

# **„Charakterystyka kliniczna świądu, ocena nasilenia procesu chorobowego i postępowanie profilaktyczne w toczeniu rumieniowatym skórny”**

Dominik Samotij

## **STRESZCZENIE ROZPRAWY DOKTORSKIEJ**

### **Wprowadzenie**

Niniejsza rozprawa doktorska została przygotowana w oparciu o cykl trzech powiązanych tematycznie publikacji pełnotekstowych poświęconych charakterystyce świądu, metodom oceny nasilenia choroby i postępowania profilaktycznego u chorych na toczeń rumieniowaty skórny.

Toczeń rumieniowaty jest chorobą autoimmunizacyjną o złożonej i nie w pełni poznanej etiopatogenezie cechującą się bogatą symptomatologią. Toczeń rumieniowaty może dotyczyć głównie skóry, tzw. toczeń rumieniowaty skórny, lub też zmiany skórne mogą towarzyszyć zaburzeniom funkcji narządów wewnętrznych w przebiegu toczenia rumieniowatego układowego. Wykwity skórne mają bardzo bogaty obraz kliniczny i występują u 72–85% chorych na toczeń rumieniowaty układowy, a u około ¼ pacjentów są pierwszym objawem choroby.

Świąd, definiowany jako nieprzyjemne odczucie prowadzące do drapania się, jest najczęstszym objawem podmiotowym towarzyszącym dermatozom. Jest to objaw niezwykle istotny z klinicznego punktu, na którego obecność i wpływ na jakość życia pacjentów w ostatnich latach kieruje się coraz większą uwagą. Wysoka częstość występowania świądu w takich jednostkach chorobowych jak np. atopowe zapalenie skóry czy pokrzywka jest powszechnie znana oraz bardzo dobrze opisana, zarówno w aspekcie ilościowym, jak i jakościowym. Dane opublikowane w ostatnich latach sugerują, że świąd stosunkowo często stwierdzany jest również u pacjentów z układowymi chorobami tkanki łącznej, takimi jak twardzina układowa czy zapalenie skórno-mięśniowe. Dotychczas opublikowane doniesienia literaturowe dotyczące świądu w toczeniu rumieniowatym skórny są bardzo skąpe, a wyniki przeprowadzonych badań nie były jednoznaczne.

Leczenie skórnych objawów toczenia rumieniowatego nadal stanowi wyzwanie dla klinicystów z uwagi na stosunkowo niewielką liczbę dostępnych opcji terapeutycznych i brak

prawidłowo przeprowadzonych randomizowanych badań klinicznych, które mogłyby uzasadnić zastosowanie wielu leków poza wskazaniem. W większości przypadków zatem leczenie pacjentów z toczeniem rumieniowatym skórny oparte jest jedynie o własne doświadczenie lekarzy. Ważnym elementem opieki nad chorymi na toczeń rumieniowaty jest nie tylko leczenie, ale także profilaktyka choroby. Znane są bowiem liczne, dobrze scharakteryzowane czynniki prowokujące objawy chorobowe u pacjentów z toczeniem rumieniowatym skórny, z których najbardziej istotnym wydaje się być promieniowanie ultrafioletowe. Uważa się, że bardzo częstą przyczyną niepowodzeń terapeutycznych jest nieprzestrzeganie przez chorych zaleceń profilaktycznych.

### **Cele pracy**

- 1) Ocena częstości występowania i nasilenia świądu u pacjentów z różnymi podtypami toczenia rumieniowatego skórny.
- 2) Lepsze scharakteryzowanie stosowanych przez różnych lekarzy praktyk dotyczących częstości i metod oceny nasilenia choroby, a także skuteczności leczenia. Ponadto ocenione zostały rutynowe zalecenia przekazywane chorym na toczeń rumieniowaty skórny w odniesieniu do postępowania profilaktycznego.
- 3) Dokonanie krytycznej analizy przyczyn niepowodzeń obecnie stosowanych metod leczenia toczenia rumieniowatego układowego i przedstawienie nowych poglądów na temat patogenezы choroby oraz ich implikacji terapeutycznych. Scharakteryzowanie celów leczenia toczenia rumieniowatego układowego i możliwości ich realizacji przy obecnym stanie wiedzy.

### **Material i metody**

Do badania dotyczącego świądu w toczeniu rumieniowatym skórny włączono 567 pacjentów, u których stwierdzono zajęcie skóry w przebiegu choroby; oceniano jedynie chorych z aktywnymi zmianami skórnymi specyficznymi dla toczenia rumieniowatego. Pacjenci ze współistniejącymi dermatozami świądowymi nie zostali zakwalifikowani do badania. Chorzy, którzy raportowali obecność świądu utrzymującego się przez okres dłuższy niż 6 tygodni oceniali jego nasilenie za pomocą numerycznej skali analogowej. Było to badanie wielośrodkowe, do którego włączono chorych leczonych w 6 ośrodkach z 3 krajów europejskich (Francja, Polska, Włochy), 5 ośrodkach z 2 krajów azjatyckich (Bangladesz, Japonia) i 1 ośrodku w Stanach Zjednoczonych (Filadelfia w stanie Pensylwania).

Badanie dotyczące różnych praktyk dotyczących leczenia i profilaktyki tocznia rumieniowatego skórno oparte było o odpowiedzi na pytania zawarte w specjalnie przygotowanym kwestionariuszu udzielone przez 83 lekarzy z 4 kontynentów (Europa, Azja, Ameryka Północna, Afryka) wyspecjalizowanych w terapii pacjentów z toczniem rumieniowatym skórny.

## **Wyniki**

Obecność świądu stwierdzono u 75% badanych (425 pacjentów). Objaw ten był najczęściej zgłaszany przez chorych z podtypem ostrym tocznia rumieniowatego skórno (82,1%), następnie przez pacjentów z toczniem rumieniowatym skórny przewlekłym (78,8%) i podostrą skórny postacią tocznia rumieniowatego (65,9%), a najrzadziej przez pacjentów z postacią obrzękową tocznia rumieniowatego (55,6%) ( $p < 0.001$ ). Nasilenie świądu w oparciu o numeryczny skalę analogową było małe u 264 (62,1%), umiarkowane u 98 (23,1%) i duże u 63 (14,8%) wszystkich badanych pacjentów.

Skuteczność leczenia tocznia rumieniowatego skórno oceniana była najczęściej na podstawie skali PGA (*Physician Global Assessment*) oraz w oparciu o opinię pacjenta (przez odpowiednio 69,9% i 39,8% respondentów). Inne metody oceny aktywności choroby, takie jak zastosowanie zwalidowanego kwestionariusza CLASI (*Cutaneous Lupus Activity and Severity Index*), ocena jakości życia czy skala SLEDAI (*Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index*) były stosowane wyraźnie rzadziej (przez odpowiednio 31,3%, 14,5% i 6,0% respondentów). Większość lekarzy oceniała aktywność choroby na każdej wizycie pacjenta (39,1%), co miesiąc (4,9%) i co 3 miesiące (17,3%). Rzadsza ocena ciężkości choroby, tj. co 6 miesięcy, dokonywana była przez 6,2% respondentów, natomiast 21% specjalistów uzależniało częstość tej oceny od stosowanej obecnie metody leczenia. Mniejszość respondentów nie oceniała aktywności choroby albo robiła to nieregularnie (odpowiednio 2,5% i 6,2% lekarzy). Zalecenia dotyczące fotoprotekcji przekazywane były pacjentom przez ponad 90% respondentów. Znacznie rzadziej rekomendowano pacjentom zaprzestanie lub ograniczenie palenia tytoniu.

## **Wnioski**

- 1) Świąd jest objawem często zgłaszanym przez pacjentów z toczniem rumieniowatym skórny; u większości chorych ma on jednak małe nasilenie. Konieczne jest przeprowadzenie dalszych badań w celu lepszego scharakteryzowania jego cech klinicznych i wpływu na dobro pacjenta.

- 2) Skuteczna opieka nad chorymi na toczeń rumieniowaty skórny nadal stanowi wyzwanie.
- 3) Lekarze powinni prowadzić edukację swoich pacjentów z toczniem rumieniowatym skórny na temat efektywnych metod profilaktyki w odniesieniu do ekspozycji na słońce i palenia tytoniu.

# **„Clinical characteristics of pruritus, disease severity assessment and prophylactic measures in cutaneous lupus erythematosus”**

Dominik Samotij

## **ABSTRACT OF A THESIS SUBMITTED FOR THE DEGREE OF DOCTOR OF PHILOSOPHY**

### **Background**

The following PhD thesis was based upon three thematically linked full-text scientific articles on characteristics of pruritus, methods of disease severity assessment and prophylactic measures in patients with cutaneous lupus erythematosus.

Lupus erythematosus is an autoimmune condition with complex and not yet fully elucidated etiopathogenesis and a wide variety of clinical symptoms. Lupus erythematosus either affects only the skin or skin lesions are one of the manifestations of a systemic involvement. The disease encompasses a wide variety of dermatologic manifestations which occur in 72–85% of lupus sufferers being the first symptom of the disease in ¼ of the patients.

Pruritus, defined as an unpleasant sensation causing a desire to scratch, is the most prevalent subjective symptom of skin disorders and of high clinical importance. Its impact on patients' quality of life has been increasingly explored in the recent years. High prevalence of pruritus in certain dermatological conditions, such as atopic dermatitis or urticaria, has been widely confirmed and thoroughly investigated in terms of quantitative and qualitative measures. A recent data suggests that itch may also be a common component of autoimmune connective tissue diseases such as systemic sclerosis or dermatomyositis. However, studies on the true prevalence and clinical characteristics of pruritus in cutaneous lupus erythematosus are very limited and bring ambiguous results.

The treatment of cutaneous manifestations of lupus erythematosus still remains a challenge as therapeutic options currently available for cutaneous lupus erythematosus are limited. Medications are frequently prescribed based on the personal experience of physicians and often lack proper randomized control trial testing which would justify their “off-label” use. Not only the treatment, but also prophylaxis is an important aspect of cutaneous lupus erythematosus management. Numerous, well characterised exacerbating factors of the disease

are known with ultraviolet radiation being one of the most important. It is believed that lack of compliance to the recommendations concerning prophylactic measures is a very common cause of therapeutic pitfalls in patients with cutaneous lupus erythematosus.

### **Aims**

- 1) Evaluation of the frequency and clinical characteristics of pruritus in different subtypes of cutaneous lupus erythematosus.
- 2) Better characterization of the frequency and methods of disease severity assessment, as well as treatment efficacy in patients with cutaneous lupus erythematosus by physicians from different centers. The routine recommendations concerning prophylactic measures for the patients were also evaluated.
- 3) Critical analysis of the causes of failure of the current modalities of systemic lupus erythematosus treatment and new insights into the disease pathogenesis and their therapeutic implications. Characterization of treatment goals in systemic lupus erythematosus and possibilities of their fulfillment in the light of the current knowledge.

### **Material and methods**

Regarding the study on pruritus in cutaneous lupus erythematosus a total number of 567 patients and with cutaneous involvement during the course of lupus erythematosus were included. Only patients with active and cutaneous lupus erythematosus specific skin lesions were included into this study. Subjects with other skin diseases, which might have influenced the achieved results, were excluded. The patients with pruritus lasting more than 6 weeks were asked to assess the average severity of pruritus using the Numerical Rating Scale. It was a multicenter study; patients from 6 centers in 3 European countries (France, Poland, Italy), 5 centers from 2 Asian countries (Bangladesh, Japan) and 1 center from United States (Philadelphia, PA).

The study regarding various practices concerning treatment and prophylactic measures in patients with cutaneous lupus erythematosus was based on the answered dedicated questionnaires and involved 83 physicians from 4 continents (Europe, Asia, North America, Africa) with special interest and experience in cutaneous lupus erythematosus treatment.

## Results

Pruritus was present in 425 of all patients (75.0%) and was most frequently reported by subjects with acute cutaneous lupus erythematosus (82.1%), followed by chronic cutaneous lupus erythematosus (78.8%), subacute cutaneous lupus erythematosus (65.9%), and intermittent cutaneous lupus erythematosus (55.6%) ( $p < 0.001$ ). Based on the Numerical Rating Scale, the severity of itch was mild, moderate, and severe in 264 (62.1%), 98 (23.1%), and 63 (14.8%) patients, respectively.

The treatment efficacy was most often assessed according to the Physician Global Assessment (PGA) of disease severity or based on the patient's opinion regarding the efficacy of the applied therapy (69.9% and 39.8% of responders, respectively). Other methods, like Cutaneous Lupus Activity and Severity Index (CLASI), structured evaluation of patient's quality of life, or Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity and Severity Index (SLEDAI) were used much less frequently (31.3%, 14.5% and 6.0% responders, respectively). A majority of physicians assessed disease severity at each patient's visit (39.1%), once a month (4.9%) or at least every third month (17.3%). Less frequent assessments (every 6th month) were indicated by 6.2% participants, and 21% of specialists stated that the frequency of disease severity assessment depended on the treatment chosen for the patients. Minority of participants did not assess disease activity at all or assessed it irregularly (2.5% and 6.2% of responders, respectively). Over 90% of participants advised their patients to use photoprotection. Smoking was much less frequently a matter of discussion between physicians and the patients.

## Conclusions

- 1) Pruritus is a frequent phenomenon in cutaneous lupus erythematosus; however, in most patients it is of mild severity. Further studies are needed to better characterize its clinical characteristics and influence on patients' well-being.
- 2) Effective management of cutaneous lupus erythematosus still remains a challenge.
- 3) Physicians need to educate their cutaneous lupus erythematosus patients about effective prophylactic measures related to sunlight and smoking.