

ATOPIJSKI DERMATITIS

NIVES PUSTIŠEK¹, SUZANA LJUBOJEVIĆ HADŽAVDIĆ²

Atopijski dermatitis (AD) je česta kožna bolest s prevalencijom 15 do 30% u djece, a 2% do 10% u odraslih. AD je upalna bolest kože karakterizirana svrbežom, kroničnim ili kronično recidivirajućim tijekom i obično se pojavljuje u obiteljima s drugim atopijskim bolestima (bronhalna astma i/ili alergijski rinokonjuktivitis). Etiopatogeneza je složena i još nije u potpunosti razjašnjena. Bolest je uvjetovana kombinacijom genetske predispozicije i okolišnih čimbenika. Klinička slika AD-a može se mijenjati od blagih do srednje teških i teških oblika bolesti, a dijagnoza i procjena težine bolesti određuju se prema standardiziranim kriterijima i testovima za procjenu težine bolesti. Dijagnoza AD-a postavlja se na temelju kliničkih kriterija i trenutačno ne postoji laboratorijski parametar koji bi mogao razlikovati AD od drugih dermatoza. Liječenje AD-a uključuje lokalnu i sistemsku terapiju te prepoznavanje i izbjegavanje čimbenika pogoršanja ekcema. U lokalnoj terapiji savjetuje se redovita primjena emolijensa, a u razdobljima pogoršanja ekcema lokalna protuupalna (lokalni kortikosteroidi i inhibitori kalcineurina) i antimikrobna terapija. Za srednje teške i teške oblike AD dostupan je i novi lokalni pripravak, fosfodiesteraza 4 inhibitor, krisaborol mast 2%. Za teže oblike bolesti na raspolaganju je fototerapija, odnosno sistemsko imunosupresivno liječenje (primjena ciklosporina, metotreksata, azatioprina), a za osobe sa srednje teškim i teškim oblikom AD-a koji nisu odgovarajuće odgovorili na peroralnu terapiju dostupan je dupilumab. Ostali oblici liječenja uključuju imunoterapiju, dodatne, alternativne metode liječenja, psihosomatsko savjetovanje i edukaciju.

Deskriptori: ATOPIJSKI DERMATITIS, KLINIČKA SLIKA, LIJEČENJE

Atopijski dermatitis (AD) česta je, kronično recidivirajuća upalna bolest kože koja se tipično javlja u osoba s atopijskom

konstitucijom. Obilježen je kliničkom slikom ovisnom o dobi bolesnika, suhom kožom i svrbežom te je često udružen s drugim atopijskim bolestima kao što su nutritivna alergija, astma i/ili alergijski rinitis.

AD je poznat i pod sinonimima ekcem, neurodermitis, purigo ekcem, fleksularni ekcem, prurigo Besnier, atopijski ekcem, endogeni ekcem, astma ekcem, atopijski ekcem/dermatitis sindrom, pruridermatitis allegica chronica constitutionalis (Kogoj), lichen agrius, infatilni ekcem i atopiformni dermatitis (1, 2).

¹Klinika za dječje bolesti Zagreb

Klinika za pedijatriju

²Klinički bolnički centar Zagreb i Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

Klinika za dermatologiju i venerologiju

Adresa za dopisivanje:

Prim. dr. sc. Nives Pustišek, dr. med.

Klinika za dječje bolesti Zagreb

Klinika za pedijatriju

10000 Zagreb, Klaićeva 16

E-mail: pustisek.nives@gmail.com

Epidemiologija i etiopatogeneza

Prevalencija AD-a je u zadnjih 30-ak godina porasla dva do tri puta te se procjenjuje da je u industrijskim zemljama zahvaćeno 15-30% djece, odnosno 2-10% odraslih (3, 4). AD ima tendenciju povlačenja s dobi tako da 70% djece ozdravi prije adolescentne dobi (4). AD je često prva bolest u atopijskom maršu, odnosno prva bolest na putu kasnijeg nastanka drugih atopijskih bolesti (5, 6).

Gotovo 30% djece s AD-om u kasnijoj životnoj dobi razvit će astmu, odnosno gotovo 70% razvit će alergijsku senzibilizaciju i simptome alergijskog rinitisa (5-7). Veća je vjerojatnost razvoja atopijskog marša što je AD težeg oblika i što je bolest počela ranije te ako je uz AD prisutna i alergija na hranu (6, 7).

Etiopatogeneza AD-a je složena i još nije u potpunosti razjašnjena (8). Bolest je uvjetovana kombinacijom genetske predispozicije i okolišnih čimbenika (3, 4, 9). Najnovije spoznaje u patogenezi AD-a upućuju na poremećaj funkcije epidermalne barijere, poremećaj imunosnog odgovora, abnormalnu kolonizaciju kože mikroorganizmima te pojačanu sklonost infekcijama kože (3, 4, 10-12). Od velike je važnosti i utjecaj psihosomatskih čimbenika, odnosno stresa u patogenezi AD-a (13, 14).

Klinička slika

Morfologija i lokalizacija kožnih promjena AD-a razlikuje se prema dobi, trajanju AD-a, djelovanju precipitirajućih faktora, odnosno prisutnim komplikacijama poput superinfekcije (15). Manifestacija AD-a razlikuje se od vrlo blagog oblika bolesti do izrazito teškog AD-a koji ima značajan utjecaj na svakodnevni život oboljelog i njegove obitelji. Bolest ima kroničan, odnosno kronično-recidivirajući tijek te se izmjenjuju razdoblja regresije i

egzacerbacije promjena na koži uz svrbež. Svrbež je često glavni problem AD-a i to ne samo zbog neugodnog osjećaja, već i zbog toga što grebanje pogoršava kožne promjene uzrokujući sekundarne lezije kao ekzorijacije i lihenifikaciju te pospješuje razvoj sekundarnih infekcija (15). Suhoća kože je prisutna u većine pacijenata. Ona može biti lokalizirana na određene dijelove tijela, ali najčešće postoji generalizirana suhoća (15-17).

Infantilna faza bolesti (0-2 godine) karakterizirana je znatnim vlaženjem promjena, zahvaćanjem obraza, vlasišta, vrata, trupa i ekstenzorne strane ekstremiteta te dorzuma šaka i stopala (Slika 1). Pelenska regija je tipično pošteđena kao i perioralna regija. Na zahvaćenim regijama razvijaju se eritematozne makule uz papulovezikule ili kraste, odnosno infiltrirani plakovi uz vlaženje i formiranje krasta. Fazu djetinjstva (2-12 godina) karakterizira polimorfizam kliničke slike sa zahvaćanjem ekstenzornih strana ekstremiteta i fleksornih pregiba (Slika 2). S dobi se postupno razvijaju karakteristične papule i plakovi smješteni ponajprije na pregibima velikih zglobova, napose na vratu, lakтовima, zapešćima, koljenima i skočnim zglobovima, što je i karakteristika AD-a u kasnijem djetinjstvu. Na mjestima kroničnog zahvaćanja, intenzivan svrbež dovodi do stalnog češanja i trljanja rezultirajući stvaranjem zadebljanja kože, odnosno li-



Slika 1.
Infantilna faza bolesti



Slika 2.
Dermatitis pregiba

henifikacije (Slika 3). U adolescentnoj fazi (12-18 godina) i odrasloj dobi perzistiraju promjene u pregibnim regijama uz promjene na očnim kapcima, šakama, stopalima uz jak svrbež, ekzorijacije, lihenifikaciju i razvoj hiperpigmentacija i hipopigmentacija (Slika 4).

Lokalizirani oblici AD-a (ili tzv. minimalne varijante AD-a) uključuju ekcem kapaka; ragade ispod i iza uški; ra-



Slika 3.
Dermatitis uz naglašene ekzorijacije i lihenifikaciju



Slika 4.
Postupalne hipopigmentacije

gade nosnih otvora; ekfolijativni heilitis s pojavom žvala; ekcem vršaka prstiju i atopijsko stopalo; ekcem bradavica dojki i vulvarni ekcem (15). Stigme atopije ili minor-znakovi AD-a su hiperlinearnost dlanova i tabana, infraorbitalna brazda (Dennie-Morganov infraorbitalni nabor), bijeli dermografizam, bljedilo lica, zatamnjene kože oko očiju, Hertogheov znak (postranično prorijeđene ili potpuno odsutne obrve), niski rast kose u frontalnoj i temporalnoj regiji te folikularna keratoza (15, 18, 19).

Dijagnoza

Hanifin i Rajka donijeli su 1980. godine kriterije za postavljanje dijagnoze AD-a (Tablica 1) te definirali kliničku sliku bolesnika prema velikim i malim kriterijima (19). Za postavljanje dijagnoze AD-a potrebno je tri ili više osnovnih karakteristika (od mogućih četiri) i tri ili više sporednih karakteristika (od mogućih 23) (19).

Tablica 1.

*Dijagnoza atopijskog dermatitisa prema Hanifin i Rajka kriterijima**

Osnovni kriteriji (moraju biti prisutna 3 ili više)

1. tipične kožne promjene i njihova distribucija
 - lihenifikacija pregiba ili pojačan kožni crtež u odraslih
 - zahvaćenost lica i ekstenzornih površina u dojenčadi i male djece
 - svrbež
 2. kroničan ili kronično recidivirajući tijek dermatitisa
 3. pozitivna osobna ili obiteljska anamneza za atopijske bolesti (astma, alergijski rinitis ili AD)
-

Sporedni kriteriji (moraju biti prisutna 3 ili više)

1. Suhoća kože
 2. Ihtioza, pojačana izbrazdanost dlanova, pilarna keratoza
 3. Rana (tip i) reaktivnost u kožnim testovima
 4. Povišen IgE u serumu
 5. Početak u ranoj životnoj dobi
 6. Sklonost kožnim infekcijama (osobito *S. aureus* i HSV; oslabljena stanična imunost)
 7. Sklonost nespecifičnom dermatitisu šaka i stopala
 8. Ekcem bradavica dojki
 9. Heilitis
 10. Recidivirajući konjunktivitis
 11. Dennie-Morganova infraorbitalna brazda
 12. Keratokonus
 13. Katarakta
 14. Zatamnjenja orbita
 15. Bljedoća lica/eritem lica
 16. Pityriasis alba
 17. Nabori prednjeg dijela vrata (eng. anterior neck fold)
 18. Svrbež pri znojenju
 19. Nepodnošenje vune i lipidnih otapala
 20. Naglašenost perifolikularnih areala
 21. Preosjetljivost na hranu
 22. Tijek ovisan o okolišnim ili emocionalnim čimbenicima
 23. Blijedi dermatografizam (eng. delayed blanch)
-

*Modificirano prema Hanifin JM, Rajka G. (19)

Dijagnostičke kriterije naknadno je revidirala skupina autora iz Velike Britanije (20). Prema njihovim kriterijima dijagnoza AD-a temelji se na simptomu svrbeža uz tri ili više simptoma: 1. dermatitis u pregibima (ili na obrazima u djece mlađe od 10 godina); 2. udruženost s bronhalnom astmom ili polenozom (ili atopija kod rođaka ako je dijete mlađe od četiri godine); 3. anamnestički podatak o generaliziranoj suhoći kože tijekom proteklih godinu dana; 4. početak bolesti prije navršene druge godine ako je dijete mlađe od četiri godine.

Naknadno su predloženi kriteriji "Millenium" za postavljanje dijagnoze AD-a uz nalaz povišenih specifičnih IgE-protutijela i tri glavna kriterija (svrbež, tipičan izgled i distribuciju promjena, kronični ili kronično-recidivirajući tijekom bolesti) (21). Povišena razina ukupnog IgE-a i alergen specifičnih IgE-protutijela kao i pozitivitet u kožnim testovima nije prisutan u svih oboljelih.

Američka akademija za dermatologiju u smjernicama iz 2014. predložila je da se kao glavni dijagnostički kriteriji uzimaju revidirani dijagnostički kriteriji Hanifina i Rajke iz 2003. godine (22, 23). Predloženi dijagnostički kriteriji uključuju: osnovne kriterije (koji moraju biti prisutni): svrbež, dermatitis (akutni, subakutni, kronični), tipične kožne promjene i njihova distribucija, kronični ili kronično-recidivirajući tijekom dermatitisa; važne kriterije (nalaze se u većine oboljelih, govore u prilog dijagnozi): rani početak bolesti, atopija (pozitivna osobna ili obiteljska dijagnoza, povišena razina ukupnog IgE-a), suhoća kože; udružene kriterije (koji pomažu u postavljanju dijagnoze, ali nisu specifični za postavljanje dijagnoze): atipični vaskularni odgovor (npr. bljedilo lica, bijeli dermografizam, odgođeno bljedilo), keratosis pilaris, pityriasis alba, hiperlinearnost dlanova, ihtioza, okularne i periokularne promjene, perioralne/periaurikularne lezije, lihenifikacija/prurigo promjene (22,

23). Prvi put dijagnostički kriteriji navode i isključujuće bolesti kao svrbež, seboreični dermatitis, kontaktni alergijski ili iritativni dermatitis, ihtioze, T-stanični limfom, psorijazu, fotosenzitivne dermatoze, imunodeficijencije, odnosno eritodermiju drugih uzroka (22, 23).

Ako AD ne odgovara na terapiju, treba isključiti različite nutritivne, metaboličke i imunosne poremećaje u djece i kutani T-stanični limfom u odraslih (22). U slučaju pogoršanja dermatitisa ili ukoliko dermatitis slabo odgovara i/ili se pogoršava na terapiju, posebice na koži lica i šaka, potrebno je učiniti alergološko testiranje zbog potvrde/isključenja alergijskoga kontaktnog dermatitisa (24).

Liječenje

Liječenje AD-a obuhvaća opće mjere, lokalno farmakološko liječenje, fototerapiju, sistemno farmakološko liječenje i ostale oblike liječenja (25). Individualni terapijski plan postavlja se na temelju bolesnikove dobi, težine kliničke slike i lokalizacije kožnih promjena, a svakako treba uzeti u obzir koji od brojnih provokacijskih čimbenika izazivaju egzacerbacije kod bolesnika (25).

Opće mjere

U opće mjere liječenja AD-a možemo ubrojiti identifikaciju i izbjegavanje okidača, edukaciju, kupanje, pranje i njegu kože bolesnika. Identifikacija okidača (trigera) koji pogoduju pogoršanju bolesti kod svakog pojedinog bolesnika je vrlo važan faktor u liječenju jer njihovo izbjegavanje omogućuje duže remisije. Nespecifični provocirajući čimbenici mogu biti: fizikalni kao npr. mehanički iritansi (vuna), kemijski (kiseline, lužine, otapala, izbjeljivači, voda) ili biološki čimbenici (alergeni, mikroorganizmi). Zagađivači zraka poput cigaretnog dima, hlapljivih

organskih tvari u zatvorenim prostorima i ispušni plinovima u vanjskom zraku imaju negativni učinak na bolesnike s AD-om (25). U specifične provocirajuće čimbenike ubrajaju se aeroalergeni, dlaka i epitel životinja, prehrana, kontakti alergeni te čimbenici radnog okoliša (25). Nemoguće je u potpunosti izbjeći kontakt sa specifičnim i nespecifičnim provocirajućim čimbenicima. Izbjegavati životinje se savjetuje samo u bolesnika senzibiliziranih na dlake i/ili epitel životinja koji imaju pogoršanje kožnih i/ili dišnih promjena kada su u kontaktu s njima (25). Alergiju na hranu ima otprilike trećina djece sa srednje teškim i teškim AD-om (25). Eliminacijske dijetе su opravdane jedino ukoliko se dokaže preosjetljivost na hranu testovima provokacije (25). Na kontaktnu preosjetljivost potrebno je posumnjati kod pogoršanja kliničke slike AD-a s diseminacijom na veću površinu tijela, ukoliko nema poboljšanja kliničke slike unatoč preporučenoj terapiji, kod promjena kože koje su dominantno na specifičnim mjestima (kapci, lice, šake, vrat, nugalna regija), pojave dishidrotičnih promjena te pogoršanja kožnih promjena po aplikaciji lokalnih kortikosteroida (25). Uz uobičajene kontaktne alergene, emulgatori, mirisi, konzervansi i drugi dodaci u kozmetičkim preparatima su česti izvor kontaktne senzibilizacije u osoba s AD-om (25).

Edukacija pacijenata i roditelja o AD-u osnova je ispravnog pristupa u liječenju AD-a. Strukturirani edukacijski programi pod nazivom "Škola atopije", vođeni timom sastavljenim od dermatologa, pedijatra, medicinske sestre, psihologa i nutricionista, pokazali su se izuzetno uspješnima u smanjenju težine bolesti i smanjenju utjecaja bolesti na kvalitetu života oboljelih i njihovih obitelji (26).

Kupanje uklanjanja ljuske, kraste, sušene kreme, alergene i iritanse. No voda koja ostaje na koži dodatno isparava što djeluje isušujuće i upravo je zato vrlo važ-

no odmah nakon kupanja (pravilo tri minute) nanijeti sredstvo za njegu kože (27, 28). Općenito je prihvaćeno da kupanje traje kratko (5-10 minuta), s nižom temperaturom vode (27-30°C) (27, 28). Od sredstava za pranje savjetuje se uporaba sindeta (sintetskih deterdženata) čiji pH odgovara pH kože (4 do 5,5), hipoalergeni su i bez aditiva.

Osnova terapije održavanja u liječenju AD-a je redovito korištenje sredstava za njegu kože kako bi se savladala suhoća i pretjerani gubitak vode iz kože. Sredstva za njegu kože (emolijensi) mogu biti u obliku kreme, masti, ulja, gela ili losiona (25). Oni obično sadrže ovlaživače (poboljšavaju hidrataciju rožnatog sloja, poput uree i glicerola), okluzivne sastojke (sprječavaju transepidermalni gubitak vode formiranjem fizičke barijere, poput vazelina, različitih voskova, mineralnih ulja i silikona) i omekšavajuće sastojke (podmazuju i omekšavaju kožu, poput estera glikol stearata i gliceril stearate). Emolijensi "plus" su lokalni preparati koji sadrže aktivnu, ne medicinsku tvar (25). Ti preparati mogu sadržavati: saponine, flavonoide, riboflavine iz ekstrakta zobi te bakterijske lizate (25). Razvila se i novija generacija sredstava za njegu kože pod nazivom engl. "prescription emollient devices" (PEDs) (25). To su preparati (uglavnom kreme) s posebnim omjerom raznih lipida ili sadržajem karakterističnih hidrolipida koji su napravljeni tako da specifično djeluju na oštećenje kožne barijere u AD-u, međutim još nije jasno dokazana njihova prednost pred klasičnim sredstvima za njegu kože (25). Odabir sredstva za njegu ovisan je o individualnom odabiru, a bitno je da bude siguran, djelotvoran, financijski prihvatljiv, hipoalergen, odnosno bez aditiva, mirisa i parfema (27, 28). Minimalna količina emolijensa koja se preporučuje je 150 do 200 grama tjedno za dijete odnosno 250 do 500 grama tjedno za odraslu osobu (25, 27).

Primjena vlažnih povoja indicirana je kod akutnih, izrazito vlažnih promjena, osobito u djece. Vlažni povoji vrlo brzo smiruju dermatitis, svrbež i pospješuju zacjeljivanje kože (25, 29). Primjenjuju se na način da se na kožu aplicira emolijens ili lokalni kortikosteroid (ovisno o potrebi liječenja), potom gaza natopljena fiziološkom otopinom koja se fiksira suhim povojem. Moguće je umjesto gaze koristiti pamučnu pidžamu, odnosno umjesto fiziološke otopine prokuhanu, ohlađenu vodu iz slavine. Vlažni povoj može se držati od nekoliko sati do čak 24 sata, ovisno o pacijentu. Donja vlažna gaza može se povremeno dodatno vlažiti, ovisno o potrebi i upali kože. Većina autora savjetuje primjenu vlažnih povoja uz lokalne kortikosteroide ne dulje od nekoliko dana (25). Pri primjeni vlažnih povoja uz LKT treba voditi računa o većoj resorpciji kortikosteroida, posebice na pregibnim lokalizacijama (25).

Lokalno farmakološko liječenje

Lokalno farmakološko liječenje uključuje lokalnu kortikosteroidnu terapiju (LKT), lokalnu terapiju kalcineurin inhibitorima (LCI), lokalnu antimikrobnu terapiju i neke druge oblike lokalnog liječenja.

LKT još uvijek predstavlja terapiju izbora AD-a u egzacerbacijama bolesti. Izbor jačine preparata ovisi o dobi bolesnika, intenzitetu upalnih kožnih promjena i lokalizaciji. Prema europskoj se školi lokalni kortikosteroidi dijele u četiri skupine, s tim da je skupina jedan najmanje, a skupina četiri najjače potentna (27). Prema američkoj se školi lokalni kortikosteroidi dijele u sedam skupina, s time da prvu skupinu čine najpotentniji, a sedmu skupinu najmanje potentni kortikosteroidi (27). Jasno je da će jači kortikosteroid prije dovesti do smirivanja promjena, ali je njegova primjena povezana i s više neželjenih reakcija. Uz pravilnu i kontroliranu primjenu odgovarajućih pripravaka te eviden-

ciju potrošene količine moguće je izbjeći potencijalne vrlo ozbiljne lokalne (strije, teleangiektazije, atrofiju kože, petehije) i sistemske nuspojave (supresija osi hipotalamus-hipofiza-adrenalna žlijezda). U djece je veća mogućnost sistemskih nuspojava zbog većeg odnosa površine kože i tjelesne mase i zato treba biti posebno oprezan. Od neželjenih reakcija vezanih uz LKT opisuje se i tahifilaksija, odnosno potreba da se blaža terapija zamijeni jačom te kontaktna preosjetljivost najčešće u obliku kroničnog dermatitisa koji nastaje ili se ne smiruje nakon primjene LKT-a (28). Strah od kortikosteroida, kortikofobija, često je prisutan među roditeljima i pacijentima te utječe na uspjeh terapije (30, 31). Za akutna pogoršanja savjetuje se primjena LKT-a jedan ili dva puta dnevno do potpunog smirenja ekcema, a u nastavku redovita primjena emolijensa. Kod pacijentima kod kojih dolazi do brzog povratka dermatitisa savjetuje se tzv. proaktivna primjena (terapija održavanja) lokalne protuupalne terapije, koja se primjenjuje dva do tri puta tjedno od nekoliko tjedana do nekoliko mjeseci radi smanjivanja recidiva, odnosno potpune obnove kožne barijere (25, 32).

LCI (tacrolimus 0,03%, 0,1%; pimecrolimus 1%) djeluje imunosupresivno preko inhibicije enzima kalcineurina čime se blokira T-stanična aktivacija i oslobađanje proinflammatoryh citokina i medijatora (25). Također djeluju na aktivaciju mastocita, a tacrolimus i na epidermalne dendritičke stanice (25, 33). Glavna prednost LCI-a prema LKT je što ne izaziva atrofiju kože te mu prednost treba dati u svim regijama gdje nije poželjna dugotrajna primjena LKT-a poput lica, kapaka, pregiba i spolovila (25). Oba su preparata registrirana za primjenu u djece starije od dvije godine (tacrolimus 0,1% za starije od 14 godina), iako se može savjetovati i tzv. engl. off label primjena u djece mlađe od dvije godine (25). Neželjene reakcije su lokalne iritacije, crvenilo, pečenje kože koje traju od nekoliko sekundi do desetak mi-

nuta nakon primjene preparata i obično se smiruju kako se smiruje i dermatitis (25). Upozorenja o mogućem razvoju tumora (engl. FDA black-box warning), odnosno veće učestalosti infekcija kod dugotrajne lokalne primjene ovih preparata studijama nisu potvrđene (25). Osim klasične primjene u akutnim fazama pogoršanja dermatitisa danas se sve više savjetuje proaktivna, intermitentna primjena LCI-ja dva do tri puta tjedno na mjestima češćeg pojavljivanja ekcema u svrhu potpune obnove oštećene kožne barijere i sprječavanja relapsa dermatitisa, a moguće i razvoja atopijskog marša (25).

U pacijenata sa srednje teškim i teškim oblikom AD-a i kliničkim znakovima sekundarne bakterijske infekcije savjetuje se lokalna antimikrobna terapija, primjena tzv. engl. bleach baths i intranazalne aplikacije mupirocina tijekom tri mjeseca (25, 28). Pod pojmom bleach baths podrazumijeva se primjena 6% natrijevoga hipoklorita u količini od 60 do 120 mL na 151 litru vode, čime se dobije konačna koncentracija natrijeva hipoklorita od 0,005% (34). Kupke se preporučuju 2-3 puta tjedno, kratko tijekom 5-10 minuta. Kožu obavezno isprati tekućom vodom nakon kupke (25, 34). Novi lokalni preparat za liječenje atopijskog dermatitisa 2% krisaborol mast koja se koristi se za liječenje blagog do srednje teškog oblika AD-a u djece od druge godine života i odraslih bolesnika (35, 36).

Fototerapija

Fototerapija je druga linija terapije koja se primjenjuje kod teških, difuznih oblika AD-a kod kojih LKT i LCI nisu donijeli zadovoljavajuće rezultate (37, 38). Primjenjuju se različiti oblici fototerapije: prirodno sunčevo svjetlo, uskospektralna (engl narrow band - NB) - UVB (312 nm), kombinacija UVA-UVB, UVA 1, psoralen plus UVA (PUVA) i drugi oblici fototerapije. Najčešće primjenjivan oblik fototerapije je NB-UVB zbog dobre sigurnosti, djelotvornosti i dostupnosti (37, 38).

Sistemska farmakološko liječenje

Sistemska farmakološko liječenje uključuje oralne antihistaminike, sistemsku antimikrobnu terapiju, sistemsku kortikosteroidnu i imunosupresivnu terapiju te biološku terapiju.

Oralni antihistaminici često se primjenjuju kod bolesnika s AD-om u svrhu smirivanja svrbeža iako nema dovoljno dokaza za njihovu djelotvornost (37, 38). Kratkotrajna povremena primjena sedirajućih antihistaminika ima smisla u pozitivnom djelovanju na san kod prisutnoga noćnog svrbeža, ali nikako ne mogu biti zamjena za ispravnu lokalnu terapiju AD-a (38). Nesedirajući antihistaminici ne preporučuju se kao dio terapije AD-a osim ako nema udruženih znakova atopije koje su potaknute oslobađanjem histamina iz mastocita kao što su alergijski rinitis ili urtikarija (38).

Sistemska antibiotska terapija se uz redovitu terapiju AD-a primjenjuje u pacijenata s klinički vidljivom bakterijskom infekcijom (38). Sistemska antivirusna terapija primjenjuje se kod ekcema herpeticum (38).

Uporaba učestale sistemske kortikosteroidne terapije nije preporučljiva u terapiji AD-a zbog nuspojava i rizika egzacerbacije bolesti (engl. rebound fenomena) nakon prestanka njegove primjene. Sistemska kortikosteroidna terapija potrebno je primijeniti iznimno, te ograničiti je na akutne, generalizirane i teške oblike AD-a te za potrebe premošćivanja terapije do djelovanja drugih oblika terapije (38). Primjenjuje se u dozi od 0,5 do 1 mg/kg/dn.

Sistemska imunosupresivna terapija primjenjuje se u pacijenata s AD-om koji ne reagiraju na lokalnu terapiju i fototerapiju, a bolest ima značajan utjecaj na kvalitetu života (38). Najčešće korišteni oralni

imunosupresivi u liječenju AD-a su ciklosporin A, azatioprin, i metotreksat i mikofenolat mofetil (38).

Biološki lijekovi su skupina rekombinantnih proteina (protutijela ili fuzijski proteini), proizvedenih biološkim procesima kako bi specifično djelovali na upalne stanice, njihove produkte ili receptore. Na taj način utječu na broj, aktivaciju i funkciju upalnih stanica ili pak djelovanje citokina ili specifičnih protutijela te dovode do smanjenja upalnog odgovora. Biološki lijekovi indicirani su za liječenje srednje teških i teških oblika AD-a koji nisu regredirali na primijenjenu lokalnu i peroralnu terapiju.

Dupilumab je za sada jedini registrirani biološki lijek koji je registriran za liječenje srednje teškog do teškog oblika AD-a u odraslih bolesnika kojima lokalno liječenje ne kontrolira bolest na zadovoljavajući način ili je ono kontraindicirano. Radi se monoklonskom protutijelu koje inhibira djelovanje dva ključna citokina odgovorna za Th2 imunološki odgovor, interleukina 4 (IL-4) te interleukina 13 (IL-13) (39). Brojni biološki lijekovi (nemolizumab, tralokinumab, lebrikizumab, tezepelumab, upadacitinib) su u kliničkoj fazi II i/ili III ispitivanja (39).

U liječenju bolesnika s teškim oblikom AD-a koji ne reagiraju na lokalno niti sustavno farmakološko liječenje upotrebljavaju su i drugi biološki lijekovi koji nisu registrirani za liječenje AD-a poput alefacepta, rituksimaba, mepolizumaba, ustekinumaba i omalizumab (39).

Ostali oblici liječenja

U ostale oblike liječenja AD-a možemo ubrojiti imunoterapiju, dodatne i alternativne metode liječenja te psihosomatsko savjetovanje (39).

Zaključak

AD je kožna bolest visoke incidencije, kompleksne etiopatogeneze, kliničke slike i terapije. Bolest ima značajan utjecaj na kvalitetu života samih bolesnika i njihovih obitelji te o tome treba voditi računa kod određivanja terapije. Individualan terapijski plan postavlja se na temelju bolesnikove dobi, težine kliničke slike i lokalizacije kožnih lezija, a svakako treba uzeti u obzir i to koji od brojnih provokacijskih čimbenika izazivaju pogoršanja dermatitisa. Za pravilni terapijski pristup, bolesnike je potrebno educirati o samoj bolesti, razlozima nastajanja i terapiji, što je važno za suradljivost u provođenju terapije.

Kratice:

AD - atopijski dermatitis
LKT - lokalna kortikosteroidna terapija
LCI - lokalna terapija kalcineurin inhibitorima

NOVČANA POTPORA/FUNDING

Nema/None

ETIČKO ODOBRENJE/ETHICAL APPROVAL

Nije potrebno/None

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

1. Lipozenčić J, Ljubojević S, Marinović Kulišić S. Atopijski dermatitis u odraslih. In: J. Lipozenčić et al. Alergijske i imunosne bolesti. ed. Zagreb: Medicinska naklada; 2011; 239.

2. Silverberg JI, Thyssen JP, Paller AS et al. What's in a name? Atopic dermatitis or atopic eczema, but not eczema alone. *Allergy*. 2017; 72: 2026-30.
3. Bieber T. Atopic dermatitis. *Ann Dermatol*. 2010; 22 (2): 125-37.
4. Bieber T. Atopic dermatitis. *N Engl J Med*. 2008; 358 (14): 1483-94.
5. Multicenter Allergy Study Group. The natural course of atopic dermatitis from birth to age 7 years and the association with asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2004; 113 (5): 925-31.
6. Spergel JM. Epidemiology of atopic dermatitis and atopic march in children. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2010; 30 (3): 269-80.
7. Gustafsson D, Sjöberg O, Foucard T. Development of allergies and asthma in infants and young children with atopic dermatitis-a prospective follow-up to 7 years of age. *Allergy*. 2000; 55 (3): 240-5.
8. Bieber T. Many ways lead to Rome: a glance at the multiple immunological pathways underlying atopic dermatitis. *Allergy*. 2013; 68 (6): 957-8.
9. Barnes KC. An update on the genetics of atopic dermatitis: scratching the surface in 2009. *J Allergy Clin Immunol*. 2010; 125 (1): 16-29.
10. Fuiano N, Incorvaia C. Dissecting the causes of atopic dermatitis in children: less foods, more mites. *Allergol Int*. 2012; 61 (2): 231-43.
11. Novak N, Leung DY. Advances in atopic dermatitis. *Curr Opin Immunol*. 2011; 23 (6): 778-83.
12. Irvine AD, McLean WH, Leung DY. Filaggrin mutations associated with skin and allergic diseases. *N Engl J Med*. 2011; 365 (14): 1315-27.
13. Oh SH, Bae BG, Park CO et al. Association of stress with symptoms of atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol*. 2010; 90 (6): 582-8.
14. Suárez AL, Feramisco JD, Koo J, Steinhoff M. Psychoneuroimmunology of psychological stress and atopic dermatitis: pathophysiologic and therapeutic updates. *Acta Derm Venereol*. 2012; 92 (1): 7-15.
15. Kunz BIF, Ring J. Clinical features and diagnostic criteria of atopic dermatitis. In: Harper J, Oranje A, Prose N. *Textbook of pediatric dermatology*. Massachusetts: Blackwell Publishing; 2006; 227.
16. Uehara M, Miyauchi H. The morphologic characteristics of dry skin in atopic dermatitis. *Arch Dermatol*. 1984; 120 (9): 1186-90.
17. Williams HC. Clinical Practice Atopic dermatitis. *N Engl J Med*. 2005; 352: 2314-24.
18. Rudzki E, Samochocki Z, Rebandel P et al. Frequency and significance of the major and minor features of Hanifin and Rajka among patients with atopic dermatitis. *Dermatology*. 1994; 189: 41-6.
19. Hanifin JM, Rajka G. Diagnostic features on atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)*. 1980; 92: 44-7.
20. Williams HC, Burney PG, Hay RJ et al. The UK working party's diagnostic criteria for atopic dermatitis I. Derivation of a minimum set of discriminators for atopic dermatitis. *Br J Dermatol*. 1994; 131 (3): 383-96.
21. Schram ME, Leeflang MM, DEN Ottolander JP, Spuls PI, Bos JD. Validation and refinement of the Millennium Criteria for atopic dermatitis. *J Dermatol*. 2011; 38 (9): 850-8.
22. Eichenfield LF, Tom WL, Chamlin SL et al. Guidelines of care for management of atopic dermatitis. Section 1. Diagnosis and assessment of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2014; 70 (2): 338-51.
23. Eichenfield LH, Hanifin JM, Luger TA, Stevens SR, Pride HB. Consensus conference on pediatric atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2003; 49 (6): 1088-95.
24. Thyssen JP, McFadden JP, Kimber I. The multiple factors affecting the association between atopic dermatitis and contact sensitization. *Allergy*. 2014; 69 (1): 28-36.
25. Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018; 32 (5): 657-82.
26. Pustišek N, Šitum M, Vurnek Živković M, Ljubović Hadžavdić S, Vurnek M, Niseteo T. The significance of structured parental educational intervention on childhood atopic dermatitis: a randomized controlled trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016; 30 (5): 806-12.
27. 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: 1045-60.

28. Eichenfield LF, Tom WL, Berger TG et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis. Section 2. Management and treatment of atopic dermatitis with topical therapies. *J Am Acad Dermatol.* 2014; 71 (1): 116-32.
29. Wollenberg A, Oranje A, Deleuran M et al. ETFAD/EADV Eczema task force 2015 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adult and paediatric patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2016; 30 (5): 729-47.
30. Kojima R, Fujiwara T, Matsuda et al. Factors associated with steroid phobia in caregivers of children with atopic dermatitis. *Ped Dermatol* 2013; 30 (1): 29-35.
31. 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 (4): 808-14.
32. Wollenberg A, Ehmann LM. Long term treatment concepts and proactive therapy for atopic eczema. *Ann Dermatol* 2012; 24 (3): 253-60.
33. Werfel T, Heratizadeh A, Aberer W et al. S2k guideline on diagnosis and treatment of atopic dermatitis - short version. *Allergo J Int.* 2016; 25: 82-95.
34. Barnes TM, Greive KA. Use of bleach baths for the treatment of infected atopic eczema. *Australas J Dermatol.* 2013; 54: 251-8.
35. Paller AS, Tom WL, Lebwohl MG et al. Efficacy and safety of crisaborole ointment, a novel, non-steroidal phosphodiesterase 4 (PDE4) inhibitor for the topical treatment of atopic dermatitis (AD) in children and adults. *J Am Acad Dermatol.* 2016; 75 (3): 494-503.
36. Stein Gold LF, Spelman L, Spellman MC, Hughes MH, Zane LT. A Phase 2, Randomized, Controlled, Dose-Ranging Study Evaluating Crisaborole Topical Ointment, 0.5% and 2% in Adolescents With Mild to Moderate Atopic Dermatitis. *J Drugs Dermatol.* 2015; 14 (12): 1394-9.
37. 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 (9): 1176-93.
38. Sidbury R, Davis DM, Cohen DE et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis. Section 3. Management and treatment of atopic dermatitis with phototherapy and systemic agents. *J Am Acad Dermatol.* 2014; 71 (2): 327-49.
39. Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part II. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018; 32 (6): 850-78.

Summary

ATOPIC DERMATITIS

Nives Pustišek, Suzana Ljubojević Hadžavdić

Atopic dermatitis (AD) is a very common skin disease affecting 15-30% of children and 2-10% of adults. AD is inflammatory, pruritic, chronic, relapsing skin disease often occurring in families with other atopic diseases (e.g. bronchial asthma and/or allergic rhino-conjunctivitis). The pathogenesis is very complex and not completely understood, resulting from interplay between genetic predisposition and environmental factors. The clinical picture varies from mild to moderate and severe forms of disease. The assessment of the disease severity is determined with standardized criteria and tests. Diagnosis is based on clinical criteria only, and there is no known pathognomonic laboratory biomarker for AD diagnosis. AD management includes topical and systemic treatment, with identification and avoidance of eczema provoking factors. The mainstream of topical treatment is regular use of emollients, while in the disease flare up, topical anti-inflammatory drugs (e.g. topical glucocorticosteroids, topical calcineurin inhibitors) and antimicrobial therapy are prescribed. A topical phosphodiesterase 4 inhibitor, crisaborole ointment 2% is novel local treatment for mild to moderate AD. Phototherapy and systemic anti-inflammatory drugs (e.g. cyclosporine A, methotrexate, azathioprine) are used in severe forms of the disease. Dupilumab is registered for moderate to severe AD in patients who did not respond to previous systemic anti-inflammatory treatment. Other forms of treatment include immunotherapy, complementary medicine, psychosomatic counseling, and educational interventions.

Descriptors: ATOPIC DERMATITIS, CLINICAL PRESENTATION, TREATMENT