Fakty i mity na temat atopowego zapalenia skóry

Magdalena Czarnecka-Operacz, Katedra i Klinika Dermatologii, Pracownia Diagnostyki Alergicznych Chorób Skóry Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Streszczenie

Atopowe zapalenie skóry (AZS) jest przewlekłą dermatozą zapalną, która często przebiega z objawami o charakterze atopowym ze strony innych narządów poza skórą (alergiczny nieżyt nosa i spojówek, astma oskrzelowa, czasami alergia pokarmowa). Nowe spojrzenie na patogenezę tej choroby wskazuje na istotne znaczenie zaburzeń strukturalnych i funkcjonalnych w obrębie bariery naskórkowej, poza znanymi już elementami dysfunkcji immunologicznej, typowej dla chorób atopowych. Pacjenci chorzy na AZS wykazują predyspozycje do kolonizacji skóry oraz zakażeń bakteryjnych, zwłaszcza *Staphylococcus aureus (S. aureus)*, oraz w mniejszym stopniu wirusowymi, takimi jak *Herpes simplex virus* (HSV). W zawiązku z powyższym coraz więcej uwagi poświęca się terapii emolientowej (poprawa struktury i funkcji bariery naskórkowej) w leczeniu chorych na AZS. Ze względu na bardzo szerokie zróżnicowanie endo- i fenotypowe AZS istnieje wiele niejasności i kontrowersji dotyczących tej choroby w klinicznej praktyce medycznej. Popełniane są błędy, których z łatwością można uniknąć, jeśli tylko zrozumiemy, co tak naprawdę wiemy i czego jesteśmy pewni, a co nadal pozostaje zagadką. Nie ulega wątpliwości, że poza wiedzą i praktyką kliniczną każdego pacjenta należy traktować indywidualnie i zaprojektować dla niego spersonalizowane postepowanie diagnostyczno-terapeutyczne.

Słowa kluczowe: atopowe zapalenie skóry, skaza białkowa, alergia, bariera naskórkowa.

Wstęp

Atopowe zapalenie skóry (AZS) jest najczęściej rozpoznawaną zapalną chorobą skóry. Przeprowadzone w ostatnich latach badania wykazały silny związek pomiędzy zaburzeniami psychicznymi oraz AZS, co sugeruje, że konieczność skutecznej terapii tego schorzenia jest niezwykle istotna dla ogólnego stanu zdrowia chorych, jak również jakości życia całej rodziny pacjenta[3]. AZS często związane jest też z klinicznymi objawami astmy, alergicznego zapalenia spojówek i nieżytu nosa czy, chociaż zdecydowanie rzadziej, alergii pokarmowej. Dysfunkcja bariery naskórkowej umożliwia łatwiejsze przenikanie alergenów środowiskowych przez barierę naskórkową, co naturalnie zwiększa ryzyko rozwoju uczulenia IgE-zależnego w odniesieniu do wspomnianych alergenów. Niestety – jak wiadomo – obecnie nie dysponujemy możliwościami skutecznego leczenia wszystkich przypadków chorych na AZS, a szczególnie tych o ciężkim przebiegu. Co więcej, dotyczy to również samej alergii pokarmowej i astmy, a zatem na pierwszy plan wysuwa się kwestia profilaktyki. W ten sposób możliwa być może modyfikacja tzw. marszu alergicznego, opisanego już wiele lat temu. Aby faktycznie zaprojektować tego typu działania, absolutnie konieczne jest wyjaśnienie mechanizmów leżących u podłoża rozwoju AZS, co stanowi naturalnie krytyczny punkt w tzw. wczesnej interwencji.

Nie ma wątpliwości, że AZS jest genetycznie uwarunkowaną dermatozą z dobrze udokumentowaną dysfunkcją w zakresie pierwotnej i nabytej odporności immunologicznej, w tym reakcji immunologicznej w odniesieniu do wszelkich czynników środowiskowych, takich jak alergeny atopowe i kontaktowe, czynniki drażniące, pokarmy, stres oraz zanieczyszczenia powietrza. Dotychczas AZS uznawane było za relatywnie jednorodną dermatozę zapalną, natomiast aktualne badania wykazują niewiarygodne zróżnicowanie fenotypowe i endotypowe chorych, podobnie zresztą jak w przypadku astmy lub zapalenia spojówek, nosa i zatok, w przypadku których istnieją rozmaite podtypy, biomarkery, polaryzacja immunologiczna, warianty genowe oraz zróżnicowany, naturalny przebieg choroby. Identyfikacja „ścieżki immunologicznej polaryzacji" w AZS powinna być uznana za szczególnie ważną, gdyż w erze rozwoju leków biologicznych możliwe są celowana i bardziej skuteczna terapia w przypadku ścieżki przykładowo sprofilowanej na Th2 oraz Th22, jak również wpływ na poszczególne odmiany cytokin prozapalnych oraz mediatory w zależności od ich znaczenia w konkretnych przypadkach. Opublikowane prace dokumentujące znaczenie wczesnej terapii emolientowej dostarczyły nieocenionego zwrotu w myśleniu na temat znaczenia bariery naskórkowej w odniesieniu do rozwoju i przebiegu klinicznego AZS. Dwa oryginalne doniesienia dostarczyły nam niezbitych dowodów na to, iż wczesna terapia emolientowa może w istotny sposób ograniczyć rozwój choroby. Oczywiście dermatolodzy i alergolodzy nadal prowadzą debaty dotyczące tego, czy zaburzenia

bariery naskórkowej nie są efektem wtórnym dysfunkcji układu immunologicznego warunkującego rozwój stanu zapalnego skóry (tzw. *outside-inside hypothesis vs inside-outside hypothesis*). Wydaje się, że oba te elementy są niezwykle istotne dla pacjenta, aczkolwiek w zróżnicowanym stopniu i właśnie dlatego w klinicznej praktyce medycznej oraz literaturze naukowej istnieje tak wiele kontrowersji.

Poniżej przedstawiam fakty dotyczące atopowego zapalenia skóry oparte na twardych danych oraz utrwalone mity, nadal spotykane w klinicznej praktyce specjalistycznej. Oczywiście z powodu ograniczeń objętościowych pracy omówione zostały te moim zdaniem najważniejsze. Analizy najczęściej spotykanych wątpliwości przedstawiam na podstawie najbardziej wiarygodnych opracowań zawartych w Cochrane Library.

Diety eliminacyjne i ich znaczenie w rozwoju objawów klinicznych AZS

Fakty: Na podstawie przeanalizowanych, wyselekcjonowanych twardych danych stwierdza się, że:

- Nie ma podstaw do wdrażania diet eliminacyjnych (dieta bezjajeczna i bezmleczna) we wszystkich przypadkach dzieci chorych na AZS, czyli w populacji niewyselekcjonowanej.
- Nie ma dowodów na to, by stosowanie elementarnych lub wysoce restrykcyjnych diet w niewyselekcjonowanych grupach chorych na AZS przynosiło korzyści.
- Można spodziewać się pewnego pozytywnego efektu diety pozbawionej jaja kurzego, w przypadku dzieci z podejrzeniem o uczulenie, u których stwierdza się dodatnie asIgE w surowicy krwi dla alergenów jaja.

W jednym badaniu po wprowadzeniu diety uzyskano 51-proc. poprawę w zakresie rozległości zmian skórnych w porównaniu z klasycznym jadłospisem. Jednakże ocena metodologiczna tej pracy była bardzo trudna, podobnie jak interpretacja uzyskanych wyników. Zastrzeżenia dotyczyły m.in. randomizacji i braku zaślepienia badania, czyli należy zachować ostrożność w analizie wniosków.

Wnioski: Stosowanie diety eliminującej jajo kurze u niemowląt z podejrzeniem uczulenia z dodatnim wynikiem w odniesieniu do surowiczego asIgE dla jaja może przynieść poprawę stanu klinicznego, ale nie we wszystkich przypadkach.

Istnieje bardzo mało dobrze udokumentowanych dowodów na to, że stosowanie rozmaitych diet eliminacyjnych w niewyselekcjonowanych grupach chorych na AZS przynosi korzyści. Dostępne publikacje dotyczą małych populacji dzieci, niejednokrotnie brakuje udokumentowania uczulenia na alergeny jaja i – co najważniejsze – znaczenia klinicznego tego faktu.

Diety eliminacyjne u osób dorosłych, dzieci i ich znaczenie w przebiegu AZS:

- W generalnym ujęciu publikacje w tym zakresie mają niską wiarygodność i jakość naukową.
- W przypadku niektórych dzieci eliminacja jaja kurzego może spowodować poprawę stanu klinicznego (jak opisano powyżej).
- Inne opublikowane badania porównujące diety eliminacyjne z klasycznymi dotyczyły zazwyczaj populacji, w których nie udokumentowano klinicznie istotnego uczulenia pacjenta w odniesieniu do eliminowanego pokarmu.
- Wydaje się, że eliminacja mleka krowiego oraz stosowanie diet elementarnych (diety płynne zawierające tylko aminokwasy, węglowodany, tłuszcze, minerały i witaminy) lub „wysoko" restrykcyjnych diet eliminacyjnych nie przynosi istotnej poprawy. Dotyczy to oczywiście przypadków o nieadekwatnej procedurze diagnostycznej.
- W trzech z analizowanych badań zastosowano produkty sojowe jako „zastępcze", z pominięciem faktu, że soja sama w sobie jest wysoce alergogenna. Wzbudza to zastrzeżenia w odniesieniu do samego projektu badawczego.
- Stosowanie diet eliminacyjnych jest w praktyce bardzo trudne.
- Analizowane badania prowadzone były w zróżnicowanych populacjach pacjentów i tylko w jednym przypadku oceniono nasilenie stanu zapalnego skóry (zazwyczaj oceniano jedynie jego rozległość).

Diety eliminacyjne mają sens jedynie w dobrze wyselekcjonowanych przypadkach chorych na AZS – w przypadkach klinicznego znaczenia uczulenia na pokarmy (złotym standardem pozostaje próba prowokacyjna prowadzona w warunkach kontrolowanych, podwójnie zaślepionych). Molekularna diagnostyka alergologiczna zalecana jest w sytuacjach szczególnych, w których istnieje zagrożenie życia dziecka wynikające z uczulenia na pokarmy i wszelkich sytuacjach wątpliwych (brak zgodności pomiędzy wywiadem, przebiegiem klinicznym i wynikami klasycznej diagnostyki alergologicznej).

Mity: Dieta eliminacyjna stanowi podstawowy element terapii dzieci chorych na AZS. Szczególnie należy z diet wyeliminować mleko krowie oraz jaja kurze i ich przetwory.

Niestety pomimo braku poprawy diety są kontynuowane przez wiele miesięcy i niejednokrotnie prowadzą do kolejnych problemów natury psychofizycznej u dzieci i ich rodziców.

Dieta matki w przebiegu ciąży oraz laktacji w odniesieniu do profilaktyki i leczenia chorych na AZS

Fakty: W tym zakresie dostępne, dobrze udokumentowane dane są absolutnie niewystarczające, aby zalecać kobietom w ciąży oraz w okresie karmienia piersią stosowanie diet eliminacyjnych w profilaktyce rozwoju chorób atopowych, takich jak AZS czy astma.
W analizie projektów badawczych obejmujących 952 osoby, w przypadku których zastosowano diety eliminujące jajo kurze, mleko krowie oraz inne potencjalnie „uczulające pokarmy" w okresie ciąży i karmienia piersią, nie udowodniono w sposób przekonujący znaczenia wspomnianych restrykcji dietetycznych w rozwoju AZS lub astmy u dzieci. Kobiety stosujące ograniczenia dietetyczne zdecydowanie mniej przybierały na wadze podczas ciąży, a w jednym z badań stwierdzono, że wynikiem takiego postępowania były objawy niedożywienia zarówno u matki, jak i noworodka. Praktycznie tylko w jednym z testów zauważono pozytywny wpływ diety bezjajecznej i bezmlecznej na objawy kliniczne AZS.

Komentarz: W odniesieniu do omawianego problemu znaleziono 12 publikacji, natomiast do analizy zakwalifikowano następujące z nich: Appelt 2004; Cant 1986; Falth-Magnusson 1987; Lilja 1988; Lovegrove 1994 z udziałem 925 pacjentek. Wyeliminowano natomiast następujące: Arshad 1992; Arshad 2007; Chandra 1986; Chandra 1989; Hattevig 1989; Vance 2004; Zeiger 1989.

Wnioski: Na podstawie przeanalizowanych danych zalecanie unikania antygenów pokarmowych w formie diet eliminacyjnych w przypadku kobiet w ciąży lub karmiących piersią należących do grupy wysokiego ryzyka nie daje podstaw do oczekiwania zmniejszonego prawdopodobieństwa choroby atopowej u dziecka. Natomiast zdecydowanie brakuje danych na temat potencjalnych działań niepożądanych takiego postępowania, przykładowo w odniesieniu do funkcji przewodu pokarmowego, wzrostu płodu oraz wcześniactwa.

Mity: Stosowanie diet eliminacyjnych u kobiet w ciąży i karmiących piersią jest nadal zalecane w życiu codziennym. Najprawdopodobniej na podstawie „dawnych" przekonań przekazywanych kolejnym pokoleniom. W przypadkach uczulenia na alergeny pokarmowe u matki (co zdarza się niezwykle rzadko) eliminacja danego pokarmu ma oczywiście uzasadnienie, ale nie można tego odnosić do całej populacji matek rodzinnie obciążonych atopią. Co ciekawe, mimo iż praktyka kliniczna daje niepodważalne dowody na brak istotności wspomnianych diet eliminacyjnych, są one nadal zalecane i budzi to generalnie niepokój oraz brak zaufania do lekarzy postępujących w taki właśnie sposób. Z logicznego punktu widzenia bardzo trudno jest wytłumaczyć i uzasadnić taką sytuację.

Suplementy diety oraz ich znaczenie w przebiegu AZS

Wielu chorych na AZS odczuwa generalnie niechęć do przewlekłego leczenia z obawy o potencjalne działania niepożądane, które mogą wystąpić nawet po wielu latach. W efekcie zainteresowanie budzą suplementy diety jako potencjalna terapia, często wynikająca z przekonania, że „niektórych" istotnych elementów w jadłospisie brakuje. Na rynku farmaceutycznym pojawiło się mnóstwo tego rodzaju preparatów, jednak ich skuteczność i sens stosowania budzą wiele wątpliwości.

Fakty: Obecnie nie dysponujemy przekonującymi danymi w zakresie terapeutycznego znaczenia suplementów diety i dlatego nie powinny być one zalecane w klinicznej praktyce medycznej. Podczas gdy niektórzy autorzy argumentują, że wspomniane suplementy „nie szkodzą", wysokie dawki witaminy D mogą prowadzić do poważnych problemów zdrowotnych, zatem nie warto świadomie podejmować takiego ryzyka u chorych na AZS.
Analizie poddano suplementy diety zawierające: olej rybi, cynk, selen, witaminę D, witaminę E, pirydoksynę (wit. B_6), olej słonecznikowy, z rokitnika morskiego oraz z konopi w 11 badaniach randomizowanych i kontrolowanych (596 uczestników chorych na AZS). W podsumowaniu stwierdzono, że nie znaleziono wystarczających danych świadczących o możliwości poprawy stanu klinicznego pacjentów przy stosowaniu preparatów o wspomnianym powyżej składzie.

Stosowanie u kobiet w ciąży i/lub po porodzie długołańcuchowych wielonienasyconych kwasów tłuszczowych omega-3 (LCPUVA) w celu profilaktyki alergii we wczesnym dzieciństwie

Na przestrzeni ostatnich 20 lat częstość występowania chorób alergicznych wzrosła, natomiast z drugiej strony ograniczeniu uległo spożycie długołańcuchowych wielonienasy-

conych kwasów tłuszczowych omega-3 (LCPUVA). Uważa się, że mają one działanie przeciwzapalne i to spowodowało zainteresowanie ich ewentualnym profilaktycznym wpływem w odniesieniu do rozwoju alergii.

Fakty: Analizie poddano Cochrane Pregnancy and Childbirth Group's Trials Register, PubMed, CINAHL via EBSCOhost, Scopus, Web of Knowledge i ClinicalTrials.gov. W analizowanych projektach badawczych uczestniczyło 3366 kobiet oraz 3175 dzieci. Suplementacja stosowana była w przebiegu ciąży (5 badań), laktacji (2 badania) oraz zarówno w okresie ciąży, jak i laktacji (1 badanie). Wszystkie próby miały charakter randomizowany i były zaślepione.

Wnioski: Aktualnie dysponujemy ograniczoną bazą danych, niewystarczającą do wnioskowania, że suplementacja omega-3 LCPUVA w trakcie ciąży i/lub laktacji zmniejsza ryzyko rozwoju chorób alergicznych. Zdecydowanie konieczne są dalsze badania w omawianym zakresie. Warto jednak wspomnieć, że w niektórych przypadkach odnotowano ograniczenie rozwoju IgE-zależnego uczulenia na pokarmy w okresie do 12. miesiąca życia, wyprysku oraz innych IgE-zależnych chorób pomiędzy 1. a 3. rokiem życia. Interpretacja wspomnianych wyników wymaga jednak dużej ostrożności, gdyż były to tylko 2 obserwacje dotyczące populacji z grupy wysokiego ryzyka rozwoju alergii.

Mity: W przypadku kobiety ciężarnej i/lub karmiącej zarówno suplementy klasyczne, jak i preparaty zawierające omega-3 LCPUVA ograniczają rozwój objawów chorób atopowych, w tym AZS u dziecka.

Znaczenie probiotyków w rozwoju i przebiegu atopowego zapalenia skóry

Znaczenie mikrobioty skóry i przewodu pokarmowego w ostatnim czasie stanowi tzw. HOT TOPIC praktycznie we wszystkich dziedzinach nauk medycznych. Niejednokrotnie spotykamy się z opinią „zbawczego działania" probiotyków w przypadku chorych na AZS.

Fakty: Opublikowana w 2014 r. analiza wszystkich badań poświęconych tej właśnie tematyce doprowadziła do następującego wniosku: probiotyki stosowane w trakcie ciąży i/lub w okresie karmienia naturalnego mogą powodować ograniczenie ryzyka rozwoju objawów wyprysku u dziecka, jednak dowodowość danych, na których oparte jest to stwierdzenie, jest relatywnie słaba. Nie zaobserwowano z kolei żadnego wpływu stosowanych preparatów na przebieg innych chorób atopowych.

Mity: Stosowanie probiotyków w ciąży, okresie karmienia piersią i jako stały element terapii AZS powoduje poprawę skuteczności prowadzonego leczenia.

Wartość synbiotyków w atopowym zapaleniu skóry

Synbiotyki mogą być stosowane w terapii AZS, w szczególności te zawierające szczepy mieszanych bakterii (metaanaliza 8 badań obejmujących populację prawie 1700 dzieci).

Fakty: Ocenie poddano wartość indexu SCORAD (6 badań, 369 dzieci) oraz relatywne ryzyko rozwoju AZS w 2 badaniach prewencyjnych (1320 dzieci).

- Po 8 tygodniach stosowanego leczenia zmiana wartości SCORAD wynosiła 6,56.
- Zanotowano istotną heterogenność.
- Istotny efekt zauważalny był jedynie w przypadku mieszanych gatunków bakterii (średnia różnica w uzyskanym wyniku: 7,32) oraz w przypadku dzieci do 11. roku życia i starszych (średnia różnica uzyskanego wyniku: 7,37).
- W badaniach prewencyjnych w grupie otrzymującej synbiotyki ryzyko rozwoju AZS było o 56 proc. niższe niż w grupie placebo.

Wniosek: W tym zakresie wiedza i działania kliniczne są bardzo skąpe.

Działania ograniczające *Staphylococcus aureus* w leczeniu AZS

Staphylococcus aureus kolonizuje skórę atopową, może powodować objawy nadkażenia atopowych ognisk zapalnych oraz wzmagać stan zapalny bez objawów zakażenia lub nadkażenia.

Fakty: W analizie uwzględniono 21 randomizowanych, kontrolowanych badań, w których uczestniczyło 1018 pacjentów. Najważniejsze z nich dotyczyły doustnie podawanych antybiotyków (3 badania), stosowania mydeł antybakteryjnych (1 badanie), leczenia kompleksowego glikokortykosteroidami (GKS) oraz antybiotykami (10 badań), antybakteryjnych dodatków do kąpieli (2 badania), miejscowych preparatów złożonych: antyseptyk/antybiotyk (4 badania) oraz tekstyliów impregnowanych srebrem (1 badanie). Generalnie jakość prób była relatywnie mierna, wiele z nich było zbyt nieznacznych, aby można było ustalić istotność w zakresie różnic pomiędzy porównywanymi grupami. Praktycznie żadne z badań nie wykazało jednoznacznie jakiegokolwiek pozytywnego znaczenia

w odniesieniu do krótkoterminowej terapii AZS, chociaż w niektórych przypadkach zarejestrowano obniżenie kolonizacji skóry przez *S. aureus*.

Oczywiście należy podkreślić, że interpretacja tego typu wyników wymaga szczególnej ostrożności, gdyż badane grupy charakteryzowała niewielka liczebność, a sposób przedstawienia wyników budził wiele zastrzeżeń. A zatem nie można jednoznacznie stwierdzić, że postępowanie antygronkowcowe w kompleksowej terapii AZS jest nieskuteczne. Oczywiście konieczne są w tym zakresie dalsze badania, a z praktycznego punktu widzenia wiadomo, że antybiotykoterapia przynosi czasem spektakularną poprawę w erytrodermicznych przypadkach AZS.

Mity: Eradykacja *S. aureus* z powierzchni skóry prowadzi do zdecydowanej poprawy stanu klinicznego i powinna być rutynowo zalecana.

Wniosek: Jak dotychczas nie ma ku temu dowodów.

Miejscowe inhibitory kalcyneuryny w leczeniu AZS

Fakty: AZS jest przewlekłą dermatozą świądową, która w niezaprzeczalnym stopniu ogranicza jakość życia zarówno w populacji dzieci, jak i osób dorosłych. Miejscowe glikokortykosteroidy (mGKS) nadal stanowią podstawową linię terapeutyczną w zakresie działania przeciwzapalnego i przeciwświądowego, jednak reakcje niepożądane w istotnym stopniu ograniczają możliwość ich przewlekłego stosowania. Przełomem w terapii miejscowej AZS są inhibitory kalcyneuryny (mIK), do których zaliczamy takrolimus oraz pimekrolimus. Jest to zatem niezwykle cenna alternatywa dla chorych, przy czym nadal toczą się dyskusje na temat bezpieczeństwa i skuteczności tych leków.

W związku z powyższym podjęto szeroko zakrojone projekty badawcze w tym właśnie zakresie. Szczegółowej analizie poddano 20 badań (z 24 publikacji), w których uczestniczyło razem 5885 osób. Dotyczyły obu dostępnych stężeń takrolimusu (0,03% oraz 0,1%), które porównano pomiędzy sobą, jak również z pimekrolimusu 1%, mGKS o niskiej i średniej sile działania oraz stosowanej doustnie cyklosporyny.

Na podstawie przeprowadzonych analiz stwierdzono, że takrolimus 0,03% jest bardziej skuteczny niż słaby mGKS. W jednym badaniu porównującym skuteczność takrolimusu 0,03% z pimekrolimusem w stężeniu 1% stwierdzono istotną różnicę na korzyść tego pierwszego w opinii lekarzy oraz statystycznie nieistotną w odniesieniu do BSA (ang. *body surface area*, powierzchnia skóry objętej procesem chorobowym). W porównaniach średnio do silnie działających mGKS nie stwierdzono istotnych różnic w wielu aspektach (ocena lekarz/pacjent, BSA, EASI, mEASI, SCORAD), chociaż w jednym przypadku grupa mGKS okazała się skuteczniejsza. Różnica ta jednak nie była statystycznie istotna. Badania porównawcze pomiędzy obu formulacjami takrolimusu wykazały istotną przewagę stężenia 0,1% we wszystkich analizach, z jednym tylko wyjątkiem pacjenta nieodczuwającego istotnej różnicy pomiędzy aplikowanymi preparatami. Tylko w jednym porównaniu stwierdzono z kolei przewagę takrolimusu 0,1% nad doustnie stosowaną cyklosporyną (SCORAD). Jakość życia pacjentów okazała się ulegać poprawie w zdecydowanie większym stopniu w przypadku leczenia takrolimusem 0,1% w porównaniu ze stężeniem 0,03% oraz mGKS (słabe-średnie preparaty stosowane w obrębie głowy, szyi oraz średnie i silne w okolicach tułowia oraz kończyn).

Działania niepożądane

Działania niepożądane to moim zdaniem jeden z najbardziej kontrowersyjnych aspektów dotyczących stosowania mIK, który stanowi podstawę do preferencyjnego stosowania mGKS. Przeanalizowano wszystkie dane na ten temat, które znalazły się w publikacjach, a następnie dokonano metaanalizy oraz przestudiowano opisy przypadków i wyniki badań kohortowych. Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych należało uczucie świądu i pieczenia w miejscu aplikacji preparatu (brak istotnej różnicy pomiędzy pimekrolimusem i dwoma stężeniami takrolimusu).

- We wszystkich analizowanych pracach uczucie palenia (oba stężenia) było istotnie częstsze w porównaniu z mGKS (wszystkie klasy).
- W ocenie świądu, w miejscu aplikacji leku takrolimus 0,03% stosowanego 2 razy dziennie, był raportowany częściej niż mGKS, jednak kiedy porównano takrolimus 0,1% (2 razy dziennie) oraz 0,03% (raz dziennie), nie stwierdzono różnicy w odniesieniu do mGKS.
- W żadnym z analizowanych badań nie stwierdzono różnicy w odniesieniu do występowania infekcji skórnych (wirusowych, bakteryjnych czy też grzybiczych) w przypadku takrolimusu w porównaniu z mGKS (niezależnie od siły ich działania).
- Objawy palenia skóry i świądu były łagodne lub średnio nasilone, trwały kilka minut do kilku godzin i dotyczyły pierwszych dni terapii, następnie ustępowały.
- Innymi objawami niepożądanymi zarejestrowanymi w miejscu aplikacji leku były:
  - zapalenie mieszków włosowych, rumień, osutka grudkowo-plamista,

- nietolerancja alkoholu (rumień po spożyciu alkoholu) (dotyczyło to tylko mIK).

Do objawów ogólnych zarejestrowanych w badaniach należały:

- objawy pseudogrypowe,
- ból głowy,
- gorączka (dotyczyła wszystkich porównywanych grup pacjentów: mIK, mGKS).

- W żadnym z badań nie zanotowano rozwoju objawów chłoniaka.
- Reitamo (2005) zaobserwował rozwój chłoniakopodobnych zmian skórnych i jeden przypadek raka skóry.

Należy zwrócić uwagę na różnicę pomiędzy działaniami niepożądanymi takrolimusu i pimekrolimusu (obie formulacje):

- Draelos (2005); Fleischer (2007); Kempers (2004); Paller (2005) nie stwierdzili istotnych różnic pomiędzy porównywanymi preparatami.
- Jednakże Draelos (2005) (najmniejsza grupa 37 badanych: takrolimus 0,1% versus pimekrolimus 1%) stwierdził większe nasilenie miejscowych działań niepożądanych w miejscu aplikacji takrolimusu 0,1%.
- Kempers (2004) (porównanie takrolimusu 0,03% z pimekrolimusem 1%) również zarejestrował nieco częstsze występowanie miejscowych reakcji po aplikacji takrolimusu. Również czas utrzymywania się objawów był dłuższy w odniesieniu do takrolimusu w porównaniu z pimekrolimusem (w przypadku pimekrolimusu nie przekraczał on 30 minut).

Prowadzono oczywiście długoterminowe obserwacje możliwych działań niepożądanych mIK, które dotyczą 10-letniego okresu i niebawem zostaną zakończone (badanie APPLE). Stanowić to będzie niepodważalną i zdecydowanie bardziej wiarygodną podstawę do ostatecznego wnioskowania.

Należy też wspomnieć, że ostrzeżenie FDA w odniesieniu do mIK jako grupy leków zwiększających ryzyko rozwoju chłoniaków skóry spowodowało szeroko zakrojony protest wielu międzynarodowych towarzystw dermatologicznych i alergologicznych, takich jak: American Academy of Dermatology (AAD) (Berger 2006), Canadian Dermatology Association (CDA) (Maddin 2005), Canadian Society of Allergy and Clinical Immunology (CSACI) (Segal 2013), German Society of Dermatology (Deutsche Dermatologische Gesellschaft, DDG) (Luger 2005) oraz European Dermatology Forum (EDF) (Ring 2005).

Powinniśmy również pamiętać, że pozostałe możliwości terapeutyczne, jakimi dysponujemy w przypadku AZS, takie jak GKS podawane ogólnie, doustna cyklosporyna i psoralen w połączeniu z ultrafioletem, w udokumentowany sposób mogą podwyższać ryzyko rozwoju procesów nowotworzenia (Karagas 2001; Momtaz 1998; Sorensen 2004; Stern 2001; Zonneveld 1996). Natomiast ryzyko karcynogenności mGKS nadal wymaga dobrze zaprojektowanych programów badawczych, których niestety wciąż brakuje.

Stosowanie takrolimusu u niemowląt poniżej 2. roku życia nie jest zalecane już od momentu rejestracji przez FDA, pomimo iż praktycznie nie przeprowadzono żadnych badań w tym zakresie zarówno w odniesieniu do skuteczności, jak i bezpieczeństwa w tej konkretnej populacji chorych na AZS. Zatem kwestia wieku, w którym bezpiecznie można zalecać takrolimus, pozostaje kontrowersyjna i konieczne są w tym zakresie szeroko zakrojone badania.

Fakty dotyczące miejscowych preparatów glikokortykosteroidowych:

Jak wiadomo, mGKS stanowią pierwszą linię terapeutyczną w przypadku chorych na AZS, jednakże nie są one zalecane w przypadku terapii długoterminowej (powyżej 4 tygodni) i tylko niektóre z nich zarejestrowano w leczeniu dzieci poniżej 2. roku życia. Co ciekawe, nie dysponujemy wiedzą w zakresie przedklinicznych badań dotyczących karcynogenności i ryzyko tego typu działań niepożądanych nadal pozostaje niewyjaśnione.

Wnioski: Takrolimus w postaci maści wydaje się bezpiecznym i skutecznym preparatem w leczeniu średnio ciężkiego i ciężkiego AZS zarówno u dzieci, jak i u dorosłych. Jego absorbcja układowa dotyczy tylko przypadków wybranych schorzeń skóry, takich jak zespół Nethertona, w przebiegu których uszkodzenie bariery naskórkowej ma specyficzną charakterystykę.

Pimekrolimus wykazuje słabszą skuteczność terapeutyczną w porównaniu z mGKS o średnim i silnym działaniu, jak również z takrolimusem. Brak natomiast wystarczającej liczby badań porównujących pimekrolimus z mGKS o średniej sile działania.

Alergenowa immunoterapia swoista w leczeniu atopowego zapalenia skóry

W odniesieniu do alergenowo swoistej immunoterapii (ASIT) założeniem leczenia jest poprawa stanu klinicznego chorych na AZS przez wywołanie immunotolerancji na uczulające alergeny. Uczulenie ma ewidentne znaczenie w przebiegu wspomnianego schorzenia.

Fakty: Analizie poddano wyniki badań prowadzonych do końca 2015 r. Było ich 12 i obejmowały populację 733 chorych na AZS (zarówno osób dorosłych, jak i dzieci). Badania prowadzone były w specjalistycznych ośrodkach w 9 krajach, a czas trwania terapii wynosił od 4 miesięcy do 3 lat. ASIT miało 4 odmienne formy terapeutyczne. 7 z omawianych prób (z 12) sponsorowały firmy farmaceutyczne.
W generalnym ujęciu jakość dowodowa analizowanych badań była niska. Zróżnicowanie pomiędzy schematami terapeutycznymi, brak zaślepionych warunków oraz relatywnie niewielka liczba testów oceniających opinie pacjentów odnośnie do uzyskanych efektów leczniczych uniemożliwiają niestety jednoznaczną ocenę. Dlatego konieczne są dalsze, lepiej zaprojektowane badania kliniczne.
Komentarz: ASIT ma szanse powodzenia jedynie w ściśle wyselekcjonowanej populacji pacjentów, w przypadku których udokumentowane jest kliniczne znaczenie uczulenia IgE-zależnego na alergeny środowiskowe. Leczenie musi być prowadzone przewlekle (nawet 5 lat i dłużej), systematycznie, a skład szczepionki bardzo szczegółowo dobrany do konkretnego pacjenta. W innych przypadkach wyniki są rozbieżne i bardzo trudno ocenić ich faktyczną wartość merytoryczną.

Mity: ASIT jest nieskuteczne w terapii AZS, gdyż uczulenie na alergeny powietrznopochodne nie wywiera istotnego wpływu na rozwój i przebieg choroby. Metoda ta jest obarczona ryzykiem wystąpienia ciężkich objawów niepożądanych, którego nie warto podejmować. Rozważyć ASIT w leczeniu AZS warto jedynie w przypadku współistnienia objawów zależnych od uczulenia na alergeny powietrznopochodne (alergiczny nieżyt nosa i spojówek lub astma). Leczenie jest drogie i czasochłonne.
W odniesieniu do zastosowania ASIT w terapii AZS opublikowano szereg ciekawych prac, które warte są uwagi.

Psychologiczne i emocjonalne aspekty terapii dzieci chorych na atopowe zapalenie skóry

Fakty: Analizie poddano 10 badań, populacja pacjentów wynosiła 2003. Ocena uzyskanych przez badaczy informacji jest trudna, jako że w terapii dzieci stosowano zróżnicowane metodologie edukacyjno-psychologiczne. Przykładowo od 15-minutowych konsultacji do systematycznych sesji organizowanych dla rodziców trwających do ponad 12 godzin. Szczegóły dotyczące terapii były niewystarczająco jasno przedstawione, podobnie zresztą jak teoretyczne podstawy interwencji edukacyjnych. Uzyskane wyniki były zatem wysoce niespójne.
Pomimo że trudno jest sformułować konkretne wnioski z badań przeprowadzonych w tym zakresie, niektóre z nich wykazały poprawę stanu klinicznego oraz jakości życia dzieci poddanych interwencjom edukacyjnym. Dotyczyło to również ich rodziców. W szeroko zakrojonym badaniu z udziałem 992 pacjentów w wieku dziecięcym wykazano, że wielospecjalistyczne, grupowe interwencje edukacyjne prowadzone w warunkach szpitalnych powodowały zauważalną poprawę w zakresie nasilenia stanu zapalnego skóry oraz jakości życia chorych.

Wniosek i komentarz: Istnieje niezaprzeczalna konieczność prowadzenia szeroko zakrojonych projektów badawczych w tym zakresie. Stan psychiczny dziecka i radzenie sobie z sytuacjami stresowymi w rodzinie, szkole czy – później już – w pracy z całą pewnością powinny stanowić nieodłączny element kompleksowej terapii chorych na AZS dzieci i dorosłych.

Terapia emolientowa

Na sam koniec zdecydowałam się przedstawić element, którego znaczenie w terapii AZS jest moim zdaniem wręcz kardynalne. Wspomniałam o nim już kilka razy – chodzi o terapię emolientową.
Fakty:

- Bez prawidłowo prowadzonej terapii emolientowej wszelkie metody leczenia AZS nie będą wystarczająco skuteczne.
- Terapia emolientowa, wdrożona tuż po urodzeniu noworodka, ma też – udokumentowane w 2 badaniach – działanie profilaktyczne w odniesieniu do ryzyka rozwoju klinicznych objawów AZS.
- Terapia emolientowa musi być jednak prowadzona przy zastosowaniu odpowiednio dobranego preparatu.
- Nawet wysokiej klasy emolienty mogą powodować u chorego na AZS podrażnienia skóry, która jest niezwykle wrażliwa.
- Emolienty należy stosować co 4-6 godzin, gdyż po 6 godzinach ich działanie jest już minimalne (istnieją pewne wyjątki dłuższego utrzymywania się działania, ale są to pojedyncze preparaty).
- Poza nawilżaniem i natłuszczaniem nowoczesne emolienty działają przeciwzapalnie, przeciwświądowo, odbudowują uszkodzoną barierę naskórkową, poprawiają jej funkcjonowanie i wpływają na mikrobiom skóry (którego charakter w AZS, a w szczególności w fazie zaostrzenia stanu zapalnego, ulega destrukcji, predominacji *S. aureus* i wymaga przywrócenia zróżnicowania pod względem zasiedlających skórę szczepów bakteryjnych).

- Należy odpowiednio dobierać emolient w zależności od kondycji skóry oraz fazy rozwoju stanu zapalnego.
- Czasami zachodzi konieczność zmiany emolientu na inny, gdyż wrażliwa skóra atopowa przestaje tolerować niektóre składniki, co może prowadzić do podrażnienia.
- Skład emolientu to element najważniejszy, warunkujący jego skuteczność i charakter działania, którego wymaga chory na AZS.
- Nie wszystkie emolienty dopuszczone są do stosowania od wczesnego okresu życia.

Na szczęście na rynku farmaceutycznym dostępnych jest bardzo wiele wysokiej klasy emolientów, które spełniają wymagane kryteria, można zatem zmieniać preparaty w zależności od fazy choroby i tolerancji. Należy jednak posiadać wiedzę w zakresie różnic pomiędzy nimi i jest to praktycznie temat na kolejny, niezależny artykuł.

Zdecydowałam się przedstawić 1 z dostępnych preparatów o podłożu emolientowym, zawierający w składzie niezwykle ciekawą molekułę – **ektoinę**. Jest znany już nam od kilku lat i z powodzeniem stosowany w dużych populacjach pacjentów, możemy więc już „bezpiecznie" wypowiedzieć się na jego temat w sposób autorytatywny.

Ektoina (C6H10N2O2) jest niskocząsteczkową pochodną cyklicznej aminy, produkowaną przez drobnoustroje ekstremofilne. Wyizolowana została przez Galińskiego i wsp. w Egipcie z bakterii *Etothiorhodospiria*. W przypadku drobnoustrojów ekstremofilnych bytujących w warunkach ekstremalnych, takich jak przykładowo wysokie zasolenie środowiska, wieloletnia susza czy wysoka, stała temperatura, dochodzi do jej wytwarzania i akumulacji, dzięki czemu mogą one przetrwać nawet w najbardziej trudnych warunkach środowiskowych. Dodatkowo charakteryzują się szerokim panelem możliwości ochrony makrocząsteczek biologicznych przed uszkodzeniem komórek przez szeroko rozumiany stres oksydacyjny ze strony środowiska. Właściwości te zostały wykorzystane w produkcji emolientów, które działają ochronnie, higroskopijnie oraz jako stabilizatory białkowe i komórkowe. U chorych na AZS preparaty zawierające ektoinę (w postaci emolientu) zapewniają w ogólnym ujęciu:

- **ochronę warstwy lipidowej bariery naskórkowej,**
- **słabe działanie przeciwzapalne i przeciwświądowe,**
- **ochronę przed działaniem promieniowania ultrafioletowego,**
- **wzmocnienie układu immunologicznego skóry,**
- **poprawę struktury i funkcji bariery naskórkowej,**
- **bezpieczeństwo w zakresie toksykologicznym i działań niepożądanych.**

Mity:

- **Każdy emolient opatrzony etykietą: „hipoalergiczny" pozbawiony jest działania alergizującego.**
- **Emolienty stosuje się tylko w okresie łagodnego lub ewentualnie średnio nasilonego stanu zapalnego skóry.**
- **Emolient wystarczy stosować raz, a maksymalnie 2 razy dziennie.**
- **Podrażnienie skóry, które może wywołać emolient, dyskwalifikuje całą grupę preparatów, gdyż nie pomagają w terapii, a wręcz ją utrudniają.**
- **Cena emolientu jest w niektórych przypadkach zdecydowanie zbyt wysoka. Wystarczy zatem zaopatrzyć się w najprostszy tego typu preparat dostępny w każdym supermarkecie.**
- **Podłoże lekowe ma takie samo działanie jak emolient, a jest zdecydowanie tańsze.**
- **Skóra może się od emolientu uzależnić.**

Komentarz: Mitów jest zresztą zdecydowanie więcej i – jak dobrze wiemy – bardzo trudno jest z nimi walczyć.

Podsumowanie: Oczywiście pozostało jeszcze bardzo wiele elementów kontrowersyjnych dotyczących AZS: leczenie biologiczne i jego bezpieczeństwo, znaczenie mikrobiomu przewodu pokarmowego, nowe drogi podawania szczepionek alergenowych (przezskórna, dowęzłowa) itd. Ważne jest jednak, aby – dla dobra pacjenta, jego zdrowia i satysfakcji z uzyskanego efektu terapeutycznego – opierać się w praktyce na niepodważalnych faktach i unikać utartych, prowadzących donikąd mitów.

Piśmiennictwo

1. Shaw TE, Currie GP, Koudelka CW, Simpson EL, Eczema prevalence in the United States: data from the 2003 National Survey of Children's Health, J Invest Dermatol 2011; 131: 67-73.
2. Schmitt J, Langan S, Deckert S, Svensson A, von Kobyletzki L, Thomas K et al., Assessment of clinical signs of atopic dermatitis: a systematic review and recommendation, J Allergy Clin Immunol 2013; 132: 1337-47.
3. Yaghmaie P, Koudelka CW, Simpson EL, Mental health comorbidity in patients with atopic dermatitis, J Allergy Clin Immunol 2013; 131: 428-33.
4. Boguniewicz M, Leung DYM, Atopic dermatitis: a disease of altered skin barier and immune dysregulation, Immunol Rev 2011; 242: 233-46.
5. McLean WH, Palmer CN, Henderson J, Kabesch M, Weidinger S, Irvine AD, Filaggrin variants confer susceptibility to asthma, J Allergy Clin Immunol 2008; 121: 1294-5.

6. Venkataraman D, Soto-Ramirez N, Kurukulaaratcy RJ, Holloway JW, Karmaus W, Ewart SL et al., Filaggrin loss-of-function mutations are associated with food allergy in childhood and adolescence, J Allergy Clin Immunol 2014; 134: 876-82.
7. Brough HA, Simpson A, Makinson K, Hankinson J, Brown S, Douiri A et al., Peanut allergy: effect of environmental peanut exposure in children with filaggrin loss-of-function mutations, J Allergy Clin Immunol 2014; 134: 867-75.
8. Brough HA, Liu AH, Sicherer S, Makinson K, Douiri A, Brown S et al., Atopic dermatitis increases the impact of exposure to peanut antigen in dust on peanut sensitization and likely peanut allergy, J Allergy Clin Immunol 2014; In press.
9. Barnes KC, An update on the genetics of atopic dermatitis: scratching the surface in 2009, J Allergy Clin Immunol 2010; 125: 16-29.
10. Roduit C, Frei R, Loss G, Buchele G, Weber J, Depner M et al., Development of atopic dermatitis according to age of onset and association with early-life exposures, J Allergy Clin Immunol 2012; 130: 130-6.
11. Illi S, Depner M, Genuneit J, Horak E, Loss G, Strunz-Lehner C et al., Protection from childhood asthma and allergy in Alpine farm environments-the GABRIEL Advanced Studies, J Allergy Clin Immunol 2012; 129: 1470-7.
12. Kim J, Kim EH, Ohm I, Jung K, Han Y, Cheong HK et al., Symptoms of atopic dermatitis are influenced by outdoor air pollution, J Allergy Clin Immunol 2013; 132: 495-8.
13. Camargo CA Jr, Ganma D, Sidbury R, Erdenedelger KH, Radnaakhand N, Khandsuren B, Randomized trial of vitamin D supplementation for winterrelated atopic dermatitis in children, J Allergy Clin Immunol 2014; 134: 831-5.
14. Schmitt J, Spuls PI, Thomas KS, Simpson E, Furue M, Deckert S et al., The Harmonising, Outcome Measures for Eczema (HOME) statement to assess clinical signs of atopic eczema in trials, J Allergy Clin Immunol 2014; 134: 800-7.
15. Garmhausen D, Hagemann T, Bieber T, Dimitriou I, Fimmers R, Diepgen T et al., Characterization of different courses of atopic dermatitis in adolescent and adult patients, Allergy 2013; 68: 498-506.
16. Bieber T, Atopic dermatitis 2.0: from the clinical phenotype to the molecular taxonomy and stratified medicine, Allergy 2012; 67: 1475-82.
17. Ingram JL, Kraft M, IL-13 in asthma and allergic disease: asthma phenotypes and targeted therapies, J Allergy Clin Immunol 2012; 130: 829-42.
18. Carolan BJ, Sutherland ER, Clinical phenotypes of chronic obstructive pulmonary disease and asthma: recent advances, J Allergy Clin Immunol 2013; 131: 627-34.
19. Akdis CA, Bachert C, Cingi C, Dykewicz MS, Hellings PW, Naclerio RM et al., Endotypes and phenotypes of chronic rhinosinusitis: a PRACTALL document of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology and the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology, J Allergy Clin Immunol 2013; 131: 1479-90.
20. Beck LA, Thaci D, Hamilton JD, Graham NM, Bieber T, Rocklin R et al., Dupilumab treatment in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis, N Engl J Med 2014; 371: 130-9.
21. Gittler J, Shemer A, Suarez-Farinas M, Fuentes-Duculan J, Gulewicz KJ, Wang CQF et al., Progressive activation of T(H)2/T(H)22 cytokines and selective epidermal proteins characterizes acute and chronic atopic dermatitis, J Allergy Clin Immunol 2012; 130: 1344-54.
22. Elias P, Wakefield JS, Mechanisms of abnormal lamellar body secretion and the dysfunctional skin barrier in patients with atopic dermatitis, J Allergy Clin Immunol 2014; 134: 781-91.
23. Samuelov L, Sprecher E, Peeling off the genetics of atopic dermatitis-like congenital disorders, J Allergy Clin Immunol 2014; 134: 808-15.
24. Thyssen JP, Kezic S, Causes of epidermal filaggrin reduction and their role in the pathogenesis of atopic dermatitis, J Allergy Clin Immunol 2014; 134: 792-9.
25. Simpson EL, Chalmers JR, Hanifin JM, Thomas KS, Cork MJ, McLean WHI et al., Emollient enhancement of the skin barrier from birth offers effective atopic dermatitis prevention, J Allergy Clin Immunol 2014; 134: 818-23.
26. Horimukai K, Morita K, Narita M, Kondo M, Kitazawa H, Nozaki M et al., Application of moisturizer to neonates prevents development of atopic dermatitis, J Allergy Clin Immunol 2014; 134: 824-30.
27. Bath-Hextall FJ, Jenkinson C, Humphreys R, Williams HC, Dietary supplements for established atopic eczema, Cochrane Database Syst Rev. 2012 Feb 15; (2): CD005205, doi: 10.1002/14651858.CD005205.pub3.
28. Cohrane Library, Editorial Group: Cochrane Skin Group.
29. Cuello-Garcia CA, Bożek JL, Fiocchi A et al., Probiotics for the prevention of allergy: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials, J Allergy Clin Immunol 2015; 136: 952-61.
30. Chang Y, Trivedi M, Jha A et al., The value of Synbiotics in Atopic Dermatitis: Dermatology News, Published ahead of print January 25 2016; JAMA Pediatr, doi: 10.101/jamapediatrics.2015.3943.
31. Galinski EA, Pfeiffer HP, Truper HG. 1,4,5,6-Tetrahydro-2-methyl-4-pyrimidinecarboxylic acid. A novel cyclic amino acid from halophilic phototrophic bacteria of the genus Ectothiorhodospira, Eur J Biochem 1985; 149(1): 135-9.