

Atopický ekzém a pimecrolimus

MUDr. Lucie Růžicková Jarešová

Ambulance všeobecné a estetické dermatologie, Nemocnice Na Homolce, Praha
Dermatovenerologické oddělení, FN Motol, Praha

Atopický ekzém je svědivé zánětlivé chronické kožní onemocnění. První projevy mohou vzniknout v kterémkoliv věku, všeobecně se u 2/3 pacientů vyskytnou do 2 let života. Etiopatogeneze AD je multifaktoriální s abnormitami lokálně kožními, neurohumorálními a imunologickými. Spotřeba kortikosteroidů je stále vysoká. Imunomodulátory jsou léky, které snižují spotřebu hormonálních přípravků. Elidel je řazen mezi lék první volby při výskytu tohoto onemocnění na citlivých místech kůže. Na základě 5leté studie Petite 2004–2010, kdy počátek studie zahrnoval kojence ve věku 3–12 měsíců, nebyl prokázán negativní vliv na vývoj imunitního systému nebo rychlost růstu.

Klíčová slova: atopický ekzém, imunomodulátory, kortikosteroidy, Elidel, Petite studie.

Atopic eczema and pimecrolimus

Atopic eczema is a pruritic chronic skin condition. The initial manifestations can occur at any age; however, in general, they occur in two thirds of patients by two years of age. The aetiopathogenesis of atopic eczema is multifactorial with local cutaneous, neurohumoral, and immunological abnormalities. The consumption of corticosteroids still remains high. Immunomodulators are drugs that reduce the consumption of hormonal products. Elidel is among the first-choice drugs when the condition occurs on sensitive sites of the skin. According to the 5-year Petite study 2004–2010, in which infants aged 3 to 12 months were included at study baseline, no negative effect was shown on the development of the immune system or the growth rate.

Key words: atopic eczema, immunomodulators, corticosteroids, Elidel, Petite study.

Dermatol. praxi 2013; 7(4): 156–158

Atopický ekzém (AD) je silně svědivé zánětlivé chronické kožní onemocnění. První projevy mohou vzniknout v kterémkoliv věku, ale všeobecně se u 2/3 pacientů vyskytnou do 2 let věku života. Etiopatogeneze AD je multifaktoriální s abnormitami lokálně kožními, neurohumorálními a imunologickými. Abnormity lokálně kožní vznikají vzhledem k vrozenému enzymatickému defektu, který vede ke změně podílu ceramidů v kůži. Následkem je porucha kožní bariéry nedostatečnou hydratací kožního povrchu. Formy atopické dermatitidy jsou tři: 1. kojenecká (do 2 let věku dítěte), 2. dětská (2–12 let), 3. adolescentní a dospělá (od 12 let). Subjektivním projevem je svědění kůže o různé intenzitě. Klinicky se atopický ekzém projevuje suchou, drsnou kůží, zčervenáním nejčastěji v oblasti tváří, čela, projevy mohou být kdekoliv na trupu i končetinách. Později se začínají ložiska objevovat v typické lokalizaci, v oblasti flexorových ploch končetin. V období dospívání mohou projevy vymizet nebo být lokalizovány na určité partii, např. na prstech, na krku, za ušima.

Léčba atopického ekzému je především lokální, celkově podáváme nejčastěji antihistaminika. Primární je svědění kůže a projevy vznikají následkem škrábání. Dobře zvolený lék tiší svědění, promašťuje kůži a zmírňuje zánět. Záleží na klinickém stadiu kožního onemocnění a výběru účinných látek. Promašťování kůže je základem správné terapie. Používání topických kortikosteroidů (TCS) je bezpečné, pokud jsou dodržována pravidla jejich

aplikace. Působí protisvědivě a mají protizánětlivé účinky. Zklidňují projevy ekzému. Léčba by měla být nasazena včas a intervalová. Celkově se užívají nejčastěji antihistaminika. Spotřeba kortikosteroidů je stále vysoká.

Imunomodulátory jsou léky, které snižují spotřebu hormonálních přípravků. Pimecrolimus (PIM) je řazen mezi lék první volby při výskytu tohoto onemocnění na citlivých místech kůže, u mírné a středně těžké formy AD. Elidel krém obsahuje 1% pimecrolimu, jedná se o nesteroidní topický inhibitor kalcineurinu. Používá se 2x denně na postižená místa AD, je indikován od 2 let věku dítěte. Krátkodobá léčba se ukončí, pokud léze zcela vymizela. K udržovací terapii se používá při časté exacerbaci projevů, t.j. 4x ročně nebo více.

Bezpečnost pimecrolimu (PIM) u atopické dermatitidy byla potvrzena v nejdelší a největší pětileté studii PETITE srovnávající léčbu pimecrolimem a topickými kortikosteroidy nízké či střední potence. Probíhala mezi lety 2004–2010. Do mezinárodní randomizované studie bylo zahrnuto 2418 kojenců, 1 205 dětí aplikovalo PIM, 1 213 nízkopotentní (hydrocortizone acetate) nebo středně potentní (fluticasone propionate) TCS. Podmínkou zařazení do studie byl věk 3–12 měsíců, mírná nebo středně závažná forma AD, písemný informovaný souhlas rodičů, AD postižující $\geq 5\%$ celkové plochy těla (TBSA). Průměrný věk dětí při vstupu do studie byl 7 měsíců. 53 % dětí mělo středně těžkou formu AD, ostatní mírnou (hodnoceno pomocí Investigator's Global

Assessment (IGA)). Primárním cílem bylo porovnání bezpečnosti a efektivity léčby. Zařazení pacienti byli náhodně rozděleni do skupiny léčené denním podáváním PIM ($n = 1\,205$) či skupiny užívající lokální kortikosteroidy ($n = 1\,213$). Pimecrolimus byl podáván lokálně při prvních známkách vzplanutí AD. Pokud nedošlo při podávání PIM k uspokojivé kontrole svědění, zčervenání a/nebo zhrubnutí dle hodnocení rodičů, došlo ke změně léčby na topický kortikosteroid nízké potence. Pokud ani tento neměl efekt, pak byl aplikován kortikosteroid střední potence. Pacient byl vyřazen ze studie, pokud lokální terapie byla bez efektu a zhoršení kožních projevů vedlo k zahájení celkové terapie. Jako úspěch léčby bylo vyhodnoceno dosažení skóre 0 nebo 1 dle Investigator's Global Assessment (IGA). Podíl úspěšné terapie narůstal během 5 let a dosáhl 90 % v obou skupinách, u faciální AD pak až 95 %. Průměrné procentuální postižení kůže při vstupu do studie bylo 17 %, u pětiny dětí bylo postižení větší než 30 %. Již ve 3. týdnu léčby došlo k poklesu rozsahu postižení pod 5 %, a to v obou studijních skupinách. V týdnu 78 studie pak došlo k poklesu rozsahu postižení na průměrně 0 % a toto zůstalo stabilní po celou dobu trvání studie. Ve skupině léčené PIM dokončilo 5letou studii 70 % dětí oproti 72 % ve skupině léčené topickými kortikosteroidy.

Pokud šlo o výskyt nežádoucích příhod, pak byly srovnatelné u obou skupin – 0,6 % pro pimecrolimus a 1,1 % pro topické kortikosteroidy.

Závažnými nežádoucími příhodami byly zejména infekce.

Dosavadní výsledky studie ukazují na bezpečnost a efektivitu 1% krému s pimecrolimem v léčbě AD u dětí mladších 12 měsíců. Pimecrolimus může být vzhledem k absenci vedlejších účinků typických pro topické kortikosteroidy lékem volby pro dlouhodobé zvládnání AD.

Obličej (graf 1)

Pacienti úspěšně léčeni (%) IGA = 0 nebo 1

- **>60 %** pacientů se zvládnutou AD po **3 týdnech léčby**
- **>95 %** pacientů se zvládnutou AD po **5 letech léčby**

Všechny tělesné partie (graf 2)

Pacienti úspěšně léčeni (%) IGA = 0 nebo 1 (IGA – Investigator global assessment – celkové hodnocení lékařem (0–5))

- **>50 %** pacientů se zvládnutou AD po **3 týdnech léčby**
- **>85 %** pacientů se zvládnutou AD po **5 letech léčby**

Účinnost viditelná pacientem (graf 3)

Median postižené kůže (% TBSA). Po **3 týdnech** aplikace pimecrolimu bylo **méně než 5 %** celkové plochy těla (TBSA) postiženo AD

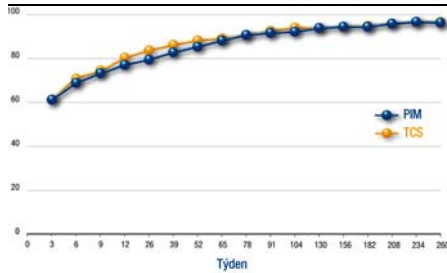
Výrazný, kortikoidy – šetřící efekt léčby (graf 4)

Medián počtu dní na TCS

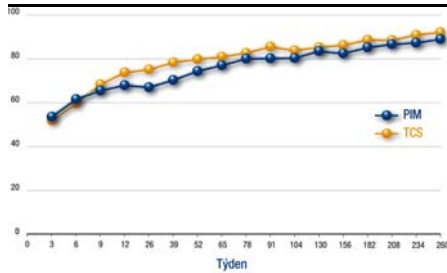
- **36 %** pacientů ve skupině s PIM nepotřebovalo v průběhu 5 let sledování žádné TCS*

Topické kalcineurinové inhibitory (TCI), komerčně dostupné od roku 2000–2001, jsou topickými léky schválenými pro léčbu chronické atopické dermatitidy (AD). V lednu 2006 upozornil Americký úřad pro kontrolu potravin

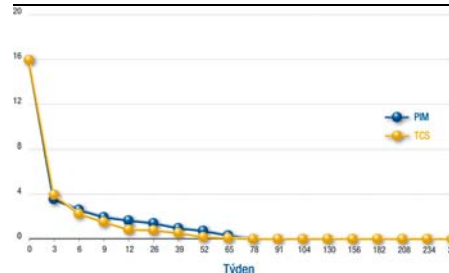
Graf 1.



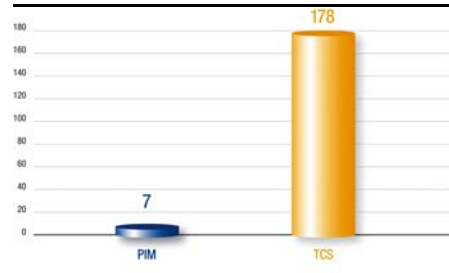
Graf 2.



Graf 3.



Graf 4.



a léčiv (FDA) na teoretické riziko vzniku malignity (včetně lymfomu) v souvislosti s užíváním TCI. V průběhu let neprokázaly analýzy epidemiologických a klinických dat příčinnou souvislost mezi používáním TCI a rizikem vzniku malignity nebo lymfomu, a to zejména pro krém s pimecrolimem. Elidel krém 1% podle nejnovějších retrospektivních studií není asociován se zvýšeným výskytem lymfomů ani nemelanomových kožních nádorů (NMSC) u pacientů s AD, tabulka 1.

Na základě 5leté PETITE studie nebyl prokázán negativní vliv na vývoj imunitního systému nebo rychlost růstu. Údaje ze studie Petite zaměřené na bezpečnost jsou podpořeny dalšími dlouhodobými i epidemiologickými studiemi. Předběžné výsledky studie s krémem obsahující 1% pimecrolimu (Elidel) u dětí mladších 12 měsíců s mírnou či středně těžkou formou atopické dermatitidy (AD) ukazují, že i u této věkové kategorie se jedná o látku účinnou a bezpečnou. Navíc podávání pimecrolimu není

spojeno s vedlejšími účinky topických kortikosteroidů, jakými jsou atrofie kůže či suprese hypothalamo-pituito-adrenální osy při dlouhodobém užívání, redukuje incidenci kožních infekcí v porovnání s TCS. Elidel krém 1% podle nejnovějších retrospektivních studií není asociován se zvýšeným výskytem lymfomů ani nemelanomových kožních nádorů (NMSC) u pacientů s AD. Neovlivňuje vakcinační odpověď ani opožděný typ přecitlivělosti <http://www.pediatrics.org/cgi/content/full/110/1/e2>. Pimecrolimus dosud není schválen k užívání u dětí mladších 2 let.

Článek přijat redakcí: 29. 10. 2013

Článek přijat k publikaci: 18. 11. 2013

MUDr. Lucie Růžičková Jarešová

Ambulance všeobecné a estetické dermatologie, Nemocnice Na Homolce, Praha, Dermatovenerologické oddělení, FN Motol, Praha
lucie.jaresova@cenrum.cz



Tabulka 1.

Studie	Design	Výstupy	Klíčové výsledky pro Elidel
Hui et al 2009 (Komerčně nesponzorována)	Kohortní studie z databáze (Kaiser Permanente California Databases) u 953 064 pacientů všech věkových kategorií s AD	Sledování výskytu nádorů obecně + specifických subtypů malignit včetně lymfomů	Žádný nárůst malignit ve spojitosti s krémem Elidel
Arellano et al 2007	Případová studie v kohortě > 293 000 AD pacientů všech věkových kategorií z Americké databáze PharMetrics	Výskyt lymfomů	Žádný nárůst rizika výskytu lymfomů ve spojitosti s užíváním krému Elidel ve srovnání s pacienty, kteří Elidel neužívali. AD byla asociována obecně se zvýšeným rizikem lymfomů!!
Schneeweiss et al 2009	Kohortní studie z velké Americké databáze zahrnující kohorty s uživateli ELIDELu (Pimecrolimus), tacrolimu a TCS včetně kohorty s neléčenou AD a kohorty bez známek AD a bez jakékoliv léčby imunomodulačními přípravky	Nemelanomové Kožní nádory (NMSC)	Žádný nárůst rizika NMSC ve spojitosti s krémem Elidel
Margolis et al 2007	Případová kohortní studie dermatologických ambulantních pacientů trpících dermatitidou včetně 875 NMSC případů a 1 946 kontrolních pacientů (> 30 let)	Nemelanomové Kožní nádory (NMSC)	Žádný nárůst rizika NMSC ve spojitosti s krémem Elidel