of Dermatology 2008

Table 1 Fingertip units (FTUs) for topical corticosteroids (courtesy of Patient UK[†])

Area of skin to be treated (adults)	Approximate size (in adult hands)	FTUs each dose (adults)
A hand and fingers (front and back)	2	1
A foot (all over)	4	2
Front of chest and abdomen	14	7
Back and buttocks	14	7
Face and neck	5	2.5
An entire arm and hand	8	4
An entire leg and foot	16	8



„Wet-wrap treatment” substancje lecznicze

- Emolienty
- Glikokortykosteroidy (pirośluzan mometazonu, propionian flutikazonu, hydrokortyzon, betametazon) – rozcieńczenia : 1:3, 1:9, 1:19 (skóra twarzy), lub 1:4, 1:10, 1:20 w zależności od doświadczenia danego ośrodka

Pediatric Dermatology Vol. 29 No. 1 24–27, 2012

Wet-Wrap Treatment in Children with Atopic Dermatitis: A Practical Guideline

Arjan C. A. Devillers, M.D., Ph.D.,* and Arnold P. Oranje, M.D., Ph.D.†

**Department of Dermatology, Maastricht Hospital, Rotterdam, The Netherlands, †Department of Dermatology and Venereology, Pediatric Dermatology unit, Erasmus MC, University Medical Center, Rotterdam, The Netherlands*



Figure 1. Application of the second layer of dry Tubifast Garments® on top of the first wetted layer.



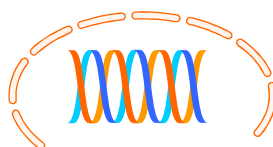
Figure 1. Application of the second layer of dry Tubifast Garments® on top of the first wetted layer.

KLUCZOWE PUNKTY DO ZAPAMIĘTANIA :

1. WWT (gks) należy uważać za leczenie krótkoterminowe, interwencyjne, u dzieci z ciężkim AZS.
2. Wtedy jest skuteczne i relatywnie bezpieczne.
3. Jest to zawsze leczenie II-giej linii.
4. Nie powinno stosować się WWT u dzieci < 6 m.ż.
5. Gks aplikowany jest w obrębie zmian skórnych 1 raz dziennie.
6. Ewentualne działania niepożądane są zazwyczaj łagodne i przejściowe (gks).

Pediatric Dermatology Vol. 29 No. 1 24–27, 2012

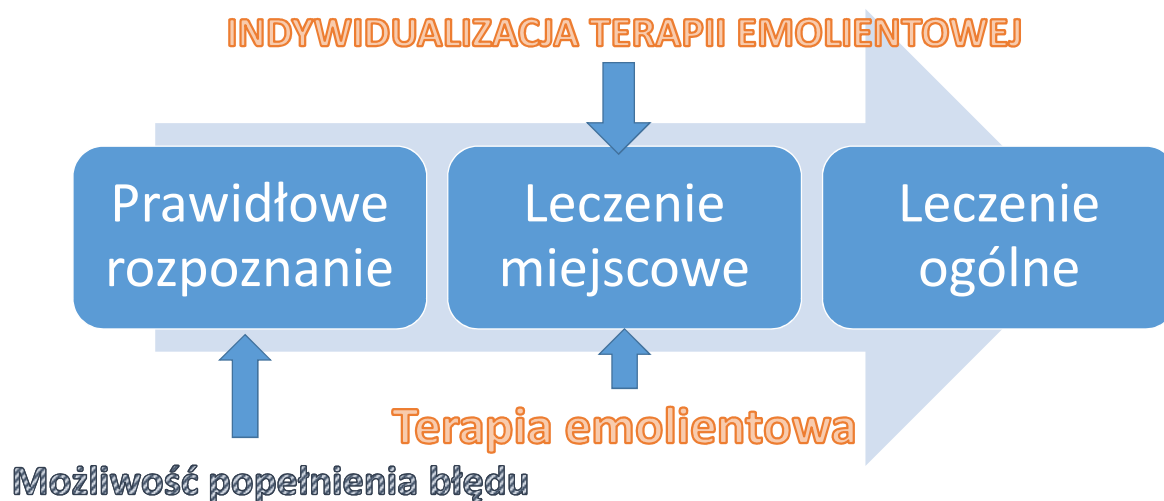
Genetyka



- struktura i funkcja bariery naskórkowej
- pierwotny układ immunologiczny
- adaptacyjny układ immunologiczny



Pamiętajmy jednak



Emollient enhancement of the skin barrier from birth offers effective atopic dermatitis prevention

Eric L. Simpson, MD, MCR,^a Joanne R. Chalmers, PhD,^b Jon M. Hanifin, MD,^a Kim S. Thomas, PhD,^b Michael J. Cork, PhD, FRCP,^c W. H. Irwin McLean, FRSE, FMedSci,^d Sara J. Brown, MRCP, MD,^d Zunqiu Chen, MS,^e Yiyi Chen, PhD,^f and Hywel C. Williams, DSc, FMedSci^b *Portland, Ore, and Nottingham, Sheffield, and Dundee, United Kingdom*

A statistically significant protective effect was found with the use of daily emollient on the cumulative incidence of atopic dermatitis with a relative risk reduction of 50% (relative risk, 0.50; 95% CI, 0.28-0.9; $P = .017$). There were no emollient-related adverse events and no differences in adverse events between groups. **Conclusion:** The results of this trial demonstrate that emollient therapy from birth represents a feasible, safe, and effective approach for atopic dermatitis prevention. If confirmed in larger trials, emollient therapy from birth would be a simple and low-cost intervention that could reduce the global burden of allergic diseases. (*J Allergy Clin Immunol* 2014;134:818-23.)

Results and Conclusions

Results: Forty-two percent of eligible families agreed to be randomized into the trial. All participating families in the intervention arm found the intervention acceptable.

A statistically significant protective effect was found with the use of daily emollient on the cumulative incidence of atopic dermatitis with a relative risk reduction of 50 % (relative risk, 0.50; 95% CI, 0.28-0.9; $P = .017$). There were no emollient-related adverse events and no differences in adverse events between groups.

Conclusion: The results of this trial demonstrate that emollient therapy from birth represents a feasible, safe, and effective approach for atopic dermatitis prevention. If confirmed in larger trials, emollient therapy from birth would be a simple and low-cost intervention that could reduce the global burden of allergic diseases. (J Allergy Clin Immunol 2014;134:818-23.)

J Allergy Clin Immunol 2014;134:818-23

Application of moisturizer to neonates prevents development of atopic dermatitis

Kenta Horimukai, MD,^{a,*} Kumiko Morita, MD,^{a,*} Masami Narita, MD, PhD,^a Mai Kondo, MD,^a Hiroshi Kitazawa, MD, PhD,^a Makoto Nozaki, MD,^b Yukiko Shigematsu, MD,^b Kazue Yoshida, MD, PhD,^b Hironori Niizeki, MD, PhD,^b Ken-ichiro Motomura, MD,^c Haruhiko Sago, MD, PhD,^c Tetsuya Takimoto, MD, PhD,^d Eisuke Inoue, PhD,^d Norio Kamemura, PhD,^e Hiroshi Kido, MD, PhD,^e Junzo Hisatsune, PhD,^f Motoyuki Sugai, DDS, PhD,^f Hiroyuki Murota, MD, PhD,^g Ichiro Katayama, MD, PhD,^g Takashi Sasaki, PhD,^h Masayuki Amagai, MD, PhD,^h Hideaki Morita, MD, PhD,ⁱ Akio Matsuda, PhD,ⁱ Kenji Matsumoto, MD, PhD,ⁱ Hirohisa Saito, MD, PhD,ⁱ and Yukihiro Ohya, MD, PhD^a

Tokyo, Tokushima, Hiroshima, and Osaka, Japan

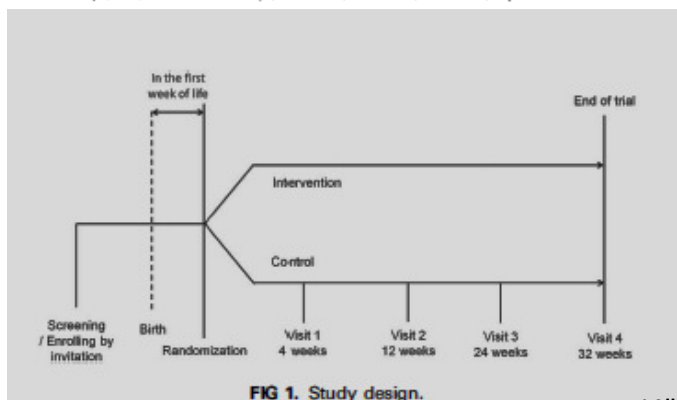


FIG 1. Study design.

J Allergy Clin Immunol Volume 2014; 134 : 824-30

Wyniki i wnioski

Results: Approximately 32% fewer neonates who received the moisturizer had AD/eczema by week 32 than control subjects ($P = .012$, log-rank test). We did not show a statistically significant effect of emollient on allergic sensitization based on the level of IgE antibody against egg white at 0.34 kU_A/L CAP-FEIA equivalents. However, the sensitization rate was significantly higher in infants who had AD/eczema than in those who did not (odds ratio, 2.86; 95% CI, 1.22-6.73).

Conclusion: Daily application of moisturizer during the first 32 weeks of life reduces the risk of AD/eczema in infants. Allergic sensitization during this time period is associated with the presence of eczematous skin but not with moisturizer use. (J Allergy Clin Immunol 2014;134:824-30.)

J Allergy Clin Immunol Volume 2014; 134 : 824-30

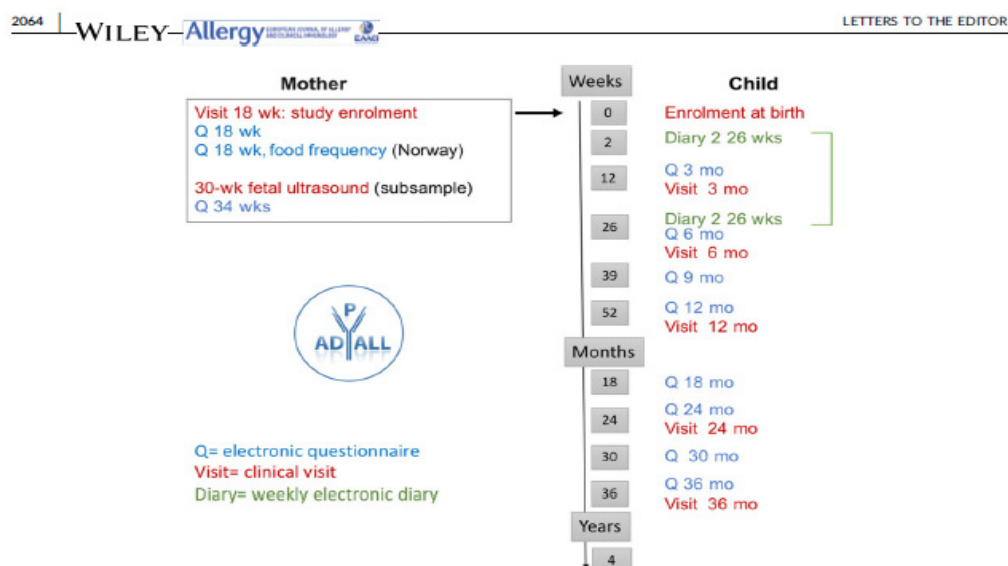


Figure 1. The PreventADALL study overview is shown for the enrolment and follow-up investigations for the first 4 years of the children. The study is planned for future follow-up studies from year 4 onward

RESEARCH



OPEN ACCESS

Emollient bath additives for the treatment of childhood eczema (BATHE): multicentre pragmatic parallel group randomised controlled trial of clinical and cost effectiveness

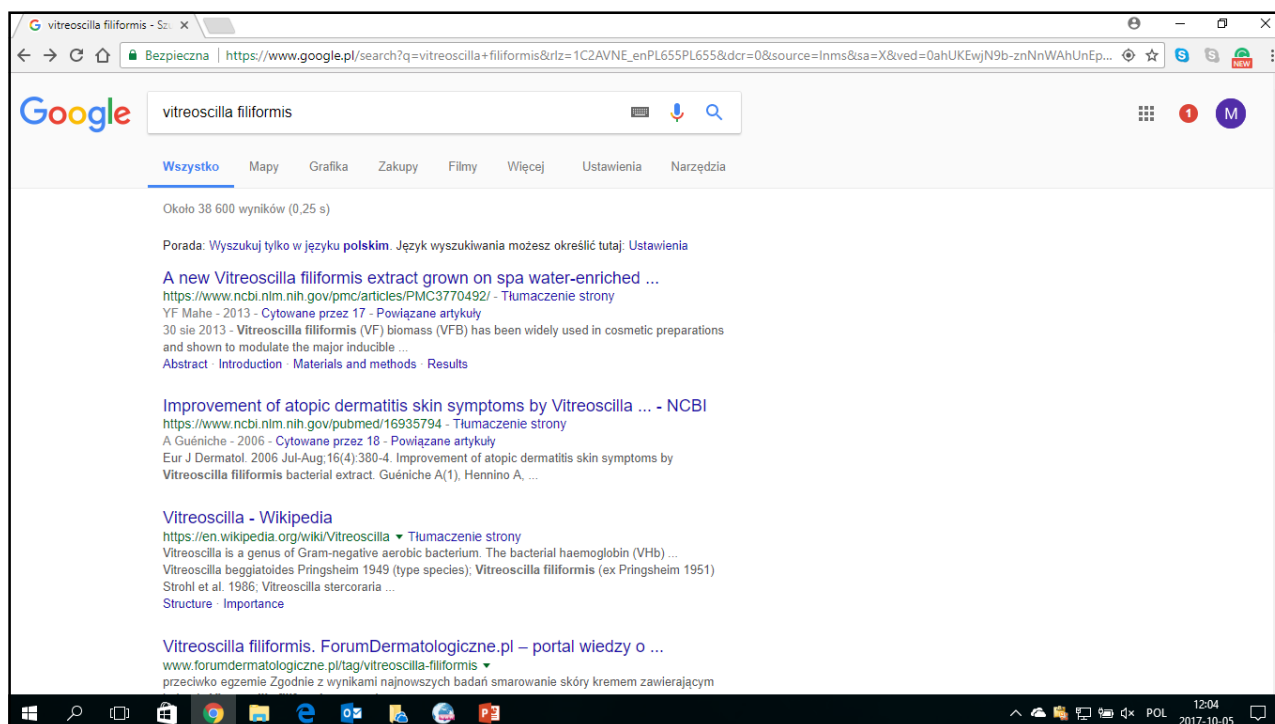
Miriam Santer,¹ Matthew J Ridd,² Nick A Francis,³ Beth Stuart,¹ Kate Rumsby,¹ Maria Chorooglou,⁴ Taeko Becque,¹ Amanda Roberts,⁵ Lyn Liddiard,² Claire Nollett,⁶ Julie Hooper,¹ Martina Prude,¹ Wendy Wood,⁷ Kim S Thomas,⁵ Emma Thomas-Jones,³ Hywel C Williams,⁵ Paul Little¹

CONCLUSIONS

This trial found no evidence of clinical benefit from including emollient bath additives in the standard management of eczema in children. Further research is needed into optimal regimens for leave-on emollient and soap substitutes.

Poprawa struktury i funkcji bariery naskórkowej





Emolienty poprawiają charakter mikrobiomu skóry atopowej !!!!!



Miejscowe leczenie przeciwzapalne



KREMY TERAPEUTYCZNE

DERMILEN® krem liposomowy PODWÓJNIE BOWZMOCNIONY, NATURALNIE SKUTECZNY

ESENCJA EKSTRAKTÓW ZE ŚWIEŻYCH ROŚLIN LECZNICZYCH
Z WŁOSKICH ALP, BOGATA W KWAS PALMITYNOWY $\Omega 7$,
W PODŁOŻU LIPOSOMOWYM.



Postępowanie terapeutyczne w problemach skórnych np. AZS powinno zapewniać co najmniej 4 rodzaje działania

1. Przywracanie prawidłowej struktury płaszcza lipidowego natłuszczenia i nawodnienia skóry.



2. Łagodzenie świądu i przebiegu stanu zapalnego. Miejscowe wsparcie układu immunologicznego.



3. Odbudowa bariery ochronnej skóry przed przenikaniem patogenów i substancji drażniących.



4. Wsparcie procesów gojenia skóry i odbudowa jej zdrowego wyglądu.

Bibliografia:

Guideline on the Treatment of Atopic Eczema (Atopic Dermatitis) European Dermatology Forum; 2014. Bolderston A. et al. Supportive Care Guidelines Group; The prevention and management of acute skin reactions related to radiation therapy: A clinical practice guideline; 2005.

DERMILEN®

krem liposomowy
Szybka i skuteczna interwencja dermokosmetyczna



Certyfikowany olej z rokitnika zwyczajnego otrzymywanego z jagód i nasion z Finlandii został wyekstrahowany z zachowaniem pełnej skuteczności eudermicznej składnika.



Olej z otrębów ryżowych (Oryza Sativa) pochodzący z Japonii jest **szczególnie bogaty w kwas linolowy*** (OMEGA-6).

*Kwas linolowy (LA) – najobficiej występujący kwas tłuszczowy w naskórku, jego pochodne odgrywają zasadniczą rolę w strukturze w podtrzymaniu prawidłowego działania i funkcji bariery ochronnej skóry. W atopowym zapaleniu skóry badacze zaobserwowali zmniejszenie LA.



Bioaktywne wzmocnienie składników i podłoża zapewnia większą skuteczność kremu liposomowego.

Idealnie sprawdza się w Atopowym i Pieluszkowym Zapaleniu Skóry

W 100% naturalny ekstrakt ze świeżych roślin leczniczych

Nie zawiera: pochodnych ropy naftowej, parabenów, barwników, SLS, SLES, GMO

Sprawdzony klinicznie, skuteczny i bezpieczny

Dobrze tolerowany, przyjazny dla delikatnej skóry dziecka, łatwy w stosowaniu

Stosowany od lat w dermatologii, onkologii i pediatrii we Włoszech i w Szwajcarii



Dermilen® Krem liposomowy:

- łagodzi świąd i pieczenie, podrażnienie i zaczerwienienie
- zapewnia szybki i głęboki efekt natłuszczenia i nawodnienia

Najwyższe standardy uprawy roślin – źródła ekstraktów – 100% bioaktywnych składników aktywnych kremu liposomowego Dermilen®



- Świeże rośliny uprawiane i zbierane są we włoskim regionie alpejskim. Aby zachować pełną naturalną moc każdego ekstraktu i z poszanowaniem środowiska, firma Capietal stosuje rygorystyczne standardy:
- Uprawy zlokalizowane są w specjalnej ekologicznej "oazie", z dala od miast,
- Rośliny hodowane są bez użycia syntetycznych pestycydów i nawozów,
- Zbiór odbywa się jedynie w optymalnym okresie balsamicznym, aby zagwarantować najwyższą zawartość substancji czynnych,
- Ekstrakcję przeprowadza się bezpośrednio po zbiorach, ze świeżych (niesuszonych) roślin,
- Wykorzystanie świeżych roślin gwarantuje największą różnorodność i zawartość składników bioaktywnych,
- Zmniejszona ekspozycja na źródła ciepła, aby utrzymać nienaruszone substancje czynne, takie jak substancje termolabilne i łatwo degradowalne.



lekarz...

Dziękuję za uwagę



wiedza

umiejętności

podejście/porozumienie

= KOMPETENCJE