

A kezelések biztonsága atópiás eczémában

The safety of the treatment in atopic dermatitis

TÖRÖK LÁSZLÓ DR.

Megyei Kórház Bőrgyógyászata, Kecskemét

ÖSSZEFOGLALÁS

A mai szigorú, hosszú távú biztonsági szempontok tükrében az atópiás eczémával és annak kezelésével kapcsolatban olyan új kérdések merültek fel, amelyekkel korábban a szakma csak részben vagy egyáltalán nem foglalkozott. Mennyire biztonságosak kezelések és vannak e még a már régóta ismert atópiás eczémának újabb klinikai vonatkozásai. A közlemény ezeket mutatja be az eddigi érvek és ellenérvek tükrében. Sajnos, ezekre ma még nem lehet minden esetben megnyugtató választ adni. Fontos, hogy a kezelőorvos ismerje az újabb dilemmákat, a kezeléseket előírás szerint hajtsa végre, mérlegelje a kezelések előnyeit és hátrányait és gondosan figyelje meg és kövesse betegeit az új kihívások szem előtt tartásával.

Kulcsszavak:

atópiás eczéma - a daganat rizikó kérdése
atópiás eczémában - a helyi és a belső
kezelések rövid, ill. hosszú távú biztonsága

SUMMARY

In the mirror of the recent, long-term and strict safety aspects, new issues have emerged in connection with atopic dermatitis and its treatment which were not known before in dermatology i.e. how safe the treatments are, whether there are new clinical relations of this long-known disorder. The article discusses these issues in the respect of the so far known pro and con arguments. Unfortunately, satisfying answer still can not be given to these questions in every respect. It is important that specialist should be aware of the new dilemmas, the treatments should be carried out according to the producer's instruction, the risk and benefits of the drug should be taken into consideration. Moreover, careful observation should be made with follow-up in view of new challenges.

Key words:

atopic dermatitis - the question of tumour
risk in atopic dermatitis - short-, long-term
safety of topical and oral treatments

Az atópiás eczéma krónikus, recidiváló, gyulladásos dermatosis, amely a fejlett országokban már a gyermekek 7-20%-t és a felnőttek 1-3%-át érinti. Patogenezisében újabban a bőr barrier zavarához és immundiszregulációjához vezető genetikai, továbbá környezeti tényezőknek (irritánsok, allergének, infekciók) tulajdonítanak szerepet. Az állandó viszketés, alvászavar és az infekciók, a pszichés következmények és a betegséggel kapcsolatos anyagi kiadások jelentősen befolyásolják a betegek és a családok életminőségét is.

A betegség kezelésében a külsőleg alkalmazott hidratáló készítmények (emollientek), újabban a zavart barrier funkciót helyreállító externák, a külsőleg és belsőleg alkalmazott gyulladás csökkentők és immunmodulánsok (szteroidok, calcineurin inhibitorok) játszanak fő szerepet. Míg korábban az új gyógyszerek vizsgálatánál elsősorban a hatékonyságot és a rövidtávon jelentkező mellékhatásokat vizsgálták, az újabb készítmények vonatkozásában ezek a szempontok kiegészül-

tek a gyógyszerek hosszú távú biztonságának kérdésével is.

A közleményben az atópiás eczéma kezelésében használt régebbi (ahol erre adatokat találtunk), ill. újabb gyógyszerek biztonsági kérdéseit vizsgáljuk az irodalmi adatok alapján kiemelve a hosszú távon jelentkezőket, különös tekintettel a daganat rizikóra.

Az atópiás eczéma per se, mint szövődmények, ill. betegségek rizikó forrása

A gyógyszeres kezelések részletes tárgyalás előtt utalni kívánunk arra, hogy az atópiás eczéma már önmagában is több olyan „természetes szövődménnyel” rendelkezhet, amilyenek a kezelések mellékhatásaiként is előfordulhatnak. Ezek a következők: infekció hajlam, amely a veleszületett immunitás zavara, a barrier diszfunkció, az állandó *Staphylococcus* kolonizáció talaján jön létre, epicután szenzitizáció, amely hám fokozott permeabilitására (a stratum corneum barrier zavarra) és a genetikai eredetű

immundiszfunkcióra vezethető vissza, atópiás menetelés (szénanátha, asthma bronchiale) kialakulása, szemészeti problémák: atópiás keratoconjunctivitis, keratoconus és cataracta. Ezek mellett újabban merült fel a betegség által jelentett daganat rizikó kérdése, amellyel kissé bővebben kívánunk foglalkozni.

Az atópiás eczéma és a daganatok?

A kérdéssel kapcsolatban két nézet különült el. Az egyik szerint atópiás eczémában csökkent a daganatok rizikója. A protektív hatást azzal magyarázzák, hogy az allergia stimulálja az immunrendszert, amely a mutáns sejteket elpusztítja és így gátolja a daganatok kifejlődését (immune surveillance teória). A másik hipotézis szerint atópiás eczémában nagyobb a daganat rizikó, mivel az immunrendszer krónikus antigén stimulációja véletlenszerű protoonkogenetikus mutációkhoz vezethet, amelyek növelik a daganatok kialakulásának esélyeit (1, 2, 3, 4).

Hwang és mtsai prospektív tanulmányukban ázsiai populáción vizsgálták az egyes atópiás betegségek és a daganat rizikó kapcsolatát. *Wedgeworth és mtsai* pedig az irodalomban talált 59 releváns epidemiológiai tanulmány alapján elemezték ezt a kérdést (5, 6). A közlemények nagyobb része az általános daganat rizikó növekedését találta. A vizsgálatokból *Arana és mtsai* munkája emelhető ki, amely nagyszámú eczémás betegen a 20-39 életkorban az általános daganat rizikó 49%-os növekedését látta a nem eczémás populációhoz képest (7). *Hwang és mtsai* az általános daganat rizikóban nem észleltek eltérést az átlagos populációhoz képest, de a 21-39 év közötti eczémásoknál 56 %-os rizikóemelkedést mutattak ki. Érdekes volt, ha a betegeknél mindhárom atópiás kondíció fennállt (rhinitis allergica, asthma bronchiale és atópiás eczéma), úgy az általános daganat rizikó csökkent volt (5). Ugyanakkor *Wang és Diepgen* 23 vizsgálat elemzésekor nem láttak fokozott daganat kockázatot. (2).

Lymphomák vonatkozásában a 18 vizsgálatból 12 nem talált kapcsolatot az eczémával, jóllehet az egyik tanulmányban a gyermekkori eczémában a non-Hodgkin lymphoma rizikója nagyobb volt, de az emelkedés nem volt szignifikáns. A felmérésből 6 vizsgálat észlelt pozitív kapcsolatot a lymphomával, kiemelve, hogy az eczéma súlyosságával a lymphoma-rizikó növekedett. A lymphomák egy része non-Hodgkin T-sejtes lymphoma volt. Ezt erősítik meg *Arana és Tennis* újabb felmérései is, akik kétszeres rizikóemelkedést mutattak ki (7, 8). A 15 vizsgálatból leukaemiával való kapcsolatot egy esetben találtak, ahol férfi eczémásoknál a lymphoid és a myeloid leukaemia rizikója jelentősen magasabb volt (9).

Központi idegrendszeri daganatok vonatkozásában 15 eset kontrol tanulmányban nem volt fokozott daganat rizikó. Ugyanakkor megemlíthetjük, hogy *Hagströmer* egy svéd felmérésben 60%-os agydaganat növekedést látott az átlagos populációhoz képest (10). Hasonló emelkedést észlelt ázsiai betegeken *Hwang* is (5). Ami az egyéb belső szervi daganatokot illeti *Hagströmer* az oesophagus és pancreas tumorok valamint az eczéma között talált pozitív kapcsolatot, míg 8 másik tanulmányban ez nem tudták igazolni (6, 10).

A nem-melanoma bőrdaganatokkal kapcsolatban *Wedgeworth és mtsai* öt vizsgálatot találtak, amelyek közül 3 észlelt nagyobb daganat rizikót, de ezek közül csak egyben voltak az eltérések szignifikánsak. Felmérések szerint a hospitalizált felnőtt betegeken, különösen a férfiakon volt nagyobb a rizikó, és a daganatok fele bőr laphámrák volt (11). Ezen kívül megemlíthetjük *Jensen* tanulmányát, amely szintén nagyobb rizikót észlelt, főleg a laphámrákokat illetően (12). Két vizsgálat nem tudott ilyen összefüggést kimutatni. Ami a melanomát illeti az öt említett vizsgálat közül, csak egy mutatott szignifikáns rizikónövekedést, míg a másik négy, ill. a felmérésben nem szereplő *Jensen* adatai se tudták megerősíteni a fokozott melanoma rizikót.

Összefoglalva az atópiás eczéma és a daganatok kapcsolatával foglalkozó vizsgálatok, jóllehet ezek mind több hibalehetőséggel rendelkeznek, egy része, azt sugallja, hogy az eczéma, különösen annak súlyos formája rizikót jelenthet néhány daganat, köztük a lymphoma kialakulására. Jelenleg azonban a rendelkezésre álló adatok még nem elégségesek arra nézve, hogy ezt az összefüggést egyértelműen ki lehessen jelenteni, vagy meg lehessen cáfolni.

Helyi és szisztémás szteroidok

A lokális szteroidok ma is az atópiás eczéma alapvető kezelését képezik, főleg a betegség akut szakaszában. Hatásmechanizmusában antiinflammatorikus, immun-suppresszív, antiproliferatív és vasokonstriktor tulajdonságai játszókat a főszerepet. A helyi szteroid kezeléseknél figyelembe veendő mellékhatások a következők: tachyphylaxia, rebound effektus, bőr atrophia (főleg bizonyos testtájékokon: arc, testhajlatok, emlő), érfal fragilitás (purpurák), súlyos esetekben dermatoporosis, infekció hajlam (virális, bakteriális, mikotikus – sajnos ma még keveset tudunk a bőr immunológiájára kifejtett hatásáról), acne, rosacea-szerű dermatitis (arc), hypertrichosis és hypopigmentáció (13). Néhány éve figyelték meg a nem ritka szteroid allergiát és a hám barrier funkciójának károsodását. (14). A helyi szteroidok, már néhány hetes alkalmazás után csökkentik a szaruréteg vastagságát, károsítják, a korneodesmoszomákat (a szarusejtek közötti kapcsolatokat), csökkentik a lipid lamellák szintézisét és fokozzák a hámban lévő proteolitikus enzimek aktivitását, amelyek összességükben a bőr barrier funkciójának elégtelenségéhez vezetnek. Ennek következtében az irritációk és az allergének könnyebben bejutnak a bőrbe elősegítve a szenzitizációt (az eczéma allergiás szakának kialakulását) ill. az eczéma fellángolását. Jól ismert, hogy a lokális, potens szteroidok hosszútávon alkalmazva, főleg gyermekeknél, károsíthatják a hypothalamus-hypophysis-adrenális rendszert, növekedésbeli visszamaradást okozhatnak és befolyásolhatják a szisztémás immunfunkciókat is.

A mintegy 60 éve használatos lokális szteroid kezelés és az esetleges daganat rizikót, (elsősorban lymphomák) csak újabban kezdték vizsgálni. Először *Arellano* hívta fel a figyelmet, hogy potens szteroidok helyi alkalmazásakor,

különösen a súlyos eczémás esetekben a lymphoma rizikó enyhén megemelkedhet (15). Ugyanő későbbi munkájában szintén kapcsolatot talált a lymphoma, különösen a bőr lymphoma és a szteroid kezelés között. Az individuális rizikót az eczéma súlyossága, a szteroid potenciálja és a kezelési idő hossza jelentette (16). Jóllehet a relatív rizikó a tanulmányban magas volt, de az abszolút rizikó alacsony maradt. Schneeweiss case-cohort tanulmányában a lymphoma rizikót az átlag populációhoz viszonyítva szintén magasabbnak találta (17). Ugyanakkor Arana epidemiológiai tanulmányában nem észlelt kapcsolatot a helyi szteroidok és a lymphoma rizikó között (18).

Szisztémás kortikoszteroid kezelést csak ritkán alkalmazunk atópiás eczémában. Érdekes, hogy ilyen kezelés mellett bazalsejtes carcinoma és hólyag daganatok előfordulását figyelték meg, de a kis esetszám és a daganatok multikauszalitása miatt következtetéseket nehéz levonni (19). A szerzők egy része kapcsolatot talált a lymphomák és a szisztémás szteroid kezelés között, különösen, ha a kezelés hosszantartó volt. Egyes szerzők jóllehet nem láttak általában fokozott lymphoma rizikót, de ha csak a non-Hodgkin T-sejtes lymphomákat elemezték azok rizikója magasabb volt. Ugyanakkor más vizsgálok ezt a társulást megerősíteni nem tudták (16). Az esetlegesen nagyobb lymphoma rizikót azzal magyarázzák, hogy olyan betegeket is részesíthettek szisztémás szteroid kezelésben, ahol a betegségek per se fokozott lymphoma rizikóval társulhattak (20).

Összefoglalva a szteroidok immunosuppresszív tulajdonsága miatt szóba jön a carcinogen hatás, de jelenleg nincsenek olyan definitív adatok, amelyek ezt alá tudnák támasztani. Mindenesetre az újabb lokális szteroid készítményeknél is szükség lenne hosszú távú, állatkísérletekben a carcinogenitást vizsgálni (21).

Lokális és szisztémás calcineurin inhibitorok

A topicális calcineurin inhibitorokat (TCI: tacrolimus és pimecrolimus) 2000, ill. 2001 óta használják közepesúlyos és súlyos az atópiás eczéma kezelésében. Gátolják a T-sejtek proliferációját, a proinflammatorikus citokinek termelődését (IL-2) és a mediátorok felszabadulását a mast sejtekből. A makrolidok molekulák mérföldkövet jelentettek a kezelésben, mivel mentesek a szteroid externák mellékhatásaitól. Jelenleg második választásként használjuk őket rövidtávon ill. intermiittáló adagolással egy évig (tacrolimus), amely szünet után a beteg állapotától függően a kezelés ismételtető.

Rövid távú mellékhatásai az irritáció, erythema és a viszketés, amelyek a legtöbb betegnél egy héten belül megszűnnek. A lokális infekciók főleg a virálisak gyakoriabbak lehetnek, jóllehet az emelkedés nem volt statisztikailag szignifikáns. A szisztémás infekciók gyakoriságát nem befolyásolta, gyermekeknél flu-like tünetek fordulhatnak elő, de ezek sem voltak szignifikánsak.

Jelenleg a kezelések hosszú távú biztonsága áll az érdeklődés előterében, tekintettel arra, hogy a készítményeket nagy részben gyermekeken alkalmazzák. 2006-ban az FDA aggodalmának adott hangot a szer hosszú távú alkalmazásának biztonságát illetően. A kételyt nem a szer car-

cinogén volta (a TCI nem mutagén és nem genotoxikus), hanem az általa kiváltott esetleges immunosuppresszív hatás képezte.

Mely adatok szólnak a fokozott daganatrizikó mellett, illetve ellene?

A szisztémásan alkalmazott calcineurin inhibitorok transzplantált betegeken fokozzák a daganatok (főleg bőr daganatok) rizikóját. Ilyenkor magas a szerek vérszintje, de egyéb immunosuppresszív szerekre is tekintettel kell lenni. Ezekben az esetekben főleg EBV-al társult B-sejtes lymphomák fordulnak elő, amelyekről eltérnek a TCI kezeltéken közölt sporadikus lymphomák. Lokális alkalmazáskor a gyulladásos tünetek csökkenésekor gyorsan helyreáll a hám barrier funkciója és az egyébként is magas molekulású szerek (tacrolimus 822 Da, pimecrolimus 810 Da) már nem szívódnak fel. Mérésekkel is igazolták, hogy a TCI vérszintje a méréshatár alatt van, vagy extrém alacsony az esetek több mint 99%-ban, így a szisztémás immunosuppresszióval számolni nem kell (22). (Kivétel a Netherton syndroma, amely súlyos barrier funkciózavarral társul). Ezt igazolja az is, hogy a TCI-vel kezelt betegeken a vaccináció normális immunválaszt vált ki.

Állatkísérletekben a 104 hetes egér epidermális carcinogenitási vizsgálatban tacrolimusnál (0,03-3,0%) a bőrdaganat rizikója csak minimálisan emelkedett, míg a pleomorph lymphoma szignifikánsan gyakoribb lett az embernél mért vérconcentráció 26-szoros értéke mellett. Pimecrolimusnál szintén lymphoma emelkedést észleltek 47-szeres vér koncentrációnál. Ugyanakkor a kétfélepcős carcinogenezis modellben egymásnak ellentmondó eredmények születtek a szer daganatot okozó hatásával kapcsolatban (23). Az állatkísérletes adatok humán vonatkozású értékelése azonban mindig fenntartást igényelnek.

A forgalomba hozatal után 20 olyan daganatos esetet jelentettek, akiket tacrolimussal, pimecrolimussal, vagy mindkettővel kezeltek. A spontán bejelentett egyes esetekben nem történt meg a daganat és a TCI közötti kapcsolat exakt verifikálása és hiányzott a szisztémás tudományos analízis is, amely a fokozott daganat rizikóra utalt volna.

Ezzel szemben a 10 000 tacrolimussal folytatott klinikai vizsgálat során nem észleltek lymphomát, és csak 2 szolid tumort jelentettek a 25 000 pimecrolimussal kezelt beteg. Ez kevesebb, mint az átlagos lakosságban (OR: 0,8). 2011-ig több mint 50 lymphoma esetről számoltak be a forgalomba hozatal óta, de figyelembe véve a mintegy hét millió recept felírást, ez alacsonyabb, mint az átlagos populációban várható eset szám (22).

Az irodalomban néhány szerzőnél találunk utalást a fokozott daganat rizikóra, amelyre a hatóságok hivatkoznak. Hui és mtsai retrospektív tanulmányukban a TCI-vel kezelték között a lymphoma kockázata (HR) nagyobb volt, mint az átlagos populációban, jóllehet az összes többi daganatra nézve nem észleltek különbséget (24). Egy másik USA kohort tanulmányban, míg a nem kezelt dermatitises csoporthoz képest nem, addig az átlagos populációhoz viszonyítva emelkedett lymphoma kockázati hányadost (RR) észleltek a tacrolimus és pimecrolimus mellett, de a

helyi szteroidokra is (15). Végül fellelhető egy tanulmány előadásának összefoglalója, amely szerint jóllehet az általános lymphoma rizikó nem, viszont a részletes elemzésnél a T-sejtes lymphoma rizikója (OR) tacrolimusnál emelkedett volt (18). Megjegyezzük, hogy a betegek adatai különböző egészségügyi adatbankokból, ill. biztosítással kapcsolatos feljegyzésekből származtak.

Ezzel szemben számos tanulmányban nem találtak lymphoma rizikónövekedést és a melanoma és a nem-melanoma bőrdaganatok száma sem emelkedett (15, 16, 25, 26, 27). *Arellano* eset kontrol vizsgálataiban a lymphoma rizikó inkább csökkent (OR: 0,8) és a részletes analízisnél a lymphoma rizikó az eczéma súlyosságával volt kapcsolatban (15, 16).

A korábbi eseteket alapos elemezték független onkológus szakértők és szakmai társaságok és nem találtak evidenciákat a fokozott lymphoma rizikóra, ill. más daganatokra (29, 30, 38).

Az atópiás eczéma és annak TCI kezelésével kapcsolatban felmerült daganat rizikó megnyugtató megválaszolása rendkívül összetett és nehéz, mivel számos zavaró tényezőre kell tekintettel lenni. Mint láttuk adatok szólnak amellett, hogy a súlyos eczéma, ill. a hosszútávon potens szteroiddal kezelt eczéma már eleve már nagyobb rizikót jelenthet. Több eddig alkalmazott kezelésnek is lehet carcinogén rizikója (pl. fototerápia). Zavaró körülmény az is, hogy a T-sejtes lymphómák eczémás tünetekkel manifesztálódhatnak, amelyeket helytelenül eczémának diagnosztizálnak és kezelnek (31). A rendszeres kontroll miatt nagyobb a lehetőség a daganatok korai felismerésére. A vizsgálatoknál nem mindig volt tisztázva az eczéma diagnózisának kritériumai, különböző szakmák képviselői állították fel a diagnózist, nem elemezték az egyéb carcinogén hatásokat (pl. dohányzás), nem volt elég hosszú a követési idő, nem adták meg mindig a daganatok fellépésének az idejét (22).

Az eddigi epidemiológiai tanulmányok nem támasztják alá azt a hipotézist, hogy a TCI lymphomát okoznának. Az emellett szóló vizsgálati adatok nem elégségesek és gyakran ellentmondásosak, arra nézve, hogy a TCI-re vonatkozóan oki kapcsolatra lehessen következtetni. Ugyanakkor a vizsgált betegek száma (főleg a gyermekeké) kevés ahhoz, hogy különösen hosszútávon a daganat rizikót egyértelműen ki lehessen zárni. Nincsenek evidenciák arra nézve, hogy a melanoma, vagy a nem-melanoma daganatok gyakoribbak lennének TCI kezelések során (32). A végleges megnyugtató választ ezekre a kérdésre valószínűleg a gyermekeken folyó 10 éves követéses vizsgálatok fogják megadni (APPLES: tacrolimus, PEER: pimelicrolimus) Az APPLES tanulmányban 2010 szeptemberéig 5872 beteg vett részt Európában és az USA-ban és eddig 2 daganatot észleltek. Japánban az 1330 beteg közül pedig egy esetben sem láttak daganatot (33). A fenti vizsgálatok lezárásáig is fontos az alkalmazási előírat maradéktalan betartása, amelyre az Astellas gyógyszergyár külön is felhívta az orvosok figyelmét. A calcineurin inhibitorokat csak olyan betegeken lehet alkalmazni, akik nem reagáltak lokális szteroidra, vagy nem tolerálják azokat, 2 éves kor alatt nem ajánlott a kezelés, 2-16 év között a

csak 0,03%-os koncentrációt lehet alkalmazni. Fontos, hogy csak a megadott indikációban használjuk őket és a betegek kerüljék a napfényt.

A szisztémásan adható calcineurin inhibitor, a cyclosporin-A, Európában engedélyezett a súlyos, terápia refrakter atópiás eczéma kezelésében. A cyclosporin különösen hatékony a külső kezelésekre nem reagáló, súlyos esetekben, ahol már valószínűleg kialakult az IgE autoreaktivitás. Rövidtávon fellépő fontos mellékhatásai: hypertonia, nephrotoxicitás, májenzim eltérések, vérzsírok emelkedése és infekcióra való hajlam (34). Ritka, de súlyos nem kívánt hatás az általános tünetekkel járó benignus lymphadenopathia, (benignus cutan lymphoproliferatív betegség), amelynek lymphomától való elkülönítéséhez nyirokcsomó szövettani vizsgálatra is szükség lehet. A malignus daganatok kialakulásának fokozott rizikója tartós kezelés mellett transzplantált betegeken jól ismert. Ebben elsősorban a szisztémás immunszuppresszióknak van szerepe. Psoriasisos betegeken, > 2 éves kezelés mellett a bőr laphámrákok hatszoros emelkedését észlelték, különösen, ha a betegek korábban PUVA kezelésben is részesültek. A cyclosporin hosszú távú biztonsága még nem tisztázott teljesen atópiás eczémában. A kisszámú betegen végzett vizsgálattal, a psoriasisos ellentétben, nem láttak lényeges emelkedést sem bőr, sem belső szervi daganatok vonatkozásában. (Megjegyezzük, hogy az eczémás betegek kevesebb metotrexát ill. PUVA kezelésben részesülnek (35, 36, 37).

Fototerápia

A fototerápia évek óta bevált, hatásos kezelése a közép-súlyos és súlyos generalizált atópiás ekzémában. Jelenleg a következő fototerápiák használatosak: keskeny spektrumú UVB, TL-O1, (311-313 nm) a krónikus szak kezelésére, UVA-1 (340-400 nm) az akut fellángolások időszakára (hazánkban nem terjedt el) és a PUVA (Poralen + UVA) szintén a krónikus szakban. A jelenlegi klinikai gyakorlat szerint a könnyebben kivitelezhető és hosszabb távon biztonságosabb TL-O1 fototerápiával kezdjük a kezelést. Azon betegek részére, akik nem reagáltak megfelelően keskenyhullámú UVB kezelésre a PUVA a másodiknak választott lehetőség. Gyermekeknél 12 év felett alkalmazhatjuk a fenti fototerápiákat.

A fototerápia rövid távú mellékhatásainál a foto toxikus és foto allergiás reakciókra és a herpes simplexes recidívákra kell tekintettel lenni. A carcinogén hatás (melanoma és nem-melanoma bőrdaganatok) a TL-O1 terápiánál gyakorlatilag elhanyagolható. PUVA terápiánál ezt már számításba kell venni, amely a 200 feletti kezelési számnál fejlődhet ki. Megjegyezzük atópiás eczémában jóval kevesebb kezeléssel (15-36) lehet remissziót vagy jelentős javulást elérni (38, 39).

Kátrány származékok

A kátrány származékokat mintegy kétezer éve alkalmazzák a krónikus, gyulladásos dermatózisok terápiájában (köszén kátrányok, fa szén kátrányok és pala származékok). Ma már, legalábbis hazánkban, az ichthyolt (pala-kátrány származék) használjuk a terápia rezisztens esetek-

ben. Az ichthyol csökkenti a gyulladásos folyamatokat a lipoxigenáz gátlása révén. Jóllehet a foglalkozással kapcsolatos köszénkátrány karcinogén hatása jól ismert (kéményseprők, bányászok), de terápiás alkalmazás során nem találtak daganat rizikófaktorozódást köszénkátrány származékokkal kezelt psoriasisos betegeken. (21, 40). Rövidtávon a kellemetlen alkalmazásával, lokális irritációval, foto toxikus hatásával és folliculitisek fellépésével lehet számolni

Komplementer medicinális szerek

Hazánkban a komplementer medicina az egészségügyi tevékenység részét képezi. Nem közsímet, hogy az atópiás betegek 30-50 %-a az orvosi kezelés mellett használ komplementer szereket is. Az alternatív eljárásokkal kapcsolatban több gond is felmerülhet, amelyek károsan befolyásolhatják a betegek sorsát: a betegek kihagyják, vagy megváltoztatják a konvencionális kezelést, az alternatív és a hagyományos kezelések közötti interakciók, a szigorú diéta okozta táplálkozási zavarok, ill. az alternatív szerek mellékhatásai. Ezek regisztrációja nehéz, mivel „természetesen” biztonságosnak tekintik őket, számos összetevőt tartalmazhatnak és a betegek – szemben a konvencionális szerekkel – nem szívesen beszélnek róluk. Az alternatív szereknek is lehetnek mellékhatásai pl: karcinogén hatás (sáfrány), toxikus hepatitis (kínai herbális medicina, örökzöld tölgy), hypercalcaemia (kalcium terápia), interakciók (kumarinok: ginkgo, fokhagyma, ginseng), kontamináció a feldolgozás során (arzén, higany, ólom). Ismertebb bőrgyógyászati mellékhatások: irritatív hatás (gyümölcssavak), foto toxikus (orbáncfű), contact dermatitis (teaafa olaj, aloe vera, propolisz), erythema nodosum (echinacea) (41, 42, 43).

Hazai hivatalos adatok

Az OGYI-GYEMSZI-től kapott tájékoztatás alapján atópiás eczéma kezelésével kapcsolatos mellékhatás bejelentés sem rövid, sem hosszú távon nem történt.

Összefoglalás

Az újabb rigorózus vizsgálatok tükrében olyan kérdések merülnek fel, mind az atópiás eczémával, mind pedig annak kezelésével kapcsolatban, amelyekre korábban nem gondoltunk, vagy hiányukat természetesnek vettük. Vizsgálatok láttak napvilágot, amelyek alapján felmerült, hogy az atópiás eczéma per se, különösen a súlyos formájában fokozott lymphoma rizikót jelenthet. Az évtizedeken át alkalmazott helyi szteroidok a hypophysis-mellékvese kéreg rendszerre gyakorolt szisztémás hatása mellett önmagában, vagy az eczéma súlyosságával együtt esetleg növelhetik a daganat rizikót. Aggodalmak merültek fel az újabb calcineurin inhibitorokkal kapcsolatban is, azok hosszú távú biztonságát illetően. Ugyanakkor évek óta használunk olyan differens eljárásokat, fototerápiákat, orális calcineurin inhibitor, amelyek szintén kérdéseket vetnek fel tartós alkalmazásuk során. A biztonság különösen gyermekeknél

fontos. Ezen kételyek megszüntetésére jól tervezett, kontrollált prospektív, nagyszámú betegen végzett vizsgálatokra van szükség. Bizonyos kérdések, mint a kezelésekkal társuló immunszuppresszióval kapcsolatba hozható daganat rizikó, rendkívül komplex, amelynek végleges megválaszolása a jelenleg folyó vizsgálatoktól várható. A jelenleg tacrolimussal folyó ilyen jellegű hosszú távú (10 év) vizsgálat interim (5 éves) eredményei megnyugtatónak tűnnek. Mivel a mindennapi gyakorlatban ezen újabb gondokkal még együtt kell élnünk, fontos mérlegelésük a haszon/kockázat elve keretében. Meg kell keresni az individuálisan tolerálható és hatásos kezeléseket betegeink részére. Továbbá gondot kell fordítanunk betegeink alapos megfigyelésére és követésére is.

Köszönetnyilvánítás

Az OGYI-GYEMSZI adatok rendelkezésünkre bocsátásáért *Pallós Júlia* főosztályvezetőnek (Orvos-Biológiai Főosztály) tartozom köszönettel.

IRODALOM

1. Wang H., Diepgen TI: Is atopy a protective or a risk faktor for cancer? *Allergy* (2005) 60, 1098-111
2. Wang H., Diepgen TI: Atopic dermatitis and cancer risk *Brit J Dermatol.* (2006) 154, 305-310.
3. Nakachi K., Hayashi T., Imai K. és mtsai: Perspectives on cancer immune-epidemiology. *Cancer Sci.* (2004) 95, 921-929.
4. El-Zein M., Areni M. E., Ka K. és mtsai: History of asthma or eczema and cancer risk among men: population-based case-control study in Montreal, Quebec, Canada *Allergy Asthma Immunol.* (2010) 104, 378-384.
5. Hwang C. Y., Chen Y. J., Lin M. V. V. és mtsai: Cancer risk in patients with allergic rhinitis, asthma and atopic dermatitis: a nationwide cohort study in Taiwan. *Int J Cancer.* 2011doi 10 1002/ijc. 26105.
6. Wedgeworth E., Powell A. M., Flohr C.: Eczema and cancer risk: a critical appraisal and review of the literature. *Brit J Dermatol.* (2011) 165, 457-464.
7. Arana A., Wentworth C. E., Fernandez-Vidaurre C. és mtsai: Incidence of cancer in the general population and in patients with or without atopic dermatitis in the U.K. *Brit J Dermatol.* (2010) 163, 1036-1043.
8. Tennis P., Gelfand J. M., Rothman K. J.: Evaluation of cancer risk related to atopic dermatitis and use of topical calcineurin inhibitors. *Brit J Dermatol.* (2011) 165, 465-473.
9. Viadana E., Bross I. D. J.: Use of medical history to predict the future occurrence of leukemias in adults. *Prev Med.* (1974) 3, 165-170.
10. Hagströmer L., Weimin Y., Nyren O. és mtsai: Incidence of cancer among patients with atopic dermatitis. *Arch Dermatol.* (2005) 141, 1123-1127.
11. Olesen A. B., Engholm G., Storm H. H. és mtsai: The risk of cancer among patients previously hospitalized for atopic dermatitis. *J Invest Dermatol.* (2005) 125, 445-449.
12. Jensen A. O., Svaerke C., Farkas A. és mtsai: Atopic dermatitis and skin cancer. *Am J Clin Dermatol.* (2012) 13, 29-36.
13. Luger T. A.: Balancing efficacy and safety in the management of atopic dermatitis: the role of methylprednisolone aceponate. *J EADV.* (2011) 25, 251-258.
14. Cork M. J., Robinson D. A., Vasilopoulos Y. és mtsai: New perspectives on epidermal barrier dysfunction in atopic dermatitis. *Gene-environment interactions. J Allergy Clin Immunol.* (2006) 118, 3-21.
15. Arellano F. M., Wentworth Ch., Arana A. és mtsai: Risk of lymphoma following exposure to calcineurin inhibitors and topical steroids in patients with atopic dermatitis. *J Invest Dermatol.* (2007) 127, 808-816.

16. Arellano F. M., Arana A., Wentworth Ch és mtsai: Lymphoma among patients with atopic dermatitis and/or treated with topical immunosuppressants in United Kingdom. *J Allergy Clin Immunol.* (2009) 123, 1111-16.
17. Schneeweiss S., Doherty M., Zhu S. és mtsai: Topical treatments with pimecrolimus, tacrolimus and medium- to high-potency corticosteroids, and risk of lymphoma. *Dermatology* (2009) 219, 7-21.
18. Arana A., Wentworth Ch, Fernandez-Vidaure C. és mtsai: Lymphoma among patients with atopic dermatitis treated with topical corticosteroids and /or topical calcineurin inhibitors. Presented at the annual meeting of the International Society for Pharmacoeconomics Brighton UK 2010.
19. Sarnes E., Crofford L., Watson M. és mtsai: Incidence and US costs of corticosteroid-associated adverse events: a systematic literature review. *Clin Ther.* (2011) 33, 1413-32.
20. Bernatsky S., Lee J. L., Rahme E.: Non-Hodgkin's lymphoma –meta-analyses of the effects of corticosteroids and non-steroidal anti-inflammatories. *Rheumatology* (2007) 46, 690-94.
21. Callen J., Chamlin S., Eichenfield L. F. és mtsai: A systematic review of the safety of topical therapies for atopic dermatitis. *Brit J Dermatol.* (2007) 156, 203-221.
22. Thaci D., Salgo R.: Malignancy concerns of topical calcineurin inhibitors for atopic dermatitis: facts and controversies. *Clinics in Dermatology* (2010) 28, 52-56.
23. Sanchez-Pérez J: Topical pimecrolimus and tacrolimus and risk of cancer. *Actas Dermosifiliogr.* (2007) 98, 312-17.
24. Hui R. L., Lide W., Schottinger J. és mtsai: Association between exposure to topical tacrolimus or pimecrolimus and cancer. *Ann Pharmacother.* (2009) 43, 1956-63.
25. Margolis J. D., Hoffstad O., Bilker W.: Lack of association between exposure to topical calcineurin inhibitors and skin cancer in adults. *Dermatology* (2007) 214, 289-95.
26. Remitz A., Reitamo S.: Long-term safety of tacrolimus ointment in atopic dermatitis. *Expert Opin Drug Saf.* (2009) 8, 501-506.
27. Naylor N., Elmetts C., Jaracz E. és mtsai: Non-melanoma skin cancer in patients with atopic dermatitis treated with topical tacrolimus. *J Dermatol Treat.* (2005) 16, 149-95.
28. Berger T. G., Duvic M., van Voorhees A. S. és mtsai: The use of topical calcineurin inhibitors in dermatology: safety concern. Report of American Academy of Dermatology Association Task Force. *J Am Acad Dermatol.* (2006) 54, 818-23.
29. Fonacier L., Spergel J., Charlesworth E. és mtsai: Report of the topical calcineurin inhibitor task force of the American College of Allergy, Asthma and Immunology and American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. *J Allergy Clin Immunol.* (2005) 115, 1249-1253.
30. Qureshi A. A., Fischer M. A.: Topical calcineurin inhibitors for atopic dermatitis: Balancing clinical benefit and possible risks. *Arch Dermatol.* (2006) 142, 633-637.
31. Sokolowska –Woydilo M., Barnska-Rybak W., Cegielska A. és mtsai: Atopic dermatitis-like pre-Sezary syndrome: role of immunosuppression. *Acta Derm Venereol.* (2011) 91, 574-577.
32. Tennis P., Gelfand J. M., Rothman K. J.: Evaluation of cancer risk related to atopic dermatitis and use of topical calcineurin inhibitors. *Brit J Dermatol.* (2011) 165, 465- 473.
33. Ohtsuk M., Santos V., Bieber T. és mtsai: Safety profiles of two large cohort studies of tacrolimus ointment for treatment of atopic dermatitis: a prospective pediatric longitudinal evaluation study. 22nd World Congress of Dermatology May 24-29 2011 Seoul, Korea.
34. Ryan C. Amor K. T., Menter A.: The use of cyclosporine in dermatology Part II. *J Am Acad Dermatol.* (2010) 63, 949-72.
35. Paul C. E., Ho W. C., McGeown C. és mtsai: Risk of malignancies in psoriasis patients treated with cyclosporine: a 5 y cohort study. *J Invest Dermatol.* (2003) 120, 2112-16.
36. Hijnen D. J., ten Berge O., Timmerde M. és mtsai: Efficacy and safety of long term treatment with cyclosporine A for atopic dermatitis. *JEADV.* (2007) 2, 85-89.
37. Haw S., Min-Kyung S., Choong-Rim H.: The efficacy and safety of long-term oral cyclosporine treatment for patients with atopic dermatitis. *Ann Dermatol.* (2010) 2., 9-15.
38. Tzaneva S., Kittler H., Reljic D. és mtsai: 5-Mthoxypsoralen plus ultraviolet (UV) A superior to medium-dose UVA1 in the treatment of severe atopic dermatitis: a randomized crossover trial. *Brit J Dermatol.* (2010) 162, 655-660.
39. Pavlovsky M., Baum S., Phipro D. és mtsai: Narrow band UVB: is it effective and safe for paediatric psoriasis and atopic dermatitis? *JEADV.* (2011) 25, 727-729.
40. Pghdal K. V., Schwartz R.: Topical tar: Back to the future. *J Am Acad Dermatol.* (2009) 61, 294-302.
41. Boneberger S., Rupec R., Ruzicka Th: Complementary therapy for atopic dermatitis and other allergic diseases: facts and controversies. *Clinics in Dermatology* (2010) 28, 57-61.
42. Schafer T.: Alternativverfahren beim atopischem Ekzem. *Allergologie* (2010) 33, 180-189.
43. Lim A., Cranswick N., South M.: Adverse events associated with the use of complementary and alternative medicine in children. *Arch Dis Child.* (2010) doi:10.1136/adc.2010183152

Érkezett: 2012. 06. 25.

Közlésre elfogadva: 2012. 06. 29.