

ΕΙΔΙΚΟ ΑΡΘΡΟ
SPECIAL ARTICLE

Η ανεκπλήρωτη ιατρική ανάγκη στη διαχείριση των ενηλίκων ασθενών με μέτρια έως σοβαρή ατοπική δερματίτιδα στην Ελλάδα

Η ατοπική δερματίτιδα (ΑΔ) είναι μια χρόνια, υποτροπιάζουσα, φλεγμονώδης δερματική νόσος, με σημαντική επίδραση στην ποιότητα ζωής των ασθενών. Σκοπός της παρούσας ομοφωνίας ήταν η ανάδειξη της ανεκπλήρωτης ιατρικής ανάγκης στη διαχείριση των ενηλίκων ασθενών με μέτρια έως σοβαρή ΑΔ στην Ελλάδα. Αρχικά, διενεργήθηκε εκτενής βιβλιογραφική ανασκόπηση για τα δεδομένα διάγνωσης, επιδημιολογίας, φορτίου της νόσου, τις θεραπείες και τις κατευθυντήριες οδηγίες της ΑΔ σχετικά με τη διατύπωση προκαταρκτικών διαπιστώσεων. Στη δεύτερη φάση, οι διαπιστώσεις αυτές επικυρώθηκαν, προστέθηκαν νέες όπου χρειάστηκε και, τέλος, ψηφίστηκαν με τη μέθοδο Delphi από μια ομάδα ομοφωνίας κλινικών εμπειρογνομόνων-δερματολόγων. Στην τρίτη και τελευταία φάση, οι επικυρωμένες διαπιστώσεις οδηγήθηκαν σε μια δεύτερη ομάδα ομοφωνίας κλινικών εμπειρογνομόνων-δερματολόγων προς τελική ψήφιση και ισχυροποίηση της συναίνεσης. Συνολικά, 15 κλινικοί ιατροί συμμετείχαν στις διαδικασίες διατύπωσης, επικύρωσης και ψηφοφορίας 35 διαπιστώσεων. Στην τελική ψηφοφορία, τα ποσοστά συμφωνίας κυμάνθηκαν από 75–100% στο 97,14% του συνόλου των διαπιστώσεων. Ο επιπολασμός και το φορτίο της μέτριας έως σοβαρής ΑΔ είναι υψηλά, καθιστώντας αναγκαία την καλύτερη θεραπευτική διαχείριση της νόσου. Συνεπώς, υπάρχει επιτακτική ανάγκη για νέες, αποτελεσματικότερες και κυρίως ασφαλέστερες θεραπευτικές επιλογές στη μέτρια έως σοβαρή ΑΔ στην Ελλάδα. Οι νέες βιολογικές θεραπείες και τα μικρά μόρια συνοδεύονται από υψηλή αποτελεσματικότητα και ευνοϊκό προφίλ ασφάλειας. Η εκπόνηση ελληνικών κατευθυντήριων οδηγιών και ενός θεραπευτικού πρωτοκόλλου που θα προσδιορίζει το πλαίσιο συνταγογράφησης των νέων καινοτόμων θεραπειών θα συνέβαλαν σημαντικά στη βελτιστοποίηση της διαχείρισης της νόσου.

The unmet medical need in
management of adult patients
with moderate-to-severe atopic
dermatitis in Greece

Abstract at the end of the article

Λέξεις ευρετηρίου

Ανεκπλήρωτη ιατρική ανάγκη
Ατοπική δερματίτιδα
Θεραπευτική αντιμετώπιση
Μέτρια έως σοβαρή νόσος
Φορτίο νόσου

Υποβλήθηκε 3.5.2022
Εγκρίθηκε 15.7.2022

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2023, 40(4):540–548
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2023, 40(4):540–548

Σ. Γρηγορίου,¹
Ζ. Απάλλα,²
Σ. Γεωργίου,³
Ε. Ζαφειρίου,⁴
Κ. Θεοδωρόπουλος,⁵
Δ. Ιωαννίδης,⁶
Κ. Καλαποθάκου,⁷
Α. Κατούλης,⁵
Ε. Λαζαρίδου,²
Μ. Παπακωνσταντής,⁸
Δ. Ρηγόπουλος,¹
Θ. Σιδηρόπουλος,⁹
Α. Στρατηγός,¹
Ε. Ταμπουρατζή,¹⁰
Ε. Βακιρλής⁶

¹Α' Κλινική Αφροδισίων και Δερματικών Νόσων, Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Νοσοκομείο Αφροδισίων και Δερματικών Νόσων «Ανδρέας Συγγρός», Αθήνα

²Β' Πανεπιστημιακή Κλινική Δερματικών και Αφροδισίων Νοσημάτων, Ιατρική Σχολή, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης «Παπαγεωργίου», Θεσσαλονίκη

³Β' Παθολογικός Τομέας, Κλινική Δερματολογίας, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Πατρών, Πάτρα

⁴Δερματολογική Κλινική, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Λάρισας, Λάρισα

⁵Β' Κλινική Δερματικών και Αφροδισίων Νόσων, Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο «Αττικόν», Αθήνα

⁶Α' Δερματολογική και Αφροδισιολογική Κλινική, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Νοσοκομείο Αφροδισίων και Δερματικών Νοσημάτων, Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης «Ιπποκράτειο», Θεσσαλονίκη

⁷Δερματολογικό Τμήμα ΕΣΥ, Γενικό Νοσοκομείο Νίκαιας Πειραιά «Άγιος Παντελεήμων» – Γενικό Νοσοκομείο Δυτικής Αττικής «Αγία Βαρβάρα», Πειραιάς

⁸Δερματολογική Κλινική, 401 Γενικό Στρατιωτικό Νοσοκομείο Αθηνών (ΓΣΝΑ), Αθήνα

⁹Δερματολογικό Τμήμα ΕΣΥ, Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης «Ιπποκράτειο» – Νοσοκομείο Αφροδισίων και Δερματικών Νοσημάτων Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη

¹⁰Δερματολογικό Τμήμα ΕΣΥ, «Τζάνειο» Γενικό Νοσοκομείο Πειραιά, Πειραιάς

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η ατοπική δερματίτιδα (ΑΔ) είναι μια χρόνια, υποτροπιάζουσα, φλεγμονώδης δερματοπάθεια με ποικίλους κλινικούς φαινότυπους.¹ Ο έντονος κνησμός είναι ο κύριος καθοριστής της ποιότητας ζωής των ασθενών.² Η ΑΔ διαγιγνώσκεται συχνότερα στην παιδική ηλικία. Ωστόσο, εκτιμάται ότι σε ένα ποσοστό περίπου 25% των ασθενών παραμένει και στην ενήλικη ζωή.^{3,4} Ποσοστό 40–60% των ενηλίκων ασθενών με ΑΔ εκτιμάται ότι πάσχουν από μέτρια έως σοβαρή νόσο.^{5–9} Η παθογένεια της ΑΔ είναι εξαιρετικά πολύπλοκη και χαρακτηρίζεται από μια αλληλεπίδραση μεταξύ ανοσολογικών διαταραχών και δυσλειτουργίας του δερματικού φραγμού που προκαλούνται τόσο από γενετικούς όσο και από περιβαλλοντικούς παράγοντες.^{1,10} Οι ιντερλευκίνες IL-4 και IL-13 έχει αποδειχθεί ότι διαδραματίζουν βασικό ρόλο στην εξέλιξη της νόσου,^{1,10} ενώ τα επίπεδα της IL-13 στο δέρμα σχετίζονται με τη βαρύτητα της διαταραχής.^{11,12}

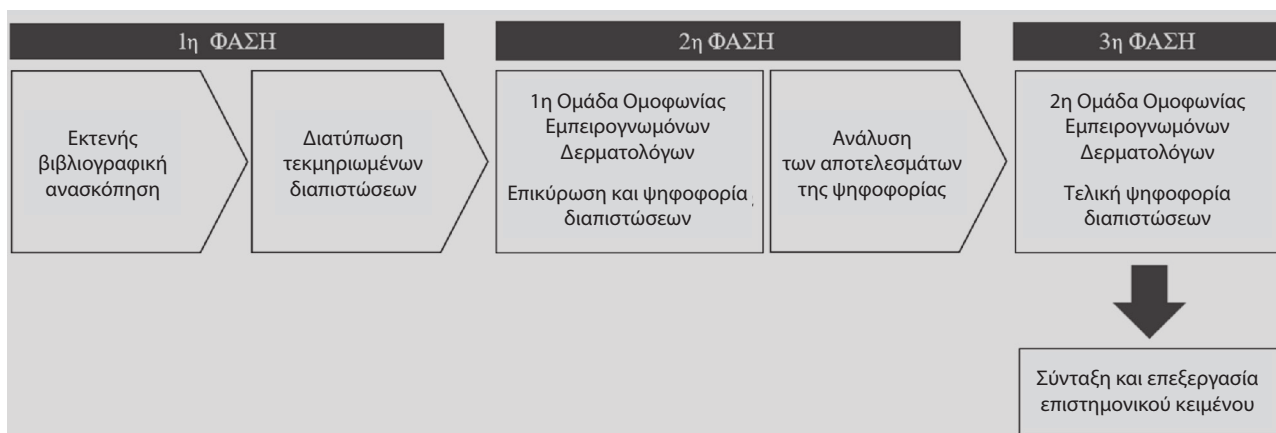
Τα τοπικά κορτικοστεροειδή και οι τοπικοί αναστολείς καλσινευρίνης συνιστούν θεραπεία πρώτης γραμμής στην ήπια έως μέτρια ΑΔ. Επί αποτυχίας των προηγούμενων θεραπειών συνιστάται η χρήση κλασικών συστηματικών θεραπειών, οι οποίες περιλαμβάνουν κυκλοσπορίνη, μεθοτρεξάτη και αζαθειοπρίνη. Νέα στοχευμένη θεραπευτική προσέγγιση για τους πάσχοντες από μέτρια έως σοβαρή νόσο, οι οποίοι δεν ελέγχονται με τις προηγούμενες θεραπείες ή δεν είναι κατάλληλοι για αυτές, αποτελούν οι προσφάτως αδειοδοτημένοι από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων (EMA) και τον Αμερικανικό Οργανισμό Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA) βιολογικοί παράγοντες αναστολείς IL-4 ή και IL-13, καθώς και τα μικρά μόρια αναστολείς κινασών του Ιανού (JAK).

Παρά τη θεαματική εξέλιξη στην κατανόηση της πα-

θογένειας και των θεραπευτικών επιλογών της μέτριας έως σοβαρής ΑΔ, η εφαρμογή αυτής της νέας γνώσης στην καθημερινή διαχείριση των ασθενών είναι ακόμη περιορισμένη. Από την άλλη, η μέτρια έως σοβαρή νόσος συνδέεται με σημαντική και πολυδιάστατη επιβάρυνση, περιλαμβανομένων των επιπτώσεων στην ποιότητα ζωής, των ιατρικών και των ψυχολογικών συννοσηροτήτων, αλλά και του οικονομικού κόστους, τόσο για τους ασθενείς όσο και για το σύστημα υγειονομικής περίθαλψης.^{5–8,13} Ως εκ τούτου, εξακολουθούν να υπάρχουν σημαντικές ανεκπλήρωτες ανάγκες στη διαχείριση της ΑΔ. Προς αυτή την κατεύθυνση, διερευνήθηκαν οι απόψεις δύο ομάδων κλινικών εμπειρογνομόνων-δερματολόγων, ακολουθώντας την πορεία των ασθενών από το στάδιο της διάγνωσης, της θεραπείας, έως και του μακροπρόθεσμου ελέγχου της νόσου.

2. ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ ΟΜΟΦΩΝΙΑΣ

Η παρούσα εργασία πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με τις κατευθυντήριες γραμμές του Εθνικού Ινστιτούτου Υγείας των Ηνωμένων Πολιτειών της Αμερικής (ΗΠΑ) (NIH) για τη διεξαγωγή επίσημων πρωτοβουλιών συναίνεσης αλλά και προηγούμενες μελέτες που ακολούθησαν την τεχνική Delphi και είχαν ως επίκεντρο την ΑΔ.^{1,2,14,15} Η διαδικασία διαχωρίστηκε σε τρεις φάσεις (εικ. 1). Αρχικά, συστάθηκε μια οργανωτική επιτροπή απαρτιζόμενη από δύο κλινικούς εμπειρογνώμονες-δερματολόγους (συντονιστές) και άλλους ερευνητές-μεθοδολόγους με στόχο τη δημιουργία τεκμηριωμένων διαπιστώσεων αναφορικά με 7 κύριες θεματικές ενότητες προς συζήτηση (πίν. 1). Εντός των θεματικών ενότητων, μεγαλύτερη έμφαση δόθηκε σε ενήλικες ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ΑΔ. Οι ερευνητές πραγματοποίησαν εκτενή βιβλιογραφική ανασκόπηση, έως τον Νοέμβριο του 2021, και κατέληξαν σε έναν κοινό κατάλογο διαπιστώσεων που συζητήθηκε διεξοδικά για να επαληθευτεί η διαφάνεια,



Εικόνα 1. Διαδικασία ομοφωνίας.

Πίνακας 1. Θεματικές ενότητες και τελικές διαπιστώσεις.*Ορισμός, διάγνωση και κλινικά χαρακτηριστικά*

- 1.1. Η ατοπική δερματίτιδα χαρακτηρίζεται από πολύπλοκη αιτιοπαθογένεια και μεγάλη ποικιλομορφία στον κλινικό φαινότυπο και στη βαρύτητα προσβολής
- 1.2. Λόγω αυτού, η διάγνωση είναι συχνά δυσχερής, επιβάλλοντας τη διαφορική διαγνωστική προσέγγιση
- 1.3. Η αξιολόγηση της βαρύτητας της ατοπικής δερματίτιδας παραμένει μια πρόκληση στην καθημερινή κλινική πρακτική
- 1.4. Η εφαρμογή στην καθημερινή πρακτική των κατάλληλων κλινικών δεικτών (τόσο από ιατρούς όσο και από ασθενείς) μπορεί να βελτιώσει τη συνολική διαχείριση της νόσου και την αξιολόγηση του θεραπευτικού αποτελέσματος
- 1.5. Η διάγνωση της ατοπικής δερματίτιδας τίθεται κλινικά και υπερσχύει έναντι άλλων κριτηρίων, όπως οι *in vitro* και οι *in vivo* δοκιμασίες

Διεθνή και εγχώρια επιδημιολογικά δεδομένα

- 2.1. Η ατοπική δερματίτιδα είναι μια συχνά απαντώμενη δερματοπάθεια με έναν επιπολασμό που σύμφωνα με τη διεθνή βιβλιογραφία ποικίλλει από 2–20% ανάλογα με τη γεωγραφική περιοχή και την ηλικιακή ομάδα
- 2.2. Η μεγάλη μεταβλητότητα που παρατηρείται στις μελέτες επιπολασμού της ατοπικής δερματίτιδας οφείλεται σε παράγοντες γενετικούς, περιβαλλοντικούς, κοινωνικοοικονομικούς, αλλά και μεθοδολογικούς
- 2.3. Ο επιπολασμός της ατοπικής δερματίτιδας στον γενικό ενήλικο πληθυσμό στην Ελλάδα φαίνεται να είναι παρόμοιος ή και υψηλότερος από αυτόν της ψωρίασης
- 2.4. Βάσει της μοναδικής ελληνικής επιδημιολογικής μελέτης, περίπου ένας στους δύο ενήλικες ασθενείς με ατοπική δερματίτιδα εμφανίζει μέτρια έως σοβαρή νόσο
- 2.5. Υπάρχει ανάγκη περαιτέρω τεκμηρίωσης του επιπολασμού της ατοπικής δερματίτιδας μέσα από επιδημιολογικές μελέτες στην Ελλάδα
- 2.6. Ο αυξανόμενος επιπολασμός της ατοπικής δερματίτιδας σε παγκόσμιο επίπεδο καθιστά αναγκαία την καλύτερη διαχείριση της νόσου

Το φορτίο της ατοπικής δερματίτιδας (συννοσηρότητες – ψυχολογική επιβάρυνση)

- 3.1. Η μέτρια–σοβαρή ατοπική δερματίτιδα σχετίζεται με υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης άλλων ατοπικών διαταραχών, όπως το άσθμα, η αλλεργική ρινίτιδα, η τροφική αλλεργία
- 3.2. Οι ασθενείς με μέτρια–σοβαρή ατοπική δερματίτιδα φαίνεται να διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών συννοσηροτήτων
- 3.3. Τα άτομα με μέτρια–σοβαρή ατοπική δερματίτιδα φαίνεται να διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο για οφθαλμικές συννοσηρότητες (όπως αλλεργική επιπεφυκίτιδα, κερατόκωννος, κερατίτιδα)
- 3.4. Η διαταραχή του ύπνου είναι συχνή στους ασθενείς με μέτρια–σοβαρή ατοπική δερματίτιδα λόγω του συχνού και έντονου κνησμού
- 3.5. Η μέτρια–σοβαρή ατοπική δερματίτιδα συνδέεται με αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης κατάθλιψης, αγχώδους διαταραχής ή και αυτοκτονικού ιδεασμού
- 3.6. Η σοβαρότητα της νόσου συνδέεται με αυξημένες κάποιες συννοσηρότητες και ψυχολογική επιβάρυνση

Το φορτίο της ατοπικής δερματίτιδας (ποιότητα ζωής, παραγωγικότητα – εργασία, οικονομική επιβάρυνση)

- 4.1. Η επίπτωση της ατοπικής δερματίτιδας στην ποιότητα ζωής των ασθενών έχει παρόμοιο ή πιο σοβαρό αντίκτυπο σε σχέση με άλλες χρόνιες παθήσεις, όπως η ψωρίαση
- 4.2. Η μέτρια–σοβαρή ατοπική δερματίτιδα συνδέεται με αυξημένο αντίκτυπο στην ποιότητα ζωής του ασθενούς
- 4.3. Ο κνησμός στην ατοπική δερματίτιδα συνιστά τον κύριο καθοριστή της ποιότητας ζωής, περιλαμβανομένης της ποιότητας του ύπνου και της λειτουργικότητας των ασθενών
- 4.4. Οι εκδηλώσεις της ατοπικής δερματίτιδας σε εμφανείς περιοχές του σώματος έχουν μεγαλύτερο αντίκτυπο στη συναισθηματική και στην κοινωνική ζωή των ασθενών
- 4.5. Οι επιπτώσεις της μέτριας–σοβαρής νόσου επιβαρύνουν την παραγωγικότητα των ασθενών
- 4.6. Η συνολική οικονομική επιβάρυνση της νόσου συσχετίζεται θετικά με τη σοβαρότητα της νόσου
- 4.7. Η οικονομική επιβάρυνση που σχετίζεται με τη διαχείριση της νόσου και των εκδηλώσεών της είναι αυξημένη

Τρέχουσες θεραπευτικές επιλογές στη διαχείριση της μέτριας έως σοβαρής ατοπικής δερματίτιδας – το θεραπευτικό κενό

- 5.1. Οι κλασικές θεραπευτικές προσεγγίσεις για τη μέτρια–σοβαρή ατοπική δερματίτιδα δεν ρυθμίζουν ικανοποιητικά τη νόσο σε μακροχρόνια βάση
- 5.2. Τα συστηματικά κορτικοστεροειδή συστήνονται κυρίως ως θεραπεία διάσωσης, ενώ η μεθοτρεξάτη, η αζαθειοπρίνη και η μυκοφαινόλη χρησιμοποιούνται εκτός ένδειξης
- 5.3. Η μακροχρόνια χορήγηση των κλασικών συστηματικών θεραπειών συνδέεται με δυνητικά σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, αλληλεπιδράσεις με συγχρηγούμενες φαρμακευτικές αγωγές και κατά συνέπεια έχουν περιορισμούς στη μακροχρόνια διαχείριση της μέτριας–σοβαρής ατοπικής δερματίτιδας
- 5.4. Σημαντικό ποσοστό των ασθενών έχουν συννοσηρότητες που συνιστούν αντένδειξη για τη χορήγηση των κλασικών θεραπειών, ακόμη και κατά τη χορήγηση στην οξεία φάση της νόσου
- 5.5. Όλες οι κλασικές συστηματικές χορηγούμενες θεραπείες απαιτούν εργαστηριακό έλεγχο πριν από την έναρξη και τακτική εργαστηριακή παρακολούθηση
- 5.6. Η διαχείριση της μέτριας έως σοβαρής ατοπικής δερματίτιδας παραμένει πρόκληση και καθιστά επιτακτική την ανάγκη για νέες αποτελεσματικότερες και ασφαλέστερες θεραπευτικές επιλογές

Νέες θεραπευτικές προσεγγίσεις στη διαχείριση της μέτριας έως σοβαρής ατοπικής δερματίτιδας

- 6.1. Η αυξημένη κατανόηση της παθοφυσιολογίας της ατοπικής δερματίτιδας έχει οδηγήσει στην ανάπτυξη πιο στοχευμένων θεραπειών
- 6.2. Οι νέες βιολογικές θεραπείες και τα μικρά μόρια με τον στοχευμένο μηχανισμό δράσης τους έχουν υψηλή αποτελεσματικότητα και ευνοϊκό προφίλ ασφάλειας
- 6.3. Η πληθώρα των νέων θεραπευτικών επιλογών καθιστά επιτακτική την ανάγκη αξιολόγησης τόσο της κλινικής όσο και της οικονομικής τους αξίας

Υπάρχουσες κατευθυντήριες οδηγίες για την αντιμετώπιση της ατοπικής δερματίτιδας

- 7.1. Καθώς οι διεθνείς θεραπευτικές οδηγίες θα πρέπει να προσαρμόζονται στο κανονιστικό πλαίσιο της κάθε χώρας, υπάρχει ανάγκη εκπόνησης ελληνικών κατευθυντήριων οδηγιών
- 7.2. Η ανάπτυξη ενός θεραπευτικού πρωτοκόλλου που θα προσδιορίζει το πλαίσιο συνταγογράφησης των νέων καινοτόμων θεραπειών θα συνέβαλε θετικά στη βελτιστοποίηση της διαχείρισης της ατοπικής δερματίτιδας στην Ελλάδα

η συνάφεια και η πληρότητα των διαπιστώσεων. Στη 2η φάση, συστάθηκε μια δεύτερη ομάδα από 5 κλινικούς εμπειρογνώμονες-δερματολόγους με μεγάλη εμπειρία και εξειδίκευση στην ΑΔ, η οποία παρείχε σχόλια σχετικά με τη συνάφεια και την απλότητα των διαπιστώσεων και προτάθηκε η προσθήκη νέων διαπιστώσεων (1η Ομάδα Ομοφωνίας Εμπειρογνομόνων Δερματολόγων). Στη συνέχεια, οι συμμετέχοντες έλαβαν μέρος σε μια διαδικασία Delphi (πραγματοποιήθηκαν δύο κύκλοι ψηφοφορίας) για τη μεγιστοποίηση της ομοφωνίας και τη μέτρηση του βαθμού συμφωνίας επί των επικυρωμένων τελικών διαπιστώσεων. Χρησιμοποιήθηκε μια πεντάβαθμη κλίμακα Likert, περιλαμβάνοντας τις διαβαθμισμένες απαντήσεις: «Συμφωνώ απόλυτα», «συμφωνώ», «ούτε συμφωνώ/ούτε διαφωνώ», «διαφωνώ», «διαφωνώ απόλυτα». Το κατώφλι ομοφωνίας καθορίστηκε με βάση τις οδηγίες των Hasson et al για την τεχνική Delphi¹⁶ στο 60% των απαντήσεων να επικεντρώνεται στις οριακές επιλογές («συμφωνώ απόλυτα», «συμφωνώ» ή «διαφωνώ», «διαφωνώ απόλυτα»).^{2,15}

Στην τελευταία φάση, η ομοφωνία επί των τελικών διαπιστώσεων αξιολογήθηκε εκ νέου από μια τρίτη ομάδα 8 κλινικών εμπειρογνομόνων-δερματολόγων με διεθνή εμπειρία και καθοδηγητικό ρόλο στη διαχείριση της ΑΔ στην Ελλάδα (2η Ομάδα Ομοφωνίας Εμπειρογνομόνων Δερματολόγων). Σε αυτή τη συνεδρίαση, κάθε μέλος της ομάδας κλήθηκε να ψηφίσει ανώνυμα τις διαπιστώσεις ακολουθώντας την ίδια διαδικασία Delphi, όπως στη συνεδρίαση της 2ης φάσης. Οι συντονιστές δεν συμμετείχαν στην τελική αυτή ψηφοφορία.

3. ΠΡΟΤΑΣΕΙΣ ΟΜΟΦΩΝΙΑΣ

Ακολουθώντας την προαναφερθείσα διαδικασία, οι τελικές διαπιστώσεις που συντάχθηκαν και κάλυπταν τις 7 θεματικές ενότητες ήταν συνολικά 35 (πίν. 1). Όλες οι διαπιστώσεις ψηφίστηκαν και στις δύο ομάδες ομοφωνίας από συνολικά 15 κλινικούς εμπειρογνώμονες-δερματολόγους.

Η ομοφωνία επιτεύχθηκε και συγκεντρώθηκε στη συμφωνία σε όλες τις διαπιστώσεις των θεματικών ενότητων, τόσο στη φάση της επικύρωσης των διαπιστώσεων (2η φάση) όσο και στη φάση της τελικής ψηφοφορίας της μελέτης (3η φάση). Μοναδική εξαίρεση αποτέλεσε η μόλις μία διαπίστωση της τρίτης ενότητας (διαπίστωση 3.2), όπου το κατώφλι ομοφωνίας στις επιλογές συμφωνίας/διαφωνίας δεν επιτεύχθηκε στην τελική ψηφοφορία, με το 100% των συμμετεχόντων να ψηφίζει «ούτε συμφωνώ/ούτε διαφωνώ». Τα ποσοστά συμφωνίας κυμάνθηκαν από 75–100% (97,14% των συνολικών διαπιστώσεων), από τα οποία περίπου το 70% συγκέντρωσε πλήρη συμφωνία.

Η επίτευξη ομοφωνίας σχεδόν στο σύνολο των διαπιστώσεων κατά τη διάρκεια της τελικής ψηφοφορίας υποδεικνύει ότι η διαδικασία Delphi που ακολουθήθηκε ήταν αποτελεσματική για τη συναίνεση των ειδικών.

3.1. Ορισμός, διάγνωση και κλινικά χαρακτηριστικά

Υπήρξε ομοφωνία για την πολυπλοκότητα της παθογένειας της ΑΔ, τη μεγάλη ετερογένεια στον κλινικό φαινότυπο, τη βαρύτητα προσβολής και την επακόλουθη δυσχερή διάγνωση (διαπίστωση 1.1 και 1.2: 100% συμφωνία, πίν. 1).^{17,18} Επί του παρόντος, δεν υπάρχουν διαθέσιμοι αξιόπιστοι κλινικοί βιοδείκτες που να αποδεικνύουν εργαστηριακά την ύπαρξη αλλά και τη βαρύτητα της νόσου.¹⁷ Διεθνώς χρησιμοποιούνται διάφορα εγκεκριμένα διαγνωστικά κριτήρια της ΑΔ (όπως είναι τα κριτήρια Hanifin και Rajka, τα κριτήρια United Kingdom Working Party [UKW]), οι κατευθυντήριες οδηγίες φροντίδας και διάγνωσης της Αμερικανικής Ακαδημίας Δερματολογίας και τα επίσημα διαγνωστικά κριτήρια της Ιαπωνικής Δερματολογικής Εταιρείας),^{19–22} καθώς και δείκτες κλινικής εκτίμησης της βαρύτητας της νόσου, μέσω της συμπλήρωσης ερωτηματολογίων από τον ιατρό ή και τον ασθενή (IGA, EASI, SCORAD, Worst Daily Pruritus/Eczema-related sleep interference NRS, DLQI, POEM, PO-SCORAD, HADS κ.ά.).^{23,24} Ωστόσο, η χρήση των τελευταίων κλινικών δεικτών περιορίζεται κυρίως στα πρωτόκολλα των κλινικών μελετών, με σχεδόν όλους τους κλινικούς εμπειρογνώμονες να συμφωνούν ότι η αξιολόγηση της βαρύτητας της ΑΔ παραμένει μια πρόκληση στην καθημερινή κλινική πρακτική (διαπίστωση 1.3: 87,5% συμφωνία). Η εφαρμογή των κατάλληλων κλινικών δεικτών στην καθ' ημέρα πράξη μπορεί να βελτιώσει τη συνολική διαχείριση της νόσου και την αξιολόγηση του θεραπευτικού αποτελέσματος, σύμφωνα με το 75% των κλινικών εμπειρογνομόνων (διαπίστωση 1.4: 75% συμφωνία). Από τη βιβλιογραφία επιβεβαιώνεται ότι η διάγνωση της νόσου στηρίζεται κυρίως στην κλινική εξέταση του δερματολόγου και υπερέρχει οποιουδήποτε άλλου κριτηρίου-δείκτη (διαπίστωση 1.5: 100% συμφωνία).¹⁸

3.2. Διεθνή και εγχώρια επιδημιολογικά δεδομένα

Το σύνολο των κλινικών εμπειρογνομόνων συμφώνησε ότι η ΑΔ έχει επιπολασμό που ποικίλλει από 2–20% ανάλογα με τη γεωγραφική περιοχή και την ηλικιακή ομάδα (διαπίστωση 2.1: 100% συμφωνία, πίν. 1).^{9,10,25–27} Το μεγάλο εύρος του επιπολασμού οφείλεται σε παράγοντες γενετικούς, περιβαλλοντικούς, κοινωνικοοικονομικούς, αλλά και μεθοδολογικούς, σύμφωνα με τους κλινικούς εμπειρογνώμονες (διαπίστωση 2.2: 100% συμφωνία).^{26,28,29} Η αντίστοιχη συχνότητα εμφάνισης της ΑΔ στην Ελλάδα εκτιμάται ότι

είναι παρόμοια ή και μεγαλύτερη από εκείνη της ψωρίασης στον γενικό ενήλικο πληθυσμό (διαπίστωση 2.3: 100% συμφωνία). Είναι αξιοσημείωτο ότι το 87,5% των κλινικών εμπειρογνομόνων συμφώνησαν ότι περίπου ένας στους δύο ενήλικες ασθενείς με ΑΔ πάσχει από μέτρια έως σοβαρή νόσο (διαπίστωση 2.4).^{21,26} Ωστόσο, χρειάζονται ελληνικά επιδημιολογικά δεδομένα τόσο για τον επιπολασμό της ΑΔ στον γενικό πληθυσμό όσο και για τη διαστρωμάτωση της βαρύτητας της διαταραχής (διαπίστωση 2.5: 100% συμφωνία). Τέλος, όπως επισημάνθηκε από το 87,5% των κλινικών εμπειρογνομόνων, ο αυξανόμενος επιπολασμός της ΑΔ σε παγκόσμιο επίπεδο καθιστά αναγκαία την καλύτερη διαχείριση της νόσου (διαπίστωση 2.6).³⁰

3.3. Το φορτίο της ατοπικής δερματίτιδας (συννοσηρότητες – ψυχολογική επιβάρυνση)

Στο πλαίσιο της παγκόσμιας μελέτης για την επιβάρυνση των ασθενειών το 2017, η ΑΔ βρέθηκε να είναι η 15η πλέον επιβαρυντική ασθένεια παγκοσμίως μεταξύ όλων των μη θανατηφόρων ασθενειών και η πιο επιβαρυντική δερματική διαταραχή.³⁷ Ειδικότερα, η μέτρια έως σοβαρή ΑΔ έχει συνδεθεί με υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης άλλων ατοπικών εκδηλώσεων, όπως το άσθμα, η αλλεργική ρινίτιδα και η τροφική αλλεργία (διαπίστωση 3.1, πίν. 1),³² αλλά και οφθαλμικών συννοσηροτήτων (όπως αλλεργική επιπεφυκίτιδα, κερατόκωνος, κερατίτιδα) (διαπίστωση 3.3: 100% συμφωνία).^{33,34} Έχει παρατηρηθεί ακόμη ότι οι ενήλικες ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ΑΔ έχουν αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης κατάθλιψης, αγχώδους διαταραχής ή και αυτοκτονικού ιδεασμού (διαπίστωση 3.5: 75% συμφωνία).^{21,35,36} Η παθογένεια των εν λόγω ψυχικών διαταραχών δεν έχει σαφή συσχέτιση με την ΑΔ,³⁷ ωστόσο μπορεί να σχετίζονται με την εκδήλωση των κλινικών συμπτωμάτων και συννοσηροτήτων της νόσου.³⁸ Αξιοσημείωτο είναι ότι το κυριότερο κλινικό σύμπτωμα της νόσου, ο κνησμός, βρέθηκε να εμφανίζεται έως και 18 ώρες ημερησίως σε ποσοστό 41,5% των ασθενών με μέτρια έως σοβαρή ΑΔ.³⁹ Λόγω του συχνού και έντονου κνησμού, η διαταραχή του ύπνου παρατηρείται συνήθως στους ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ΑΔ (διαπίστωση 3.4: 100% συμφωνία), επιβαρύνοντας έτσι την υγεία τους.^{39,40} Αν και η συσχέτιση με τις ατοπικές συννοσηρότητες και την ψυχολογική επιβάρυνση είναι επαρκώς τεκμηριωμένη από τη διεθνή βιβλιογραφία (διαπίστωση 3.6: 100% συμφωνία), δεν επιβεβαιώνεται το ίδιο για τις καρδιαγγειακές συννοσηρότητες (διαπίστωση 3.2: 100% ούτε συμφωνώ/ούτε διαφωνώ).^{41,42}

3.4. Το φορτίο της ατοπικής δερματίτιδας (ποιότητα ζωής, παραγωγικότητα – εργασία, οικονομική επιβάρυνση)

Οι ασθενείς με ΑΔ εμφανίζουν δυσκολίες σε επίπεδο εκπαίδευσης, εργασίας, οικονομικής κατάστασης και κοινωνικής ζωής,⁷ με παρόμοιο ή πιο σοβαρό αντίκτυπο στην ποιότητα ζωής σε σχέση με άλλες χρόνιες παθήσεις, όπως η ψωρίαση (διαπίστωση 4.1: 87,5% συμφωνία, πίν. 1).⁴³⁻⁴⁶ Η επιβάρυνση στην ποιότητα ζωής αυξάνεται προοιούσης της βαρύτητας της νόσου (διαπίστωση 4.2: 100% συμφωνία) και ο κνησμός συνιστά τον κύριο καθοριστή της, με επίδραση στην ποιότητα του ύπνου και στη λειτουργικότητα των ασθενών (διαπίστωση 4.3: 100% συμφωνία).^{47,48} Οι εκζεματικές αλλοιώσεις σε εμφανείς περιοχές του σώματος έχουν μεγαλύτερο αντίκτυπο στη συναισθηματική και στην κοινωνική ζωή των ασθενών (διαπίστωση 4.4: 100% συμφωνία), καθώς προκαλούν αμηχανία, ανασφάλεια και περιθωριοποίηση.⁷ Στους ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ΑΔ παρατηρείται επίσης μειωμένη παραγωγικότητα στην εργασία αλλά και συχνότερη απουσία από αυτή, γεγονός που επιβεβαιώθηκε στην ψηφοφορία (διαπίστωση 4.5: 87,5% συμφωνία).^{6,49,50} Παράλληλα, όσο αυξάνεται η βαρύτητα της νόσου τόσο αυξάνεται και η χρήση των υγειονομικών πόρων για τη διαχείρισή της, όπως οι νοσηλείες, οι επείγουσες περιθάλψεις, καθώς και οι συνταγογραφήσεις φαρμάκων.⁵⁻⁸ Αυτό έχει ως αποτέλεσμα η συνολική οικονομική επιβάρυνση της νόσου, άμεση και έμμεση, να είναι υψηλή και να συσχετίζεται θετικά με τη σοβαρότητα της νόσου (διαπίστωση 4.6 και 4.7: 100% συμφωνία).⁵

3.5. Τρέχουσες θεραπευτικές επιλογές στη διαχείριση της μέτριας έως σοβαρής ατοπικής δερματίτιδας

Η θεραπεία της ΑΔ εστιάζει στην αντιμετώπιση των συμπτωμάτων της νόσου, τόσο βραχυπρόθεσμα όσο και μακροπρόθεσμα. Οι κλασικές θεραπευτικές προσεγγίσεις για τη μέτρια έως σοβαρή ΑΔ, ωστόσο, δεν ρυθμίζουν ικανοποιητικά τη νόσο σε μακροχρόνια βάση, σύμφωνα με τη διεθνή βιβλιογραφία αλλά και το σύνολο των κλινικών εμπειρογνομόνων (διαπίστωση 5.1: 100% συμφωνία, πίν. 1).^{51,52} Ειδικότερα, τα συστηματικά κορτικοστεροειδή χορηγούνται κυρίως ως θεραπεία διάσωσης στους ενήλικες ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ΑΔ για τον έλεγχο των εξάρσεων της νόσου, ενώ οι συστηματικές ανοσοκατασταλτικές θεραπείες (μεθοτρεξάτη, αζαθειοπρίνη, μυκοφαινόλη) δεν έχουν ένδειξη στην ΑΔ, με εξαίρεση την κυκλοσπορίνη

(διαπίστωση 5.2: 100% συμφωνία).⁵³⁻⁵⁵ Συμπληρωματικά, η μακροχρόνια χορήγηση των κλασικών συστηματικών θεραπειών συνδέεται με δυνητικά σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, αλληλεπιδράσεις με συγχορηγούμενες φαρμακευτικές αγωγές και, κατά συνέπεια, με περιορισμούς στη μακροχρόνια διαχείριση της μέτριας έως σοβαρής ΑΔ (διαπίστωση 5.3: 100% συμφωνία).⁵⁴ Από την άλλη, στην ομάδα ομοφωνίας των κλινικών εμπειρογνομόνων τονίστηκε ότι σημαντικό ποσοστό των ασθενών έχουν συννοσηρότητες που συνιστούν αντένδειξη για τη χορήγηση των κλασικών θεραπειών, ακόμη και κατά τη χορήγηση στην οξεία φάση της νόσου (διαπίστωση 5.4: 100% συμφωνία).⁵⁴⁻⁵⁶ Επιπρόσθετα, το 87,5% των κλινικών εμπειρογνομόνων κρίνει απαραίτητο τον εργαστηριακό έλεγχο των ασθενών πριν και κατά τη λήψη της συστηματικής αγωγής λόγω της ενδυνάμει τοξικότητάς της (διαπίστωση 5.5: 87,5% συμφωνία).^{55,56} Λαμβάνοντας υπ' όψιν όλα τα παραπάνω, οι κλινικοί εμπειρογνώμονες κατέληξαν ομοφώνως στο συμπέρασμα ότι υπάρχει θεραπευτικό κενό στη διαχείριση των ενηλίκων ασθενών με μέτρια έως σοβαρή ΑΔ στην Ελλάδα και, κατ' επέκταση, επιτακτική ανάγκη για νέες αποτελεσματικότερες και ασφαλέστερες θεραπευτικές επιλογές (διαπίστωση 5.6: 100% συμφωνία).

3.6. Νέες θεραπευτικές προσεγγίσεις στη διαχείριση της μέτριας έως σοβαρής ατοπικής δερματίτιδας

Τα τελευταία έτη εγκρίθηκαν καινοτόμες στοχευμένες θεραπείες για την ΑΔ, όπως είναι οι βιολογικοί παράγοντες και τα μικρά μόρια, που συνδέονται με υψηλή αποτελεσματικότητα και ευνοϊκό προφίλ ασφάλειας (διαπίστωση 6.1 και 6.2: 100% συμφωνία, πίν. 1).^{57,58} Οι καινοτόμες αυτές θεραπευτικές επιλογές έχουν πιο στοχευμένη αναστολή φλεγμονωδών μονοπατιών της παθογένειας της ΑΔ συγκριτικά με τα κλασικά ανοσοκατασταλτικά.^{58,59} Οι κλινικοί εμπειρογνώμονες, συμφωνώντας σε ποσοστό 100%, κατέστησαν σαφές ότι η πληθώρα των νέων θεραπευτικών επιλογών αναδεικνύει επιτακτική την ανάγκη της συνδυαστικής αξιολόγησης της κλινικής και της οικονομικής τους αξίας (διαπίστωση 6.3: 100% συμφωνία).

3.7. Υπάρχουσες κατευθυντήριες οδηγίες για την αντιμετώπιση της ατοπικής δερματίτιδας

Στη διεθνή κοινότητα οι κατευθυντήριες θεραπευτικές οδηγίες για την ΑΔ ανανεώνονται τακτικά, ενσωματώνοντας τις νέες θεραπευτικές επιλογές.^{51,52,55,60,61} Στην Ελλάδα, ωστόσο, δεν υπάρχουν επί του παρόντος επίσημες κατευθυντήριες οδηγίες για τη νόσο και χρειάζεται οι διεθνείς οδηγίες να προσαρμοστούν στο ελληνικό κανονιστικό πλαίσιο και στην κλινική πρακτική (διαπίστωση 7.1: 100% συμφωνία, πίν. 1). Η δημιουργία ελληνικών κατευθυντήριων οδηγιών θα μπορούσε να αποτελέσει τη βάση για την ανάπτυξη ενός θεραπευτικού πρωτοκόλλου που θα προσδιορίζει το πλαίσιο συνταγογράφησης των νέων καινοτόμων θεραπειών (διαπίστωση 7.2: 100% συμφωνία).

4. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η παρούσα ομοφωνία ανέδειξε ανεκπλήρωτες ανάγκες στη διαχείριση των ενηλίκων ασθενών με μέτρια έως σοβαρή ΑΔ στην Ελλάδα. Οι νέες βιολογικές θεραπείες και τα μικρά μόρια συνοδεύονται από υψηλή αποτελεσματικότητα και ευνοϊκό προφίλ ασφάλειας. Η εκπόνηση ελληνικών κατευθυντήριων οδηγιών και ενός θεραπευτικού πρωτοκόλλου που να προσδιορίζει το πλαίσιο συνταγογράφησης των νέων καινοτόμων θεραπειών θα συνέβαλαν σημαντικά στη βελτιστοποίηση της διαχείρισης της νόσου.

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Οι συγγραφείς θα ήθελαν να ευχαριστήσουν τη LEO Hellas για τη χρηματοδότηση και την ευρύτερη υποστήριξη της παρούσας μελέτης. Ωστόσο, ο χορηγός της μελέτης δεν είχε κάποια ανάμειξη στον σχεδιασμό αυτής, στη συλλογή και στην ανάλυση δεδομένων ή στη συγγραφή του παρόντος χειρόγραφου. Οι συγγραφείς θα ήθελαν επίσης να ευχαριστήσουν την ερευνητική ομάδα της ECONCARE, αποτελούμενη από τους Τζανετάκο Χαράλαμπο, Γουρζουλίδη Γιώργο, Λιόλιου Κατερίνα, για τη συνεισφορά της στη μελέτη ως μέλος της Οργανωτικής Επιτροπής.

ABSTRACT

The unmet medical need in management of adult patients with moderate-to-severe atopic dermatitis in Greece

S. GREGORIOU,¹ Z. APALLA,² S. GEORGIU,³ E. ZAFIRIOU,⁴ K. THEODOROPOULOS,⁵ D. IOANNIDIS,⁶ K. KALAPOTHAKOU,⁷ A. KATOULIS,⁸ E. LAZARIDOU,² M. PAPAKONSTANTIS,⁸ D. RIGOPOULOS,¹ T. SIDIROPOULOS,⁹ A. STRATIGOS,¹ E. TAMBOURATZI,¹⁰ E. VAKIRLIS⁶

¹First Department of Venereal and Skin Diseases, School of Medicine, National and Kapodistrian University of Athens, "Andreas Syngros" Hospital of Venereal and Skin Diseases, Athens, ²Second Department of Dermatological and Venereal Diseases, School of Medicine, Aristotle University of Thessaloniki, "Papageorgiou" General Hospital of Thessaloniki, Thessaloniki, ³Second Department of Pathology, Clinical Dermatology, School of Medicine, University of Patras, Patra, ⁴Dermatological Clinic, University of Thessaly, University General Hospital of Larissa, Larissa, ⁵Second Department of Dermatological and Venereal Diseases, School of Medicine, National and Kapodistrian University of Athens, "Attikon" University General Hospital, Athens, ⁶First Department of Dermatology and Venereology, School of Medicine, Aristotle University, "Hippokrateio" General Hospital of Thessaloniki, Thessaloniki, ⁷Department of Dermatology, National Health Service, "Agios Panteleimon" General Hospital of Nikea – "Agia Varvara" General Hospital, Pireus, ⁸Department of Dermatology, 401 General Military Hospital of Athens, Athens, ⁹Department of Dermatology, National Health Service, "Hippokratio" General Hospital – Hospital of Skin and Venereal Diseases, Thessaloniki, ¹⁰Department of Dermatology, National Health Service, "Tzaneio" General Hospital of Pireus, Pireus, Greece

Archives of Hellenic Medicine 2023, 40(4):540–548

Atopic dermatitis (AD) is a chronic relapsing, inflammatory skin disease with a significant impact on the quality of life of patients. The aim of this consensus was to investigate the unmet medical need in the management of adult patients suffering from moderate-to-severe AD in Greece. Initially, an extensive literature review was conducted on diagnosis, epidemiology, disease burden, treatments and AD guidelines to develop preliminary statements. In the second phase, these statements were validated, new ones were added when necessary, and finally, voted through the Delphi method by a consensus panel of medical experts-dermatologists. In the third and final phase, the validated statements were presented to a second consensus group of clinical expert-dermatologists for final vote and strengthening of the consensus. In total, 15 clinicians participated in the processes of formulation, validation and voting of 35 statements. In the final consensus, agreement rates ranged from 75% to 100% on 97.14% of the total statements. The prevalence and burden of moderate to severe AD is high, necessitating better therapeutic management of the disease. Therefore, there is an emerging need for new, more effective and safer treatment options in moderate to severe AD in Greece. New biological therapies and small molecules are supported by high efficacy and a favorable safety profile. The development of Greek guidelines and a therapeutic protocol, defining the prescribing framework for the new innovative therapies, would significantly contribute to the optimization of the disease management.

Key words: Atopic dermatitis, Disease burden, Moderate to severe disease, Therapeutic management, Unmet medical need

Βιβλιογραφία

- PATRIZI A, COSTANZO A, PATRUNO C, BUSÀ VM, CHIRICOZZI A, GIROLOMONI G. Unmet needs in atopic dermatitis management: An expert consensus. *J Dermatolog Treat* 2021;1–7
- CARRASCOSA JM, DE LA CUEVA P, DE LUCAS R, FONSECA E, MARTÍN A, VICENTE A ET AL. Patient journey in atopic dermatitis: The real-world scenario. *Dermatol Ther (Heidelb)* 2021, 11:1693–1705
- LEE HH, PATEL KR, SINGAM V, RASTOGI S, SILVERBERG JI. A systematic review and meta-analysis of the prevalence and phenotype of adult-onset atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2019, 80:1526–1532.e7
- THOMSEN SF. Epidemiology and natural history of atopic diseases. *Eur Clin Respir J* 2015, 24:2
- ARIENS LFM, VAN NIMWEGEN KJM, SHAMS M, DE BRUIN DT, VAN DER SCHAFT J, VAN OS-MEDENDORP H ET AL. Economic burden of adult patients with moderate to severe atopic dermatitis indicated for systemic treatment. *Acta Derm Venereol* 2019, 99:762–768
- CHUNG J, SIMPSON EL. The socioeconomics of atopic dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2019, 122:360–366

7. DRUCKER AM, WANG AR, LI WQ, SEVETSON E, BLOCK JK, QURESHI AA. The burden of atopic dermatitis: Summary of a report for the National Eczema Association. *J Invest Dermatol* 2017, 137:26–30
8. GIROLOMONI G, LUGER T, NOSBAUM A, GRUBEN D, ROMERO W, LLAMADO LJ ET AL. The economic and psychosocial comorbidity burden among adults with moderate-to-severe atopic dermatitis in Europe: Analysis of a cross-sectional survey. *Dermatol Ther (Heidelb)* 2021, 11:117–130
9. SILVERBERG JI, HANIFIN JM. Adult eczema prevalence and associations with asthma and other health and demographic factors: A US population-based study. *J Allergy Clin Immunol* 2013, 132:1132–1138
10. SILVERBERG JI. Atopic dermatitis in adults. *Med Clin North Am* 2020, 104:157–176
11. SZEGEDI K, LUTTER R, RES PC, BOS JD, LUITEN RM, KEZIC S ET AL. Cytokine profiles in interstitial fluid from chronic atopic dermatitis skin. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015, 29:2136–2144
12. TSOI LC, RODRIGUEZ E, DEGENHARDT F, BAURECHT H, WEHKAMP U, VOLKS N ET AL. Atopic dermatitis is an IL-13-dominant disease with greater molecular heterogeneity compared to psoriasis. *J Invest Dermatol* 2019, 139:1480–1489
13. WOLLENBERG A, CHRISTEN-ZÄCH S, TAIEB A, PAUL C, THYSSEN JP, DE BRUIN-WELLER M 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, 34:2717–2744
14. NAIR R, AGGARWAL R, KHANNA D. Methods of formal consensus in classification/diagnostic criteria and guideline development. *Semin Arthritis Rheum* 2011, 41:95–105
15. SCHMITT J, LANGAN S, STAMM T, WILLIAMS HC; HARMONIZING OUTCOME MEASUREMENTS IN ECZEMA (HOME) DELPHI PANEL. Core outcome domains for controlled trials and clinical recordkeeping in eczema: International multiperspective Delphi consensus process. *J Invest Dermatol* 2011, 131:623–630
16. HASSON F, KEENEY S, MCKENNA H. Research guidelines for the Delphi survey technique. *J Adv Nurs* 2000, 32:1008–1015
17. CZARNOWICKI T, HE H, KRUEGER JG, GUTTMAN-YASSKY E. Atopic dermatitis endotypes and implications for targeted therapeutics. *J Allergy Clin Immunol* 2019, 143:1–11
18. EICHENFIELD LF, STEIN GOLD LF. Practical strategies for the diagnosis and assessment of atopic dermatitis. *Semin Cutan Med Surg* 2017, 36(Suppl 2):S36–S38
19. EICHENFIELD LF, TOM WL, CHAMLIN SL, FELDMAN SR, HANIFIN JM, SIMPSON EL ET AL. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: Section 1. Diagnosis and assessment of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2014, 70:338–351
20. HANIFIN JM, RAJKA G. Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol* 1980, 92:44–47
21. SAEKI H, NAKAHARA T, TANAKA A, KABASHIMA K, SUGAYA M, MUROTA H ET AL. Clinical practice guidelines for the management of atopic dermatitis 2016. *J Dermatol* 2016, 43:1117–1145
22. WILLIAMS HC, BURNEY PG, HAY RJ, ARCHER CB, SHIPLEY MJ, HUNTER JJ ET AL. The UK working party's diagnostic criteria for atopic dermatitis. I. Derivation of a minimum set of discriminators for atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 1994, 131:383–396
23. PEREIRA MP, STÄNDER S. Assessment of severity and burden of pruritus. *Allergol Int* 2017, 66:3–7
24. VOUREC'H-JOURDAIN M, BARBAROT S, TAIEB A, DIEPGEN T, AMBONATI M, DUROSIER V ET AL. Patient-oriented SCORAD: A self-assessment score in atopic dermatitis. A preliminary feasibility study. *Dermatology* 2009, 218:246–251
25. ABUABARA K, YU AM, OKHOVAT JP, ALLEN IE, LANGAN SM. The prevalence of atopic dermatitis beyond childhood: A systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Allergy* 2018, 73:696–704
26. BARBAROT S, AUZIERE S, GADKARI A, GIROLOMONI G, PUIG L, SIMPSON EL ET AL. Epidemiology of atopic dermatitis in adults: Results from an international survey. *Allergy* 2018, 73:1284–1293
27. SILVERBERG JI, BARBAROT S, GADKARI A, SIMPSON EL, WEIDINGER S, MINA-OSORIO P ET AL. Atopic dermatitis in the pediatric population: A cross-sectional, international epidemiologic study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2021, 126:417–428.e2
28. FORTSON EA, LI B, BHAYANA M. Introduction. *Adv Exp Med Biol* 2017, 1027:1–10
29. KRZYCH-FALTA E, FURMAŃCZYK K, PIEKARSKA B, TOMASZEWSKA A, SYBILSKI A, SAMOLIŃSKI BK. Allergies in urban versus countryside settings in Poland as part of the Epidemiology of the Allergic Diseases in Poland (ECAP) study – challenge the early differential diagnosis. *Postepy Dermatol Alergol* 2016, 33:359–368
30. SCHULTZ LARSEN F, DIEPGEN T, SVENSSON A. The occurrence of atopic dermatitis in north Europe: An international questionnaire study. *J Am Acad Dermatol* 1996, 34:760–764
31. LEUNG DYM, GUTTMAN-YASSKY E. Deciphering the complexities of atopic dermatitis: Shifting paradigms in treatment approaches. *J Allergy Clin Immunol* 2014, 134:769–779
32. FALISSARD B, SIMPSON EL, GUTTMAN-YASSKY E, PAPP KA, BARBAROT S, GADKARI A ET AL. Qualitative assessment of adult patients' perception of atopic dermatitis using natural language processing analysis in a cross-sectional study. *Dermatol Ther (Heidelb)* 2020, 10:297–305
33. LÜBBE J. Secondary infections in patients with atopic dermatitis. *Am J Clin Dermatol* 2003, 4:641–654
34. THYSSEN JP, TOFT PB, HALLING-OVERGAARD AS, GISLASON GH, SKOV L, EGEGERG A. Incidence, prevalence, and risk of selected ocular disease in adults with atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2017, 77:280–286.e1
35. DALGARD FJ, GIELER U, TOMAS-ARAGONES L, LIEN L, POOT F, JEMEC GBE ET AL. The psychological burden of skin diseases: A cross-sectional multicenter study among dermatological out-patients in 13 European countries. *J Invest Dermatol* 2015, 135:984–991
36. WEI W, ANDERSON P, GADKARI A, BLACKBURN S, MOON R, PIERCY J ET AL. Extent and consequences of inadequate disease control among adults with a history of moderate to severe atopic dermatitis. *J Dermatol* 2018, 45:150–157
37. TEY HL, WALLENGREN J, YOSIPOVITCH G. Psychosomatic factors in pruritus. *Clin Dermatol* 2013, 31:31–40
38. SILVERBERG JI, LEI D, YOUSAF M, JANMOHAMED SR, VAKHARIA PP, CHOPRA R ET AL. Association of atopic dermatitis severity with cognitive function in adults. *J Am Acad Dermatol* 2020,

- 83:1349–1359
39. SIMPSON EL, BIEBER T, ECKERT L, WU R, ARDELEANU M, GRAHAM NMH ET AL. Patient burden of moderate to severe atopic dermatitis (AD): Insights from a phase 2b clinical trial of dupilumab in adults. *J Am Acad Dermatol* 2016, 74:491–498
 40. SIBBALD C, DRUCKER AM. Patient burden of atopic dermatitis. *Dermatol Clin* 2017, 35:303–316
 41. ASCOTT A, MULICK A, YU AM, PRIETO-MERINO D, SCHMIDT M, ABU-BARA K ET AL. Atopic eczema and major cardiovascular outcomes: A systematic review and meta-analysis of population-based studies. *J Allergy Clin Immunol* 2019, 143:1821–1829
 42. WU JJ, AMAND C, NO DJ, MAHAJAN P, GADKARI A, GHORAYEB E ET AL. The use of real-world data to evaluate the association between atopic dermatitis and cardiovascular disease: A retrospective claims analysis. *Dermatol Ther (Heidelb)* 2021, 11:1707–1715
 43. BLOME C, RADTKE MA, EISSING L, AUGUSTIN M. Quality of life in patients with atopic dermatitis: Disease burden, measurement, and treatment benefit. *Am J Clin Dermatol* 2016, 17:163–169
 44. DE BRUIN-WELLER M, GADKARI A, AUZIERE S, SIMPSON EL, PUIG L, BARBAROT S ET AL. The patient-reported disease burden in adults with atopic dermatitis: A cross-sectional study in Europe and Canada. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2020, 34:1026–1036
 45. KIEBERT G, SORENSEN SV, REVICKI D, FAGAN SC, DOYLE JJ, COHEN J ET AL. Atopic dermatitis is associated with a decrement in health-related quality of life. *Int J Dermatol* 2002, 41:151–158
 46. LANGENBRUCH A, RADTKE M, FRANZKE N, RING J, FOELSTER-HOLST R, AUGUSTIN M. Quality of health care of atopic eczema in Germany: Results of the national health care study AtopicHealth. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014, 28:719–726
 47. KAMATA Y, TOMINAGA M, TAKAMORI K. Itch in atopic dermatitis management. *Curr Probl Dermatol* 2016, 50:86–93
 48. YOSIPOVITCH G, REANEY M, MASTHEY V, ECKERT L, ABBÉ A, NELSON L ET AL. Peak Pruritus Numerical Rating Scale: Psychometric validation and responder definition for assessing itch in moderate-to-severe atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2019, 181:761–769
 49. ECKERT L, GUPTA S, AMAND C, GADKARI A, MAHAJAN P, GELFAND JM. Impact of atopic dermatitis on health-related quality of life and productivity in adults in the United States: An analysis using the National Health and Wellness Survey. *J Am Acad Dermatol* 2017, 77:274–279
 50. WHITELEY J, EMIR B, SEITZMAN R, MAKINSON G. The burden of atopic dermatitis in US adults: Results from the 2013 National Health and Wellness Survey. *Curr Med Res Opin* 2016, 32:1645–1651
 51. WOLLENBERG A, BARBAROT S, BIEBER T, CHRISTEN-ZAECH S, DELEURAN M, FINK-WAGNER A ET AL. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: Part II. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2018, 32:850–878
 52. WOLLENBERG A, BARBAROT S, BIEBER T, CHRISTEN-ZAECH S, DELEURAN M, FINK-WAGNER A ET AL. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: Part I. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2018, 32:657–682
 53. KATAYAMA I, KOHNO Y, AKIYAMA K, AIHARA M, KONDO N, SAEKI H ET AL. Japanese guideline for atopic dermatitis 2014. *Allergol Int* 2014, 63:377–398
 54. PREZZANO JC, BECK LA. Long-term treatment of atopic dermatitis. *Dermatol Clin* 2017, 35:335–349
 55. SIDBURY R, DAVIS DM, COHEN DE, CORDORO KM, BERGERTG, BERGMAN JN ET AL. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: Section 3. Management and treatment with phototherapy and systemic agents. *J Am Acad Dermatol* 2014, 71:327–349
 56. AKHAVAN A, RUDIKOFF D. Atopic dermatitis: Systemic immunosuppressive therapy. *Semin Cutan Med Surg* 2008, 27:151–155
 57. BIEBER T. Interleukin-13: Targeting an underestimated cytokine in atopic dermatitis. *Allergy* 2020, 75:54–62
 58. NA CH, BAGHOOMIAN W, SIMPSON EL. A therapeutic renaissance – emerging treatments for atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol* 2020, 100:adv00165
 59. STEPHENSON JJ. Patient-reported disability level and functional status: Impact after one year of natalizumab treatment. *Neurology* 2011, 76(Suppl 4)
 60. WARREN RB, WEATHERHEAD SC, SMITH CH, EXTON LS, MOHD MUSTAPA MF, KIRBY B ET AL. British Association of Dermatologists' guidelines for the safe and effective prescribing of methotrexate for skin disease 2016. *Br J Dermatol* 2016, 175:23–44
 61. SIDBURY R, TOM WL, BERGMAN JN, COOPER KD, SILVERMAN RA, BERGER TG ET AL. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: Section 4. Prevention of disease flares and use of adjunctive therapies and approaches. *J Am Acad Dermatol* 2014, 71:1218–1233
- Corresponding author:*
- S. Gregoriou, “Andreas Syngros” Hospital of Venereal and Skin Diseases, 5 Ionos Dragoumi street, 161 21 Athens, Greece
e-mail: stamgreg@yahoo.gr