

Pimekrolimus u lokalnom liječenju atopijskog dermatitisa

Saida Rezaković¹, Krešimir Kostović², Romana Čeović²

Pimekrolimus je topički (lokalni) inhibitor kalcineurina. Riječ je o makrolaktamu s imunosupresivnim svojstvima. Pimekrolimus je prvi izbor u lokalnom liječenju atopijskog dermatitisa na osjetljivim i tankim područjima kože lica (osobito na području vjeđa), vrata, spolovila, aksila i prepona, kao i za duže liječenje. Uz to se preporučuje kao drugi izbor kod bolesnika s blagim do umjereno teškim atopijskim dermatitisom koji ne podnose lokalne kortikosteroide ili kod izostanka djelovanja lokalnih kortikosteroda. Pravodobnom upotrebom pimekrolimusa mogu se spriječiti jače egzacerbacije bolesti kao i produljiti razdoblje remisije. Učinkovito smanjuje svrbež kao vodeći simptom atopijskog dermatitisa unutar 48 sati od početka liječenja. Pimekrolimus značajno poboljšava kakvoću života bolesnika i njihovih roditelja i smanjuje potrebu za primjenom kortikosteroida. Ima dobru podnošljivost i sigurnosni profil. Za razliku od kortikosteroida ne dovodi do atrofije kože i ne povećava učestalost nastanka kožnih infekcija. Najčešća neželjena pojava je prolazni osjećaj topline ili pečenja na mjestu primjene lijeka tijekom prvih nekoliko dana. Napokon, u oko 80% bolesnika s atopijskim dermatitisom indicirana je primjena pimekrolimusa, dok je kortikosteroide na lice i ostala osjetljiva područja dopušteno primjenjivati iznimno, i to najviše 3-4 dana.

Ključne riječi: pimekrolimus; dermatitis, atopijski; kalcineurin; dodatci, imunološki

ATOPIJSKI DERMATITIS

Atopijski dermatitis (AD) kronična je upalna bolest kože, uvjetovana nasljednom sklonošću, obilježena jakim svrbežom, tipičnom kliničkom slikom ovisnom o dobi. AD je često udružen s drugim atopijskim bolestima: alergijskom astmom, alergijskim rinitisom, alergijskim konjuktivitisom i alergijskim kolitisom (1, 2). Najčešća je kronična bolest kože u ranom djetinjstvu. Javlja se u različitom intenzitetu u 15-25% djece i 2-10% odraslih, a u razvijenim zemljama učestalost mu je u stalnom porastu posljednjih 30-tak godina (1, 3). Bolest značajno utječe na kakvoću svakodnevnog života bolesnika i njihovih obitelji: uspjeh u školi, učinak na poslu, san, samopouzdanje, socijalne i emotivne odnose (4). Etiopatogeneza je složena i rezultat je nasljedne sklonosti za nastanak bolesti, poremećaja stanične i humoralne imunosti, poremećaja epidermalne zaštitne funkcije, provocirajućih čimbenika iz okoliša i infektivnih uzročnika (1). Poremećaj kožne barijere (epidermalne zaštitne funkcije) dovodi do transepidermalnog gubitka vode i suhoće kože. Suha koža omogućuje prodor alergena, iritansa i patogenih mikroorganizama. Zbog toga može doći do komplikacija u vidu

bakterijskih (najčešće uzrokovanih stafilokokom i streptokokom), virusnih (herpes simplex virus-eczema herpeticatum Kaposi, bradavice, moluske) i gljivičnih infekcija kože te kontaktnog alergijskog dermatitisa (3).

Mogućnosti liječenja atopijskog dermatitisa i terapijske smjernice

Budući da je AD kronično-recidivirajuća bolest, nužan je složen, dugotrajan i dinamičan proces liječenja. Ciljevi liječenja su ublažiti znakove (dermatitis) i simptome (svrbež) bolesti, obnoviti kožnu barijeru, poboljšati kakvoću života te

¹ Poliklinika "Eskulap" - Poliklinika za internu medicinu, dermatologiju i venerologiju, neurologiju, psihijatriju, kirurgiju, ginekologiju, urologiju, otorinolaringologiju te fizikalnu medicinu, Haviđićeva 9, Zagreb

² Klinika za dermatovenerologiju, Klinički bolnički centar Zagreb i Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Šalata 4, Zagreb

Adresa za dopisivanje:

Dr. Saida Rezaković, Poliklinika "Eskulap" - Poliklinika za internu medicinu, dermatologiju i venerologiju, neurologiju, psihijatriju, kirurgiju, ginekologiju, urologiju, otorinolaringologiju te fizikalnu medicinu, Haviđićeva 9/11, 10020 Zagreb, e-mail: saida.rezakovic@gmail.com

Primljeno/Received: 18. 6. 2014., Prihvaćeno/Accepted: 21. 7. 2014.

sprječiti komplikacije. Pravodobna kontrola bolesti je važna, jer su rani nastanak i teža, nekontrolirana bolest rizični čimbenici za razvoj alergijske astme i alergijskog rinitisa (5). Liječenje se sastoji od općih mjera, njege kože, lokalnog protuupalnog liječenja, fototerapije i sustavnog immunosupresivnog liječenja (6, 7). Opće mjere sastoje se od izbjegavanja čimbenika koji su prepoznati kao mogući razlozi pogoršanja bolesti (nutritivni, inhalacijski alergeni, kemijski iritansi itd.). Njega kože uključuje primjenu neutralnih preparata (tzv. emolijensa) za zamašćivanje i vlaženje kože u obliku krema, masti ili emulzija. Primjenjuju se za održavanje remisije bolesti i kao potpora medikamentoznom liječenju, a radi obnove kožne barijere (8). Primjenjuju se preparati s dodatkom ureje, omega masnih kiselina, lipida, cinka i bakra itd. Što je stupanj suhoće kože veći, to navedene preparate valja češće primjenjivati, obično nekoliko puta na dan. Lokalno protuupalno liječenje čini temelj medikamentoznog liječenja AD-a. Primjenjuju se kortikosteroidi i topički (lokalni) inhibitori kalcineurina (1, 6, 7). Topički inhibitori kalcineurina su takrolimus (0,03% i 0,1%) i pimekrolimus (1%). Tradicionalno, lokalni protuupalni lijekovi su se primjenjivali samo na promijenjenu kožu do nestanka klinički vidljivih lezija. Danas se koncept liječenja mijenja u proaktivni pristup, gdje se protuupalni lijekovi pokušavaju primjenjivati u niskim dozama u kombinaciji s emolijensima na prethodno zahvaćena područja radi održavanja remisije bolesti (1). Posljednjih 50-tak godina lokalni kortikosteroidi su lijekovi prvog izbora („zlatni standard“) u liječenju egzacerbacija bolesti, tj. akutnih faza bolesti (1-3, 6, 7). No njihova dugotrajna primjena ograničena je zbog neželjenih učinaka, osobito u djece koja najčešće obolijevaju od AD-a. Naime, u djece i lokalni kortikosteroidi mogu izazvati sustavne nuspojave zbog većeg odnosa površine kože i tjelesne mase. Dugotrajna primjena kortikosteroida može dovesti do atrofije kože, strija, teleangiektazija, purpura, hiperpigmentacija i hipopigmentacija, nastanka kontaktne alergije. Primjena na licu može dovesti do akneiformne erupcije i perioralnog dermatitisa (9). Osobiti je problem primjena kortikosteroida na licu (osobito na vjeđama) te na vratu, genitalnoj regiji, području aksila i prepona. Na ovim područjima, zbog tanjeg epidermisa, sustavna je apsorpcija veća, kao i atrofogeni potencijal (6, 7, 9). Dokazano je da srednje potentni kortikosteroidi nakon primjene tijekom 3-4 tjedna u djece mogu izazvati supresiju hipotalamo-hipofizno-adrenalne osovine (9). Rizik nastanka neželjenih pojava ovisi o jačini kortikosteroida, duljini primjene, mjestu primjene i bolesnikovoj dobi. Nakon duže lokalne primjene kortikosteroida dolazi do tahiflaksije, a opisana je kao potreba da se niskopotentni kortikosteroidi zamijene jačim, zato što dotadašnja terapija više nije dovoljna za postizanje željenog učinka (9). Topički inhibitori kalcineurina, takrolimus i pimekrolimus, desetak posljednjih godina postali su alternativa kortikosteroidima u liječenju

AD-a. Riječ je o makrolaktamima s immunosupresivnim svojstvima. Imunosupresivni učinak postižu inhibirajući aktivaciju T limfocita i mastocita te sintezu i otpuštanje protuupalnih citokina (10, 11). Primjena ovih lijekova je indicirana kod bolesnika starijih od dvije godine koji ne reagiraju na lokalne kortikosteroide, kod kojih su oni kontraindicirani ili liječenje njima nije preporučljivo ili nije moguće. Osobito su pogodni za liječenje osjetljivih područja poput lica, vrata i genitalne regije (1, 2, 6, 7, 10). Za razliku od kortikosteroida, njihova primjena u području vjeđa ne nosi rizik za nastanak glaukoma ili katarakte (12). Sustavna apsorpcija topičkih inhibitora kalcineurina kroz kožu je minimalna zbog velike molekularne mase ovih lijekova (13). Najčešća neželjena pojava je prolazni osjećaj topline ili pečenja na mjestu primjene lijeka tijekom prvih nekoliko dana (2, 10, 11). Terapija UV svjetlom iz umjetnih izvora (fototerapija) primjenjuje se kod teških, difuznih oblika atopijskog dermatitisa, kod kojih isključivo lokalna terapija ne dovodi do zadovoljavajuće regresije bolesti. Najčešće se provodi uskospektralna UVB (311 nm) fototerapija ili kombinacija UVB/UVA zraka. Rjeđe se provodi PUVA terapija ili UVA-1 (340-400 nm). Fototerapija se provodi 3-5 puta na tjedan, a najčešće je potrebno 20-30 ekspozicija za postizanje remisije (6, 7, 14-16). U sustavnom immunosupresivnom liječenju najčešće se primjenjuju kortikosteroidi, i to samo kratkotrajno kod akutnog, generaliziranog oblika u dozi od 0,5-1 mg/kg na dan. Vrlo su učinkoviti, ali produžena primjena može dovesti do ozbiljnih nuspojava: smanjenog rasta, supresije hipotalamo-hipofizne osi, adrenokortikalne supresije, intolerancije glukoze, hipokalemije, hipertenzije, katarakte, glaukoma te rizika *rebound* fenomena (pogoršanje bolesti nakon naglog prekida uporabe kortikosteroida) nakon prestanka primjene (2, 6, 7, 17). Ciklosporin A, azatioprin, mikofenolat mofetil, metotreksat primjenjuju se iznimno rijetko kod najtežih oblika atopijskog dermatitisa, rezistentnih na svu drugu terapiju (6, 7, 17, 18). Prema važećim europskim smjernicama iz 2012. godine (*European Dermatology Forum, European Academy of Dermatology and Venereology, European Task Force on Atopic Dermatitis, European Federation of Allergy, European Society of Pediatric Dermatology i Global Allergy and Asthma European Network*) lokalni kortikosteroidi su protuupalni lijekovi prvog izbora za liječenje akutnih egzacerbacija bolesti. Nakon postizanja poboljšanja preporučuje se postupno smanjenje učestalosti primjene kortikosteroida te primjena onih niskopotentnih, kako bi se izbjegao *rebound* fenomen (6, 7). Lokalni inhibitori kalcineurina preporučuju se kao prvi izbor u lokalnom, protuupalnom liječenju AD-a na osjetljivim i tankim područjima kože lica (osobito na području vjeđa), vrata, spolovila, aksila i prepona, kao i za duže liječenje. Osim toga, ovi se lijekovi preporučuju kao drugi izbor kod bolesnika s blagim do umjereno teškim AD-om, koji ne podnose lokalne kortikosteroide ili kod izostanka djelovanja lokalnih kor-

tikosteroda (6, 7). Ovaj oblik terapije se općenito provodi kod bolesnika u dobi od dvije godine i starijih s blagim do umjerenim atopijskim dermatitisom.

Mehanizam djelovanja pimekrolimusa i djelotvornost lokalne terapije

Pimekrolimus je lipofilni protuupalni askomicinski derivat makrolaktama i selektivni inhibitor stvaranja i oslobađanja protuupalnih citokina iz stanice. Pimekrolimus se s visokim afinitetom veže na makrofilin-12 i inhibira kalcineurin fosfatazu ovisnu o kalciju (19). Posljedično, blokira sintezu i otpuštanje upalnih citokina u T-stanicama i mastocitima (11). Više kliničkih istraživanja pokazalo je da rano liječenje pimekrolimusom, pri prvoj pojavi svrbeža i crvenila, može spriječiti daljnje pogoršanje bolesti kao i produljiti razdoblje remisije (20-22). Klinička istraživanja su pokazala 50%-tno smanjenje srednjeg broja pogoršanja tijekom 6 mjeseci u djece liječene pimekrolimusom i 30%-tno smanjene broja pogoršanja u odraslih liječenih pimekrolimusom pri prvim znacima i simptomima bolesti, u odnosu na kontrolnu skupinu koja je primjenjivala neutralnu podlogu (djeca: 0,84 vs 1,68, odrasli: 0,97 vs 1,39). U oba istraživanja vremenski medijan do prvog pogoršanja bio je trostruko dulji kod bolesnika liječenih pimekrolimusom u odnosu na kontrolu (djeca: >190 vs 59 dana, odrasli: >190 vs 67 dana) (21, 22). Osim toga, pimekrolimus je smanjio potrebu za primjenom lokalnih kortikosteroida. Daljnja istraživanja su provedena radi utvrđivanja može li aktivna terapija održavanja protuupalnim lijekovima spriječiti recidive bolesti. Iako su istraživanja pokazala da terapija održavanja lokalnim kortikosteroidima može spriječiti učestalost egzacerbacija, ona nije preporučljiva zbog neželjenih pojava produljene terapije kortikosteroidima (23, 24). Pokazalo se da bi terapija održavanja pimekrolimusom mogla biti i sigurna i učinkovita u prevenciji nastanka recidiva bolesti. Kliničko ispitivanje provedeno na 268-ero djece i adolescenata pokazalo je da je terapija održavanja pimekrolimus kremom jedan put na dan podjednako učinkovita kao i održavanje pimekrolimus kremom dva put na dan, te da je samo u malog broja bolesnika došlo do recidiva bolesti (14,7% 1x na dan vs 9,9% 2x na dan) (24). Uz to su klinička ispitivanja u odraslih i djece s blagim do umjereno teškim AD-om dokazala da pimekrolimus smanjuje svrbež unutar 48 sati od početka liječenja (24). U istraživanju 198-ero odraslih bolesnika više od polovice ispitanika (56%) liječenih pimekrolimusom nije imalo ili je imalo samo blagi svrbež unutar 48 sati od početka liječenja, što je značajno više od ispitanika koji su primjenjivali neutralnu podlogu (34%). Značajna razlika između obje skupine održala se do kraja sedmodnevnog ispitivanja (25). Ovi podatci potvrđeni su rezultatima postmarketinških istraživanja na više od 10 000 bolesnika koji su pokazali značajno i brzo poboljšanje u simptomima AD-a u svakodnevnoj praksi (26, 27).

Poboljšanje kakvoće života

Istraživanja su pokazala da AD utječe na svakodnevne aktivnosti, uključujući školu, posao i socijalne kontakte, i da bolesnici s AD-om mogu biti anksiozni, depresivni i imati druge psihološke probleme te da mogu biti stigmatizirani zbog svoje bolesti (28). Više kratkotrajnih i dugotrajnih istraživanja pokazalo je da pimekrolimus značajno poboljšava kakvoću života bolesnika i njihovih roditelja u odnosu na kontrolnu skupinu liječenu neutralnom podlogom (26, 29, 30). Rezultati četveromjesečnog anketnog istraživanja na 3 200 bolesnika s AD-om pokazalo je kod 77% ispitanika liječenih pimekrolimusom poboljšanje u kakvoći života u odnosu na 42% ispitanika liječenih kortikosteroidima (31).

Liječenje osjetljivih područja kože

AD se često javlja na područjima osjetljive i tanke kože. To su područja lica, vjeđa, vrata, spolovila, prepona i aksila. Budući da ne dovode do atrofije kože, prema Europskim smjernicama i preporukama pimekrolimus i takrolimus su lijekovi prvog izbora u ovim područjima (6, 7, 32). Dodatna prednost pimekrolimusa u liječenju AD-a na području vjeđa, koje su zahvaćene u oko 80% slučajeva, u tome je da za razliku od kortikosteroida nema povećanog rizika za nastanak glaukoma ili katarakte (12). Više randomiziranih kliničkih ispitivanja, kao i postmarketinških istraživanja koja su uključivala više od 3 500 djece i odraslih pokazala su da je pimekrolimus vrlo učinkovit u liječenju AD-a na području lica (12, 27, 33). U kliničkom istraživanju odraslih bolesnika s AD-om, u trajanju od 6 tjedana, značajno veći postotak onih liječenih pimekrolimusom bio je bez promjena, ili gotovo bez promjena na licu ili vjeđama, u odnosu na bolesnike liječene neutralnim pripravkom (lice: 47% vs 16%, vjeđe: 45 vs 19%) (27). Slično i nakon šest tjedana liječenja djece s AD-om, značajno veći postotak bolesnika liječenih pimekrolimusom je bio bez promjena, ili gotovo bez promjena na licu, u odnosu na kontrolnu skupinu (74,5% vs 51%) (33). Rezultati usporednog istraživanja 1% pimekrolimus kreme i 0,03% takrolimus masti u pedijatrijskih bolesnika s umjereno teškim AD-om, pokazali su da bi pimekrolimus mogao biti učinkovitiji u liječenju promjena na licu i vratu. Istraživanje je pokazalo 54%-tno smanjenje zahvaćenosti područja glave i vrata kod bolesnika liječenih pimekrolimusom u odnosu na 35%-tno smanjenje istog područja kod onih liječenih takrolimusom, iako razlika nije bila statistički značajna (34).

Podnošljivost i sigurnost primjene

Najčešće neželjene pojave su reakcije na mjestu primjene lijeka u vidu osjećaja topline ili pečenja koji obično počinje pet minuta nakon aplikacije lijeka i traje do jedan sat. In-

tenzitet i trajanje osjećaja topline ili pečenja nestaje unutar tjedan dana od početka primjene. Rjeđe se javlja svrbež, eritem, ljuštenje, edem (10, 11, 32). Za razliku od kortikosteroida koji mogu uzrokovati nastanak atrofije kože, pimekrolimus ima selektivniji mehanizam djelovanja te ne dovodi do atrofije kože (19). Naime, on ne djeluje na fibroblaste i ne smanjuje sintezu kolagena (19, 35). Atrofogeni potencijal pimekrolimusa provjeren je u usporedbi sa srednje potentnim i vrlo potentnim lokalnim kortikosteroidima (0,1% betametazon-17-valerat krema, 0,1% triamcinolonacetamid krema) i neutralnom podlogom u šesnaest zdravih dobrovoljaca liječenih 4 tjedna. Oba lokalna kortikosteroida izazvala su značajno smanjenje debljine kože mjereno ehografijom, u usporedbi s pimekrolimusom i neutralnom podlogom koji nisu izazvali smanjenje debljine kože (36). Randomizirano 6-tjedno kliničko ispitivanje pokazalo je da pimekrolimus može obnoviti stanje epidermis zbog primjene kortikosteroida u bolesnika s AD-om u značajno većem postotku nego neutralna podloga (46,5% vs 17,6%) (12). Kliničko ispitivanje u trajanju od tri tjedna pokazalo je obnovu epidermalne barijere u bolesnika s AD-om liječenih pimekrolimusom, ali ne i kod onih liječenih betametazon-17 valeratom (37). Bolesnici s AD-om su skloniji nastanku bakterijskih, virusnih i gljivičnih infekcija kože u odnosu na opću populaciju. Lokalni kortikosteroidi, zbog svojeg jakog protuupalnog djelovanja, mogu povećati osjetljivost na infekcije. Naime, oni suprimiraju funkciju Langerhansovih stanica i smanjuju ekspresiju antimikrobnih peptida (38, 39). Nasuprot tome, pimekrolimus ne utječe na funkciju Langerhansovih stanica i može pojačati ekspresiju antimikrobnih proteina u keratinocitima (38, 39). Klinička istraživanja su pokazala da primjena pimekrolimusa u bolesnika s AD-om ne povećava rizik nastanka kožnih infekcija (32). U kliničkom istraživanju 658-ero odraslih bolesnika u jednogodišnjem trajanju ispitanici liječeni pimekrolimusom imali su dvostruko manje kožnih infekcija od onih liječenih kortikosteroidima (15,4 vs 29,7) (27). Zbog veće molekularne mase i lipofilnosti, topički (lokalni) inhibitori kalcineurina penetriraju slabije kroz kožu od kortikosteroida (10, 13, 19, 32). Farmakokinetička istraživanja pokazala su minimalnu sustavnu apsorpciju pimekrolimusa, neovisno o proširenosti bolesti i bolesnikovoj dobi (13, 40, 41). Nema odgovarajućih podataka o primjeni pimekrolimusa u trudnica ni u dojilja. Najčešći aspekt sigurnosti primjene odnosi se na pitanje o tome povećava li lokalna upotreba lokalnih inhibitora kalcineurina rizik nastanka limfoma ili karcinoma kože. U siječnju 2006. godine FDA (engl. *Food and Drug Administration*) je objavio upozorenje o mogućoj povezanosti ovih malignih bolesti i upotrebe lokalnih inhibitora kalcineurina, što je dovelo do značajnog smanjenja primjene ovih lijekova (42). Otad su provedena brojna epidemiološka, klinička i postmarketinška istraživanja koja nisu pokazala povećanu

učestalost malignih tumora kod lokalne terapije pimekrolimusom (6, 7, 11, 35). Štoviše, nedavno istraživanje je upozorilo na manju učestalost limfoma u bolesnika koji su liječeni pimekrolimusom u odnosu na opću populaciju (11). Potrebno je uzeti u obzir i to kako se procjena rizika povezanosti primjene lokalnih inhibitora kalcineurina i mogućeg razvoja karcinoma i limfoma temeljila na rezultatima predkliničkih istraživanja koja su uključivala sustavno izlaganje inhibitorima kalcineurina (43). Uz to u ovim istraživanjima postoji nedosljednost podataka o ukupnom vremenskom trajanju primjene lokalnih inhibitora kalcineurina, a učinjene su i proceduralne pogreške pri prijavljivanju nuspojava lijeka (43, 44). Ostaje otvoreno i pitanje o prisutnosti drugih bolesti u bolesnika uključenih u istraživanja, u kojih je maligna bolest (limfom kože) bila neprepoznata ili pogrešno dijagnosticirana kao atopijski dermatitis, pa se samim tim ne može povezati s uporabom lokalnih inhibitora kalcineurina (43, 44). Popratne pojave pimekrolimusa su blage i prolazne te ograničene na mjesto primjene (osjećaj topline i pečenja). Ne dovodi do atrofije kože, a sustavna apsorpcija mu je zanemariva. Takva podnošljivost i sigurnost primjene pozitivno utječe na suradljivost bolesnika i njihovih roditelja u liječenju. Naime, kortikofobija (strah od upotrebe kortikosteroida) vrlo je raširena i negativno utječe na pridržavanje propisane kortikosteroidne terapije (45). Za razliku od primjene kortikosteroida, koji dodatno povećavaju rizik nastanka virusnih, bakterijskih i gljivičnih infekcija u bolesnika s AD-om, primjena pimekrolimusa ne povećava učestalost nastanka kožnih infekcija. Time se smanjuje upotreba lokalnih i sustavnih antimikrobnih lijekova i nastanka rezistentnih sojeva bakterija, te trajanje liječenja i pogoršanja bolesti. Nije dokazan ni fotokarcinogeni potencijal pimekrolimusa (46). Ipak, tijekom liječenja pimekrolimusom treba izbjegavati pretjerano izlaganje ultraljubičastom svjetlu, uključujući svjetlo solarija ili terapiju poput PUVA ili UVB, te preporučiti primjenu krema sa zaštitnim UV faktorima (6, 7). Zaključno, trenutno nema znanstvenih dokaza koji bi upućivali na uzročnu povezanost lokalne uporabe inhibitora kalcineurina i nastanka limfoma i/ili karcinoma kože.

ZAKLJUČAK

Kortikosteroidi su najčešće lijekovi prvog izbora u liječenju egzacerbacija bolesti atopijskog dermatitisa. Ipak, njihova dugotrajna primjena je ograničena zbog neželjenih učinaka, osobito u djece koja najčešće obolijevaju od atopijskog dermatitisa. Prema važećim europskim smjernicama lokalni inhibitori kalcineurina preporučuju se kao prvi izbor u lokalnom, protuupalnom liječenju atopijskog dermatitisa na osjetljivim i tankim područjima kože lica (osobito na području vjeđa), vrata, spolovila, aksila i prepona, kao i drugi izbor u liječenju bolesnika s blagim do umjereno teškim atopijskim

dermatitisom koji ne podnose lokalne kortikosteroide ili kod izostanka njihovog djelovanja. Provođenjem ovakvog oblika lokalnog liječenja postiže se bolja kontrola bolesti, povećanje kakvoće života bolesnika i njihovih obitelji, kao i smanjenje broja težih pogoršanja u onih bolesnika koji ne reagiraju na liječenje lokalnim kortikosteroidima. Također se smanjuje potreba za produljenom upotrebom lokalnih kortikosteroida te učestalost i težina neželjenih pojava takve terapije.

Kratice:

AD – atopijski dermatitis

FDA – Food and Drug Administration

NOVČANA POTPORA/FUNDING

Nema/None

ETIČKO ODOBRENJE/ETHICAL APPROVAL

Nije potrebno/None

DOPRINOSI AUTORA/DECLARATION OF AUTHORSHIP

Svi autori jednako su doprinijeli izradi rada/*All authors have equally contributed to a manuscript writing.*

SUKOB INTERESA/CONFLICT OF INTEREST

Autori su popunili *the Unified Competing Interest form* na www.icmje.org/coi_disclosure.pdf (dostupno na zahtjev) obrazac i izjavljuju: nemaju potporu niti jedne organizacije za objavljeni rad; nemaju financijsku potporu niti jedne organizacije koja bi mogla imati interes za objavu ovog rada u posljednje 3 godine; nemaju drugih veza ili aktivnosti koje bi mogle utjecati na objavljeni rad./*All authors have completed the Unified Competing Interest form at www.icmje.org/coi_disclosure.pdf (available on request from the corresponding author) and declare: no support from any organization for the submitted work; no financial relationships with any organizations that might have an interest in the submitted work in the previous 3 years; no other relationships or activities that could appear to have influenced the submitted work.*

LITERATURA

- Wolter S, Price HN. Atopic dermatitis. *Pediatr Clin North Am.* 2014;61:241-60. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pcl.2013.11.002>
- Darsow U, Wollenberg A, Simon D, et al. ETFAD/EADV eczema task force 2009 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2010;24:317-28. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1468-3083.2009.03415.x>
- Bieber T. Atopic dermatitis. *N Engl J Med.* 2008;358:1483-94. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMra074081>
- McKenna SP, Doward LC. Quality of life of children with atopic dermatitis and their families. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2008;8:228-31. <http://dx.doi.org/10.1097/ACI.0b013e32822ffd6cc>
- Spergel JM. Epidemiology of atopic dermatitis and atopic march in children. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2010;30:269-80. <http://dx.doi.org/10.1016/j.iac.2010.06.003>
- Ring J, Alomar A, Bieber T, et al. Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) part I. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2012;26:45-60.
- Ring J, Alomar A, Bieber T, et al. Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) part II. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2012;26:76-93.
- Cork MJ, Danby S. Skin barrier breakdown: a renaissance in emollient therapy. *Br J Nurs.* 2009;18:872-7. <http://dx.doi.org/10.12968/bjon.2009.18.14.43356>
- Hengge UR, Ruzicka T, Schwartz RA, et al. Adverse effects of topical glucocorticosteroids. *J Am Acad Dermatol.* 2006;54:1-15. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2005.01.010>
- Gutfreund K, Bienias W, Szewczyk A, Kaszuba A. Topical calcineurin inhibitors in dermatology. Part I: Properties, method and effectiveness of drug use. *Postepy Dermatol Alergol.* 2013;30:165-9. <http://dx.doi.org/10.5114/pdia.2013.35619>
- Carr WW. Topical calcineurin inhibitors for atopic dermatitis: review and treatment recommendations. *Paediatr Drugs.* 2013;15:303-10. <http://dx.doi.org/10.1007/s40272-013-0013-9>
- Murrell DF, Calvieri S, Ortonne JP, et al. A randomized controlled trial of pimecrolimus cream 1% in adolescents and adults with head and neck atopic dermatitis and intolerant of, or dependent on, topical corticosteroids. *Br J Dermatol.* 2007;57:954-9. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2133.2007.08192.x>
- Billich A, Aschauer H, Aszódi A, Stuetz A. Percutaneous absorption of drugs used in atopic eczema: pimecrolimus permeates less through skin than corticosteroids and tacrolimus. *Int J Pharm.* 2004;269:29-35. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpharm.2003.07.013>
- Gambichler T, Othlinghaus N, Tomi NS, et al. Medium-dose ultraviolet (UV) A1 vs. narrowband UVB phototherapy in atopic eczema: a randomized crossover study. *Br J Dermatol.* 2009;60:652-8. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2133.2008.08984.x>
- Majoie IM, Oldhoff JM, van Weelden H, et al. Narrowband ultraviolet B and medium-dose ultraviolet A1 are equally effective in the treatment of moderate to severe atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol.* 2009;60:77-84. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2008.08.048>
- Čeović R, Pašić A, Lipozenčić J, Kostović K, Murat Sušić S, Skerlev M, Husar K. Phototherapy in the management of childhood dermatoses. *Paediatr Croat.* 2008;52:99-103.
- Schmitt J, Schäkkel K, Fölster-Holst R, et al. Prednisolone vs. ciclosporin for severe adult eczema. An investigator-initiated double-blind placebo-controlled multicentre trial. *Br J Dermatol.* 2010;62:661-8. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2133.2009.09561.x>
- Lyakhovitsky A, Barzilai A, Heyman R, et al. Low-dose methotrexate treatment for moderate-to-severe atopic dermatitis in adults. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2010;24:43-9. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1468-3083.2009.03351.x>
- Kostovic K, Pasic A. New treatment modalities for vitiligo: focus on topical immunomodulators. *Drugs.* 2005;65:447-59. <http://dx.doi.org/10.2165/00003495-200565040-00002>
- Wahn U, Bos JD, Goodfield M, et al. Efficacy and safety of pimecrolimus cream in the long-term management of atopic dermatitis in children. *Pediatrics.* 2002;110:e2. <http://dx.doi.org/10.1542/peds.110.1.e2>
- Sigurgeirsson B, Ho V, Ferrandiz C, et al. Effectiveness and safety of a prevention-of-flare-progression strategy with pimecrolimus cream 1% in the management of paediatric atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2008;22:1290-301. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1468-3083.2008.02785.x>
- Gollnick H, Kaufmann R, Stough D, et al. Pimecrolimus cream 1% in the long-term management of adult atopic dermatitis: prevention of flare progression. A randomized controlled trial. *Br J Dermatol.* 2008;158:1083-93. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2133.2008.08484.x>
- Berth-Jones J, Damstra RJ, Golsch S, et al. Twice weekly fluticasone propionate added to emollient maintenance treatment to reduce risk of relapse in atopic dermatitis: randomised, double blind, parallel group study. *BMJ.* 2003;326:1367. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.326.7403.1367>
- Glazenburg EJ, Wolkerstorfer A, Gerretsen AL, Mulder PG, Oranje AP. Efficacy and safety of fluticasone propionate 0.005% ointment in the long-term maintenance treatment of children with atopic dermatitis: differences between boys and girls? *Pediatr Allergy Immunol.* 2009;20:59-66. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1399-3038.2008.00735.x>

25. Kaufmann R, Bieber T, Helgesen AL, et al. Onset of pruritus relief with pimecrolimus cream 1% in adult patients with atopic dermatitis: a randomized trial. *Allergy*. 2006;61:375-81. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1398-9995.2005.00977.x>
26. Sunderkötter C, Weiss JM, Bextermöller R, Löffler H, Schneider D. Post-marketing surveillance on treatment of 5,665 patients with atopic dermatitis using the calcineurin inhibitor pimecrolimus: positive effects on major symptoms of atopic dermatitis and on quality of life. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2006;4:301-6. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1610-0387.2006.05932.x>
27. Luger TA, Gollnick H, Schwennesen T, et al. Safety and efficacy of pimecrolimus cream 1% in the daily practice: results of a patient self-observation study in patients with atopic dermatitis. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2007;5:908-14. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1610-0387.2007.06510.x>
28. Lewis-Jones S. Quality of life and childhood atopic dermatitis: the misery of living with childhood eczema. *Int J Clin Pract*. 2006;60:984-92. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1742-1241.2006.01047.x>
29. Staab D, Kaufmann R, Bräutigam M, et al. Treatment of infants with atopic eczema with pimecrolimus cream 1% improves parents' quality of life: a multicenter, randomized trial. *Pediatr Allergy Immunol*. 2005;16:527-33. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1399-3038.2005.00306.x>
30. Whalley D, Huels J, McKenna SP, et al. The benefit of pimecrolimus (Elidel, SDZ ASM 981) on parents' quality of life in the treatment of pediatric atopic dermatitis. *Pediatrics*. 2002;110:1133-6. <http://dx.doi.org/10.1542/peds.110.6.1133>
31. Gollnick H, Luger T, Freytag S, Bräutigam M, STABIEL study group. StabiEL: stabilization of skin condition with Elidel—a patients' satisfaction observational study addressing the treatment, with pimecrolimus cream, of atopic dermatitis pretreated with topical corticosteroid. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2008;22:1319-25. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1468-3083.2008.02807.x>
32. Luger T, De Raeve L, Gelmetti C, et al. Recommendations for pimecrolimus 1% cream in the treatment of mild-to-moderate atopic dermatitis: from medical needs to a new treatment algorithm. *Eur J Dermatol*. 2013;23:758-66.
33. Zuberbier T, Bräutigam M. Long-term management of facial atopic eczema with pimecrolimus cream 1% in paediatric patients with mild to moderate disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2008;22:718-21. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1468-3083.2008.02586.x>
34. Kempers S, Boguniewicz M, Carter E, et al. A randomized investigator-blinded study comparing pimecrolimus cream 1% with tacrolimus ointment 0.03% in the treatment of pediatric patients with moderate atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2004;51:515-25. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2004.01.051>
35. Grassberger M, Steinhoff M, Schneider D, Luger TA. Pimecrolimus – an anti-inflammatory drug targeting the skin. *Exp Dermatol*. 2004;13:721-30. <http://dx.doi.org/10.1111/j.0906-6705.2004.00269.x>
36. Queille-Roussel C, Paul C, Duteil L, et al. The new topical ascomycin derivative SDZ ASM 981 does not induce skin atrophy when applied to normal skin for 4 weeks: a randomized, double-blind controlled study. *Br J Dermatol*. 2001;144:507-13. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2133.2001.04076.x>
37. Jensen JM, Pfeiffer S, Witt M, et al. Different effects of pimecrolimus and betamethasone on the skin barrier in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124:R19-28. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2009.07.015>
38. Hoetzenecker W, Meingassner JG, Ecker R, Stingl G, Stuetz A, Elbe-Bürger A. Corticosteroids but not pimecrolimus affect viability, maturation and immune function of murine epidermal Langerhans cells. *J Invest Dermatol*. 2004;122:673-84. <http://dx.doi.org/10.1111/j.0022-202X.2004.22324.x>
39. Jensen JM, Ahrens K, Meingassner J, et al. Differential suppression of epidermal antimicrobial protein expression in atopic dermatitis and in EFAD mice by pimecrolimus compared to corticosteroids. *Exp Dermatol*. 2011;20:783-8. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0625.2011.01322.x>
40. Lakhanpaul M, Davies T, Allen BR, Schneider D. Low systemic exposure in infants with atopic dermatitis in a 1-year pharmacokinetic study with pimecrolimus cream 1%*. *Exp Dermatol*. 2006;15:138-41. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0625.2006.00398.x>
41. Allen BR, Lakhanpaul M, Morris A, et al. Systemic exposure, tolerability, and efficacy of pimecrolimus cream 1% in atopic dermatitis patients. *Arch Dis Child*. 2003;88:969-73. <http://dx.doi.org/10.1136/adc.88.11.969>
42. Berger TG, Duvic M, Van Voorhees AS, VanBeek MJ, Frieden IJ. The use of topical calcineurin inhibitors in dermatology: safety concerns. Report of the American Academy of Dermatology Association Task Force. *J Am Acad Dermatol*. 2006;54:818-23. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2006.01.054>
43. US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Elidel NDA 21-302 pharmacology review. 2001 Nov 6. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2001/21-302_Elidel.cfm
44. Gibbons RD, Amatya AK, Brown CH, et al. Post-approval drug safety surveillance. *Annu Rev Public Health*. 2010;31:419-37. <http://dx.doi.org/10.1146/annurev.publhealth.012809.103649>
45. Aubert-Wastiaux H, Moret L, Le Rhun A, et al. Topical corticosteroid phobia in atopic dermatitis: a study of its nature, origins and frequency. *Br J Dermatol*. 2011;165:808-14. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2133.2011.10449.x>
46. Ring J, Barker J, Behrendt H, et al. Review of the potential photocarcinogenicity of topical calcineurin inhibitors. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2005;19:663-71. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1468-3083.2005.01315.x>

SUMMARY

Pimecrolimus as local therapy for atopic dermatitis

Saida Rezaković, Krešimir Kostović, Romana Čeović

Pimecrolimus is a topical calcineurin inhibitor. It is a macrolactam derivative with immunosuppressive properties. Pimecrolimus is first line therapy in the treatment of sensitive skin areas such as the face (eyelid area), neck, genital region, axillary and inguinal region, as well as in cases that require continuous therapy. Furthermore, it is recommended as second line therapy in patients with mild-to-moderate atopic dermatitis that either do not tolerate treatment with topical corticosteroids or have low therapeutic response. Early and timely treatment with pimecrolimus decreases the progression to disease flares and extends the remission period. It effectively and rapidly improves pruritus, an essential symptom of atopic dermatitis, within 48 hours of treatment initiation. In addition, pimecrolimus significantly enhances the quality of life of both patients and their parents. An additional benefit of pimecrolimus is its substantial steroid sparing effect, as well as the good safety profile and patient tolerability. In contrast to topical corticosteroids, it does not induce skin atrophy or epidermal barrier dysfunction, and is not associated with an increased risk of skin infection. The most common side effect is transient warmth or a burning sensation at the application site during the first few days of treatment. Finally, the use of topical immunomodulators is recommended in 80% of atopic dermatitis patients, whereas the use of topical corticosteroids on sensitive skin areas is recommended exceptionally and limited to 3-4 days.

Keywords: pimecrolimus; dermatitis, atopic; calcineurin; adjuvants, immunologic