

Atopijski dermatitis-sodobno zdravljenje

Atopic dermatitis- current topical treatment strategies

Vlasta Dragoš

Izvleček: Atopijski dermatitis je kronična, ponavljajoča in močno srbeča dermatoza, katere pojavnost v razvitem svetu narašča. Klinično se bolezen izraža s srbečimi ekcematoidnimi spremembami, ki se v različnih starostnih obdobjih pojavljajo na značilnih delih kože. Bolezensko sliko vnetnih kožnih sprememb spremeni dodatna okužba žarišč z bakterijami ali virusi. Zadnjih 50 let so bili lokalni kortikosteroidi osnovna protivnetna zdravila za zdravljenje atopijskega dermatitisa. V koži delujejo zaviralno ne samo na imunske celice ampak tudi na fibroblaste in endotelijske celice.

Lokalni makrolidi, zaviralci kalcinevrina takrolimus in pimecrolimus, so pomembna pridobitev v lokalnem zdravljenju bolnikov z atopijskim dermatitisom. Učinkovita in varna sta za zdravljenje tako odraslih bolnikov kot otrok. Pomembno je, da nimata lokalnih stranskih učinkov, kot jih imajo kortikosteroidi, niti ne povzročata sistemskih stranskih učinkov. Kadar ju uporabimo ob prvih znakih poslabšanja bolezni, imata pomembne prednosti pred lokalnimi kortikosteroidi. Pri bolnikih s kroničnim potekom atopijskega dermatitisa se pomembno zmanjša uporaba lokalnih kortikosteroidov.

Ključne besede: atopijski dermatitis, lokalno zdravljenje, pimecrolimus, takrolimus

Abstract: Atopic dermatitis is very common skin disorder in well developed countries. Pruritic skin lesions appear on different sites of predilection in different age groups. The appearance of skin lesions are changed by superinfections caused by bacteria or viruses.

Topical steroids have been the conventional therapy for atopic dermatitis for 50 years. They act on broad spectrum of immune cells but also interfere with other skin cells.

Tacrolimus ointment and pimecrolimus cream are new topically effective macrolides. Both were found safe and effective for the treatment of atopic dermatitis in children and adults. They inhibit inflammatory cytokines transcription and other inflammatory cells through inhibition of calcineurin. Local risk of corticosteroids do not occur, nor do the systemic side effects. When used in the first signs and symptoms of the disease they have significant advantages over conventional therapy and steroid sparing effect.

Key words: atopic dermatitis, current topical treatment, pimecrolimus, tacrolimus

Uvod

Atopijski dermatitis je pogosta, kronična, ponavljajoča, močno srbeča vnetna bolezen kože dojenčkov, malih otrok, mladostnikov in odraslih. Pojavnost bolezni, zlasti v razvitih državah narašča in ponekod dosega tudi 15% (1). Pogosteje se pojavlja v družinah, kjer so bolniki z drugimi atopijskimi boleznimi kot so astma, alergijski nahod ali alergijsko vnetje oči. Približno 80% otrok z atopijskim dermatitisom pozneje v življenju lahko razvije eno od alergijskih bolezni dihal (2). Bolniki imajo zelo suho in občutljivo kožo, poslabšanja spremlja močno srbenje. Zagone poslabšanja spremljajo sekundarne okužbe kože, ki osnovno klinično sliko ekcematoidnih žarišč spremenijo.

V patogenezi bolezni poleg dedne predispozicije ima pomembno vlogo senzibilizacija na prehranske alergene: kravje mleko, jajca, pšenična moka in arašidi, predvsem v prvih letih življenja (3). Pri starejših bolnikih ugotavljamo senzibilizacijo na inhalacijske alergene. Na patogenetsko dogajanje pri atopijskem dermatitisu pomembno prispevajo še nekateri superantigeni, predvsem stafilokokni superantigen ter okrnjena pregradna funkcija kože.

Značilne kožne spremembe so neostro omejena, srbeča, vnetna in zadebeljena žarišča, ki se v različnih starostnih obdobjih pojavljajo na različnih, vendar za določeno starostno obdobje značilnih delih telesa. Pri dojenčkih in malih otrocih je narava vnetja akutna, kasneje v življenju subakutna ali kronična. V katerem koli obdobju se atopijski dermatitis lahko generalizira in prizadene kožo celega telesa. Klinični potek bolezni je nepredvidljiv in spremenljiv (3). Atopijski dermatitis pogosto poteka izmenično z bronhialno astmo, v letih ko so ponovitve atopijskega dermatitisa pogoste, je bolnik brez napadov astme in obratno.

Klinična slika

Pri atopijskem dermatitisu so srbeča žarišča razporejena simetrično in so neostro omejena od zdrave kože. Vnetne kožne spremembe so pordele, posute z mehurčki, pogosto se pojavi tudi rosenje. Pri daljšem trajajočem vnetju so prisotne zadebeljene bunčice in luščiče plošče. Mnogi bolniki imajo blago obliko bolezni, ki spontano izzveni do 10. leta starosti (2). Atopijski dermatitis je bolezen, za katero je značilno močno srbenje.

Klinična slika ima v različnih življenjskih obdobjih nekatere posebnosti, ki jih bomo podrobneje opisali.

Klinična slika atopijskega dermatitisa pri dojenčku

Bolezen se običajno začne okoli tretjega meseca starosti s prizadetostjo kože po licih. Prisotni so vsi znaki akutnega vnetja z neostro omejeno rdečino, mehurčki, erozijami, rosenjem, krastami in luščenjem. Spremembe se širijo z obraza na čelo, lasišče, zgornji del trupa in okončine. Koža pod plenici in v gubah je praviloma zdrava. Pri dojenčkih z blago izraženo obliko bolezni so značilne pordele, suhe in luščeče plošče po licih.

Klinična slika atopijskega dermatitisa pri majhnem otroku

V obdobju do četrtega leta starosti prevladujejo manjša, srbeča in zadebeljena žarišča po gležnjih in zapestjih. Pogosto so prizadeti iztezni deli zgornjih in spodnjih okončin. Narava vnetja postane manj burna, prevladujejo srbeče zlivajoče se bunčice in luščeče plošče. Redkeje vidimo enake bolezenske spremembe po komolcih in kolenih.

Klinična slika atopijskega dermatitisa pri starejšem otroku, mladostniku in odraslem bolniku

Pri šolskih otrocih, mladostnikih in odraslih bolnikih se srbeča žarišča pojavljajo v komolčnih in kolenskih jamah, prizadeta je koža rok, nog in prstov. V tem obdobju se pojavljajo še srbeča žarišča po vratu, vekah in ponovno tudi po obrazu.

Pri prepoznavanju bolnikov z atopijskim dermatitisom so zlasti nedermatologom v pomoč merila, ki jih prikazuje **tabela 1**. Za postavitev diagnoze je nujno, da ima bolnik najmanj tri glavne in tri pomožne znake atopijskega dermatitisa. Med pomožnimi znaki atopijskega dermatitisa so tudi popolnoma samostojne kožne bolezni, ki jih ne smemo zamenjati za atopijski dermatitis, če ni izpolnjenih drugih priporočenih meril za diagnozo.

Tabela 1

Glavni znaki atopijskega dermatitisa

1. srbenje
2. značilen izgled in razporeditev kožnih vzbrsti
3. kronično oz. kronično ponavljajoče vnetje kože
4. druge atopijske bolezni pri bolniku ali njegovi družini

Pomožni znaki atopijskega dermatitisa

1. suha koža
2. kožne razpoke pod ušesnimi mečicami
3. ihtioza, pilarna keratoza
4. hiperlinearna koža dlani
5. dvojna spodnja veka (Dennie-Morganova guba)
6. zvišane vrednosti celokupnega in specifičnega IgE

7. pozitivni vbodni testi na prehrabene ali (in) inhalacijske alergene
8. dermatitis dlani in podplatov
9. povečana nagnjenost h kožnim infektom (bakterije, virusi, glivice)
10. preobčutljivost za hrano/volno
11. poslabšanje po stresih
12. pityriasis alba
13. srbenje kože ob potenju

Zdravljenje atopijskega dermatitisa

Bolniki z atopijskim dermatitisom imajo okrnjeno pregradno delovanje kože, ker v vrhnjih plasteh kože nimajo zadostne količine posebnih maščob, ki celice vrhnje plasti kože držijo tesno skupaj. Zato je tudi zvečano izhlapevanje vode skozi vrhno plast kože. Taki bolniki so bolj dovzetni za škodljive vplive različnih dražečih snovi iz zunanjega okolja ter za bakterijske, glivične in virusne okužbe kože. Redno, dnevno izvajanje nege kože je osnovna nujna oblika vzdrževalnega zdravljenja, ki bistveno pripomore k boljši kvaliteti življenja tako bolnika kot cele družine.

Suha in občutljiva koža se pojavlja v vseh starostnih obdobjih. Lahko je družinsko pogojena, pogosteje se pojavlja pri bolnikih z atopijskimi boleznimi, ihtiozami, pri bolnikih s kontaktno alergijsko preobčutljivostjo ter v starosti. V postopku redne nege v vrhno plast kože moramo vodo ujeti, z negovalnimi mazili in takoj po kopeli preprečiti, da ne izhlapi. Koža je suha predvsem zaradi pomanjkanja vode v vrhnjih plasteh povrhnjice. Sodobna negovalna sredstva pomembno prispevajo k ohranjanju neokrnjene pregradne vloge vrhnjice, zelo koristne so predvsem oljne kopeli, ki jih nikoli ne predpisujemo, ko je koža močno vnetja. Pomembno je pravilno izvajanje kopeli: in takojšen nanos primerne negovalne mazila.

Več kot 50 let smo poslabšanja atopijskega dermatitisa zdravili z lokalnimi kortikosteroidnimi pripravki. Dolgotrajna uporaba, zlasti v zgodnjem življenjskem obdobju, je vedno zahtevala skrben nadzor nad vrsto in količino predpisane terapije. Dojenčki z atopijskim dermatitisom imajo vedno prizadeto kožo obraza, kjer uporaba lokalnih kortikosteroidov ni zaželena. Nizkopotentni lokalni kortikosteroidi so bili zlati standard zdravljenja v tem obdobju, potentnejše smo prihranili le za zelo hude oblike vnetja. Možni lokalni zapleti, ki se pojavijo pri dolgotrajni uporabi so atrofija kože, teleangiektazije, hipopigmentacije, sekundarne okužbe, poraščenost, strije, steroidne akne (4). Pri otrocih se moramo ves čas zavedati, da se zaradi velikega razmerja med površino kože in telesno težo hitreje pojavijo znaki sistemske absorpcije kot so supresija hipotalamično-suprarenalne osi in zastoj v rasti.

Vse večja dostopnost do informacij, zlasti na številnih internetnih forumih je bolnike prestrašila in tako pahnila tovrstno lokalno terapijo v nemilost. V zadnjih letih se tako srečujemo z vse večjim, celo pretiranim strahom bolnikov pred uporabo lokalnih kortikosteroidov. Mnogokrat je ravno to vzrok za neuspešno obvladovanje hudih poslabšanj atopijskega dermatitisa. Čedalje več bolnikov s kroničnimi kožnimi boleznimi, tudi bolniki z atopijskim dermatitisom, se zaradi nezaupanja v uradno medicino in nasprotojočih se informacij zateka k

dvomljivim alternativnim oblikam zdravljenja kot so: homeopatija, akupunktura, bioresonanca in še nekaterim drugim.

Konvencionalno zdravljenje atopijskega dermatitisa pomeni redno uporabo negovalnih mazil in kratkotrajni nanos lokalnih kortikosteroidov ob izbruhih bolezni. Zdravljenje obsežnih, trdovratnih oblik atopijskega dermatitisa, ko moramo zaradi hudega vnetja kože uporabiti potentnejše lokalne kortikosteroide ali celo sistemsko kortikosteroidno terapijo, ciklosporin, metotreksat ali fototerapijo mora ostati v domeni in pod rednim nadzorom dermatologa, bodisi hospitalno ali ambulatno (5).

Novosti v lokalnem zdravljenju atopijskega dermatitisa

Sodobna lokalna terapija atopijskega dermatitisa mora biti učinkovita in varna, omogočiti mora nadzor nad simptomi in znaki bolezni ob prvem pojavu le-teh in nadzor nad novimi poslabšanji bolezni (6). Pomembna je tudi varna uporaba lokalnih pripravkov na vseh prizadetih delih kože. Pred pričetkom zdravljenja bolnika mora zdravnik narediti oceno stopnje prizadetosti kože. Akutna poslabšanja zato v odvisnosti od stopnje in razširjenosti vnetja obvladujemo z lokalnimi kortikosteroidi, ki jih nanašamo na zelo vneto in zadebeljena žarišča.

Sodobne smernice so uvrstile v lokalno zdravljenje še lokalne imunomodularje (6). Bolniki jih nanašajo na začetne vnetne kožne spremembe dvakrat dnevno do popolnega izboljšanja, ko zdravljenje nadaljujemo z indiferentnimi negovalnimi mazili

Lokalni imunomodulatorji pimekrolimus in takrolimus so po več desetletjih prva protivnetna nekortikosteroidna pripravka, ki sta prinesla novo upanje bolnikom z atopijskim dermatitisom. Primarni mehanizem njihovega delovanja je inhibicija transkripcije vnetnih citokinov preko inhibicije kalcinevrina iz aktiviranih T celic in drugih vnetnih celic v koži bolnikov z atopijskim dermatitisom (7).

Klinične raziskave, v katere so bili vključeni, ne samo odrasli bolniki ampak tudi otroci, potrjujejo učinkovitost in varnost lokalnih imunomodulatorjev. Ne povzročata ne lokalnih niti sistemskih stranskih učinkov, kot jih imajo lokalni kortikosteroidi. (7-15). Inhibitorji kalcinevrina sčasoma pomembno zmanjšajo pogostnost bakterijskih okužb kože. Previdnost je potrebna le pri sončenju, saj vpliv na fotokarcinogenozo še ni dokončno raziskana.

Pimekrolimus

Pimekrolimus 1% krema je lipofilna substanca z visoko stopnjo permeabilnosti v kožo in majhno skozi kožo. S tem je močno poudarjena učinkovitost kreme na mestu, kjer se vnetje dogaja. Pomemben je podatek, da ima zelo nizko stopnjo afinitete do lokalnih bezgavk, zato je varno in učinkovito lokalno zdravilo zagonov atopijskega dermatitisa, tako za otroke kot odrasle. Številne klinične raziskave (14-16), tako tiste s kratkotrajno kot dolgotrajno uporabo pimekrolimusa so dokazale da hitro in učinkovito zmanjšuje srbenje, preprečuje širjenje bolezni in nove zagone bolezni. Bolniki so bistveno zmanjšali porabo lokalnih kortikostereodnih mazil. Zelo pomembna je varnost lokalne uporabe pimekrolimusa. Vsi v raziskava zdravljeni bolniki so imeli konstantno nizke vrednosti pimekrolimusa v serumu

(15), sistemske toksičnosti ali akumulacije niso dokazali, prav tako ne sistemske imunosupresije. Dolgotrajnejša uporaba je celo preprečevala ponovitve bolezni in zmanjšala število sekundarnih okužb kože. Lokalni stranski učinki so bili blagi in prehodni. 7,4% otrok in 10% odraslih je navajalo blago izražen pekoč občutek, ki je hitro izzvenel (16). Študije o učinkovitosti in varnosti so bile narejene tudi za otroke pod drugim letom starosti v daljšem časovnem obdobju in so tudi potrdile ne samo učinkovitost, ampak predvsem varnost pimekrolimusa tudi v tej starostni skupini (17,18).

Takrolimus

Takrolimus mazilo je dostopno v dveh koncentracijah (0,1% in 0,03%). Številne klinične raziskave so dokazale, da je varno in učinkovito zdravilo za srednje močno izraženo obliko atopijskega dermatitisa (8-11). Hitro zmanjša simptome in znake bolezni, pekoč občutek na mestu nanosa mazila hitro mine, pojavil se je pri 36% otrok in 47% odraslih bolnikov (8). Zaradi mastne podlage prodira globlje v kožo. Ima večjo afiniteto do področnih bezgavk, vendar so vrednosti učinkovine v serumu po lokalni aplikaciji nizke in s časom upadajo. Pri lokalni uporabi takrolimusa niso ugotovili ne sistemske toksičnosti niti akumulacije.

Sklepi

Bolnikom z atopijskim dermatitisom je ob postavitvi diagnoze nujno natančno razložiti možen potek bolezni ter vse dejavnike, ki lahko povzročajo poslabšanja. Priporočljiva so pisna navodila o osnovni negi, dietni prehrani ter izogibanju dražečim in alergogenim snovem.

Sodobno lokalno zdravljenje atopijskega dermatitisa z lokalnimi imunomodulatorji pomeni pomemben napredek pri obvladovanju akutnih simptomov in znakov bolezni. Enostavna uporaba dvakrat na dan ob prvih znakih vnetja hitro umiri srbenje in vnetje kože. Lokalni stranski učinki so blagi in prehodni, klinično pomembnih sistemskih stranskih učinkov ni. Uporabljamo jih lahko na občutljivih področjih kože, kot so obraz in intertriginozni deli, kjer smo se izogibali lokalnim kortikosteroidom. Pimekrolimus ima pomembno prednost, ker preprečuje širjenje in nove zagone bolezni.

Bolnike z zelo hudo, generalizirano obliko kožnega vnetja zdravimo individualno glede na bolnikovo starost in stopnjo kožnega vnetja. Odločitev o uporabi lokalnega, predvsem pa sistema kortikosteroida, oziroma druge vrste zdravljenja mora biti prepuščena strokovnjaku –dermatologu. Sodelovanje bolnika z osebnim zdravnikom, lečečim dermatologom ter v primerih, ko je dokazana senzibilizacija na alimentarne in inhalacijske alergene še z alergologom in dietetikom, je bistvena za dobro vodenje bolnika z atopijskim dermatitisom. Pomembno vlogo v timu ima zagotovo tudi farmacevt, ki bolniku izda v lekarni zdravila. Timski pristop k obravnavi bolnikov z atopijskim dermatitisom prispeva k boljšim uspehom zdravljenja in tako tudi k boljši kvaliteti življenja bolnikov.

Zdravljenje bolnikov z atopijskim dermatitisom bo še bolj uspešno takrat, ko bomo vsi sodelujoči pri obravnavi pravočasno in pravilno obveščeni o vseh strokovnih novostih. Bolnik bo dobil od vseh strokovnjakov, ki mu pomagajo blažiti njegove vsakodnevne težave enake in verodostojne informacije. Z enotnimi navodili bomo preprečili nepravilno ali celo nezadostno uporabo predpisanih lokalnih pripravkov.

Literatura:

1. Schultz Larsen F, Diepgem TL, Svensson A. The occurrence of atopic dermatitis in North Europe: an international questionnaire study. *J Am Acad Dermatol* 1996; 34: 760-4.
2. Wollenberg A, Bieber T. Atopic dermatitis: from the genes to skin lesions. *Allergy* 2000;55:205-13.
3. Avčin T. Atopijski dermatitis: Patogeneza, klinična slika in diagnostika. In. Kuhar M, Avčin J: Pediatrična alergologija. Zbornik predavanj. Ljubljana: Medicinska fakulteta 2002:69-75.
4. Piliš A, Stranski učinki kortikosteroidov za lokalno uporabo na koži in priporočila za varno uporabo. *Med Razgl* 2001;40:423-32.
5. Tofte SJ, Hanifan JM. Current management and therapy of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2001 ;44 (Suppl.1):S13-6.
6. Ellis C, Luger T, Abeck D et al. International consensus conference on atopic dermatitis II (ICCAD II): clinical update and current treatment strategies. *Br J Dermatol* 2003;148(Suppl 63):3-10.
7. Travers JB. Novel immunomodulators for topical skin disease therapy. *Expert Opin Invest Drug* 2000;9(3):529-42.
8. Cheer SM, Plosker GL. Tacrolimus ointment. A review of its therapeutic potential as a topical therapy in atopic dermatitis. *Am J Clin Dermatol* 2001;2(6):389-406.
9. Kang S, Lucky AW, Pariser D. et al. Long-term safety and efficacy of tacrolimus ointment for the treatment of atopic dermatitis in children. *J Am Acad Dermatol* 2001;44 (1):S58-64.
10. Carroll CL, Fleischer AB Jr, Links D. Tacrolimus ointment: the treatment of atopic dermatitis and other inflammatory cutaneous disease. *Expert Opin Pharmacother*. 2004;5:2127-37.
11. Reitamo S, Wollenberg A, Schopf E. et al. Safety and efficacy of 1-year of tacrolimus ointment monotherapy in adult with atopic dermatitis. *Arch Dermatol* 2000;136:999-1006.
12. Allen BR, Lakhanpaul M, Morris A. et al. Systemic exposure, tolerability, and efficacy of pimecrolimus cream 1% in atopic dermatitis. *Arch Dis Child*. 2003;88(11):969-73.
13. Bos JD. Non-steroid topical immunomodulators provide skin-selective limiting treatment in atopic dermatitis. *Eur J Dermatol* 2003;13(5):455-61.
14. Meurer M, Fartasch M, Albrecht G; et al. Long-term efficacy and safety of pimecrolimus cream 1% in adult with moderate atopic dermatitis. *Dermatology* 2004;208(4):365-72.
15. Billich A, Aschauer H, Aszodi A, Stuetz A. Percutaneous absorption of drugs used in atopic eczema: pimecrolimus permeates less through skin than corticosteroids and tacrolimus. *Int J Pharm*;2004;269(1):29-35.
16. Eichenfield LF, Lucky AW, Boguniewicz M, et al. Safety and efficacy of pimecrolimus cream 1% in the treatment of mild and moderate atopic dermatitis in children and adolescents. *J Am Acad Dermatol* 2002;46(4):495-504.
17. Papp KA et al. Long-term control of atopic dermatitis with pimecrolimus cream 1% in infants and young children: a 2-year cohort study. *J Am Acad Dermatol* 2005;52:240-6.
18. Paul C et al. Safety and tolerability of 1% pimecrolimus cream among infants: experience with 1133 patients treated up to 2 years. *Pediatrics* 2006;117:118-28.