

El Ekzeması Tedavisinde Yeni Bir Seçenek: Topikal Pimekrolimus

A New Alternative in the Treatment of Hand Eczema: Topical Pimecrolimus

Emel Bülbül Başkan, Seval Doğruk Kaçar, Ayşegül Turan, Şükran Tunalı
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye

Özet

Amaç: Meslek dermatozları arasında en sık görülen tablo el ekzemalarıdır. El ekzemalarının kronik ve tekrarlayıcı seyriden dolayı tedavisi hem hasta hem de hekim için sorun teşkil etmektedir. Topikal kortikosteroidlerin uzun süreli kullanımlarına bağlı yan etkilerinden dolayı yeni tedavi arayışları doğmuştur. Bu çalışmamızda askomisin türevi olan ve atopik dermatit tedavisinde güvenle kullanılan topikal pimekrolimus %1 krem el ekzeması tedavisindeki etkinliğini değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Plasebo kontrollü, randomize çalışmamızda bilateral el ekzeması olan toplam 25 hastanın her bir eline plasebo ve diğer tarafına pimekrolimus %1 krem uygulandı. Çalışmanın 2., 4., 6. ve 8. haftalarında tedaviye cevap klinik olarak değerlendirildi. Klinik değerlendirmede eritem, deskuamasyon, likenifikasyon, ödem, vezikülasyon, fissür oluşumu 0-4 arasında skorlandı. Ayrıca hastaların kaşıntı değerlendirilmesinde aynı skorlama kullanıldı. Tedavi sırasında görülen yan etkiler de kayıt edildi. Hastalar 8 haftalık tedavi dönemini takiben yaklaşık 8 hafta süresince tedavisiz izlendi.

Bulgular: Tedaviyi tamamlayan 9 erkek, 15 kadın hastanın yaşları 18 - 63 arasında (ortalama yaş 35.79) değişiyordu. Meslek grupları incelendiğinde 14'ü ev hanımı, 4'ü sağlık personeli, 3'ü öğretmen, 1'i polis, 1'i çiftçi ve 1'i tuhafiyeye malzemeleri imalatçısı olarak değişiyordu. Hastalık süreleri 6 ay-20 yıl (ortalama 4.9 yıl) arasında idi. On üç hastada iritan kontakt dermatit, 11 hastada allerjik kontakt dermatit tanısı saptandı. Pimekrolimus %1 krem hastalar tarafından iyi tolere edilmiş ve hiçbir yan etki gözlenmemiştir. Tedavi sonu ilaç uygulanan ele ait toplam klinik skorlar plasebo uygulanan ele ait skorlar ile karşılaştırıldığında anlamlı bir azalma saptanmıştır (p=0.04).

Sonuç: Sonuç olarak el ekzemalarının tedavisinde topikal pimekrolimusun vezikülasyon dışındaki tüm belirtileri baskılamada oldukça etkili, ribaund ve taşiflaksiye neden olmayan, kullanımı kolay bir tedavi seçeneği olabileceği sonucuna varılmıştır. (*Türkderm 2007; 41: 125-8*)

Anahtar Kelimeler: El ekzeması, pimekrolimus

Summary

Background and Design: Hand eczema is the most common form of occupational dermatoses. Because of chronic and relapsing course, therapy is a problem for both physician and patient. New treatment alternatives have been investigated because of side effects of long-term topical corticosteroids use. In this study, we aimed to evaluate the efficacy of pimecrolimus 1% cream, an ascomisin derivative successfully used for atopic dermatitis, in the treatment of hand eczema.

Material and Method: In this placebo-controlled, randomized study, pimecrolimus 1% cream was applied on one hand and placebo on the other hand of 25 patients twice daily for 8 weeks. Response to the therapy was assessed clinically at 2., 4., 6. and 8. weeks of the therapy. In the clinical assessment, erythema, desquamation, lichenification, edema, vesiculation and fissuring were scored between 0-4. Same scoring system was used also for the pruritus symptom of the patients. Side effects during the therapy were also recorded. The patients were followed for 8 additional weeks after the end of the therapy.

Results: Nine male and 15 female patients with ages ranging from 18 to 63 (mean 35.79) completed the study. Of the patients, 14 were housewives, 4 were health workers, 3 were teachers, 1 was policeman, 1 was farmer and 1 was a haberdasher. The duration of disease ranged between 6 months and 20 years (mean 4.9 years). Diagnosis of irritant contact dermatitis was made in 13 patients and allergic contact dermatitis in 11 patients. Pimecrolimus 1% cream was well tolerated in all patients and no side effect was observed. The clinical score of pimecrolimus-applied hand improved significantly when compared with placebo applied hand (p=0.04).

Conclusion: It is concluded that topical pimecrolimus cream appears to be an effective and easily applicable treatment alternative for all manifestations of hand eczema except for vesiculation, without any rebound and tachyphylaxis. (*Turkderm 2007; 41: 125-8*)

Key Words: Hand eczema, pimecrolimus

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Ayşegül Turan, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
Dermatoloji Anabilim Dalı 16059 Görükle, Bursa, Türkiye Tel.: 0224 295 07 00 Gsm: 0533 386 65 39 E-posta: draysegulcocer@yahoo.com
Alındığı tarih: 05.03.2007 **Kabul tarihi:** 23.03.2007



1939 yılında Amerikan Tıp Birliği Meslek Dermatolojileri Komitesi meslek dermatolojilerini "oluşumunda veya sürekliliğinde başlıca rolü mesleki faktörlerin oynadığı deri hastalıkları" olarak tanımlamışlardır¹. Genel toplumun % 2-10'unda görülen el ekzemaları tüm mesleki hastalıkların % 9-35'ini ve tüm mesleki dermatolojilerin % 80'inden fazlasını kapsamaktadır². El dermatitlerinin çeşitli mesleklerdeki sıklığı ile ilgili istatistiksel çalışmalar yeterli olmamakla birlikte tüm dünyada en sık rastlanan mesleki dermatit "ev hanımı" dermatitidir².

El ekzeması olanların % 20'den fazlası rahatsızlıklarından dolayı yılda ortalama 4 hafta istirahat almaktadır³⁻⁵. Ayrıca mesleki el ekzemalarına bağlı olarak işten ayrılma ve sonucunda işsizlik gibi sorunlar ortaya çıkabilmektedir. Dolayısıyla el ekzemalarının topluma olan maddi yükü görüldüğünden daha fazladır^{3,5-7}.

El ekzemalarında karşılaşılan diğer bir sorun ise topikal kortikosteroidlerin halihazırda ilk ve tek tedavi seçeneği olmasıdır². Hastalığın kronik seyirinden dolayı³ topikal kortikosteroid kullanımına bağlı atrofi, telenjektazi, kıllanma, ribaund ve taşiflaksi gelişimi gibi ciddi yan etkilere rastlanmaktadır⁸. Ayrıca kortikosteroidler kendilerinde bizzat alerjen özellik taşıyarak ekzemaya sebep olabilmektedir⁹. Yakın zamanda askomisin türevi ve makrolaktam grubu bir immün düzenleyici olan pimekrolimusun alerjik kontakt dermatit tedavisinde etkili olduğuna dair yayınlar bulunmaktadır⁹⁻¹¹. İlk olarak atopik dermatit endikasyonunda kullanıma giren pimekrolimusun topikal kortikosteroidlere ait yan etkileri taşımaması ve sistemik dolaşıma geçişinin çok az olması uzun süreli kullanımda güvenilir bir tedavi seçeneği olduğunu düşündürmektedir¹².

Topikal pimekrolimusun mesleki el ekzemalarında yeni bir tedavi alternatifini olarak rolünü değerlendirmek amacıyla, biz de bu çalışmamızda el ekzeması tanısı alan iritan ve alerjik kontakt dermatitli hastalarda topikal pimekrolimus %1 kremin etkinliğini plasebo-kontrollü ve karşılaştırmalı olarak araştırdık.

Gereç ve Yöntem

Çalışma grubumuzu Temmuz 2003 - Aralık 2004 tarihleri arasında Dermatoloji polikliniğimize başvuran 6 aydan

uzun süredir bilateral el ekzeması olan 25 hasta oluşturdu. Çalışma grubuna 18 yaş ve üzerindeki hastalar, orta-şiddetli el ekzeması olanlar ve bilimsel etik kurul onayı olan bilgilendirme formunu okuyup yazılı onamları alınan hastalar dahil edilirken; son 4 hafta içinde hastalığının seyrini değiştirecek özellikte sistemik tedavi alan hastalar, gebeler-emziren bayanlar, son 2 hafta içinde nemlendiriciler dışında diğer topikal tedavileri uygulayanlar ve ellerinde psoriasis, ürtiker, fungal ya da bakteriyel enfeksiyonu olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Randomize, çift kör, plasebo kontrollü karşılaştırma amacıyla düzenlenen bu çalışmada hastaların bir eline pimekrolimus % 1 krem (Elidel, Novartis), diğerine plasebo 8 hafta süreyle günde iki kere uygulandı. Plasebo olarak nötr bir baz krem kullanıldı. Hastalara her iki elin her bir yüzüne yarım parmak ucu ünitesi (0.25 g) topikal ilaç kullanımı öğretildi. Çalışma boyunca hastaların sadece nötr nemlendirici kullanımına izin verildi.

Çalışma boyunca 2., 4., 6. ve 8. haftalarda tedaviye cevap klinik olarak değerlendirildi. Klinik değerlendirme için eritem, deskuamasyon, likenifikasyon, ödem, vezikülasyon, fissür oluşumu 0-4 arasında skorlandı. 0 – hiç yok, 1 – hafif, 2 – orta, 3 – orta şiddetli, 4 – çok şiddetli olarak kabul edildi. Ayrıca hastaların kaşıntı değerlendirmesinde aynı skora kullanıldı. Tedavi sırasında görülen yan etkiler de kayıt edildi.

Hastalar 8 haftalık tedavi dönemini takiben yaklaşık 8 hafta süresince taşiflaksi veya ribaund açısından ilaçsız takip edildi.

İstatiksel analiz: SPSS for Windows Ver. 10.0 Statistics modülünden elde edildi. Tedavi öncesi ve sonrası değişimleri değerlendirmede Wilcoxon-signed Ranks test kullanıldı. Tüm analizlerde 0.05 anlamlılık düzeyi olarak kabul edildi.

Bulgular

Bilateral el ekzeması olan 25 hasta ile başlanan çalışmamızda hastaların 24'ü çalışmayı tamamladı. Bir hastada tedavinin ikinci haftasında bilateral alevlenme olması sebebiyle tedavi kesildi. Tedaviyi tamamlayan 9 erkek, 15 kadın has-

Tablo 1. Tedavi öncesi ve sonrası %1 pimekrolimus krem ve plasebo uygulanan ellerde klinik değerlendirme skorlarındaki değişim

	%1 pimekrolimus krem		Plasebo	
	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası
Eritem	3.1±0.6	0.8±0.7	3.0±0.7	1.4±0.7
Deskuamasyon	2.2±0.6	0.4±0.6	2.3±0.6	0.8±0.7
Ödem	1.1±0.7	0.0±0.0	1.0±0.8	0.0±0.0
Likenifikasyon	2.2±0.9	0.6±0.5	2.1±0.9	1.0±0.7
Vezikülasyon	1.1±1.3	0.3±0.5	1.0±1.3	0.4±0.7
Fissür oluşumu	1.2±0.7	0.1±0.3	1.0±0.6	0.2±0.4
Kaşıntı	2.5±0.7	0.1±0.3	2.6±0.6	0.1±0.3
Toplam klinik skor	13.5±3.0	2.5±2.0	13.2±3.0	4.1±2.0

tanın yaşları 18 – 63 arasında (ortalama yaş 35.79) değişiyordu. Bu hastaların meslek grupları incelendiğinde 14'ü ev hanımı, 4'ü sağlık personeli, 3'ü öğretmen, 1'i polis, 1'i çiftçi ve 1'i tuhafiy malzemeleri imalatçısı şeklinde dağılım gösterdi. Hastalık süreleri 6 ay - 20 yıl (ortalama 4.9 yıl) arasında değişmekteydi.

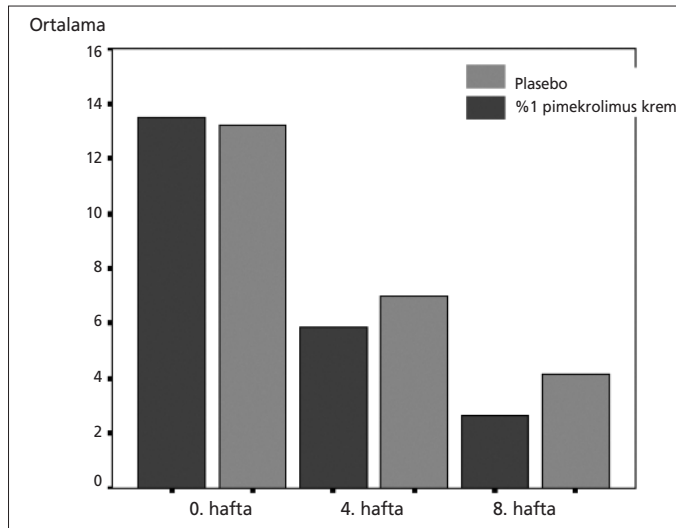
13 hastada iritan kontakt dermatit, 11 hastada alerjik kontakt dermatit tanısı saptandı. Bu 11 hastanın deri yama testlerindeki pozitiflikleri incelendiğinde 4 hastada nikel alerjisi, 3 hastada fragrans miks alerjisi, bir hastada formaldehit alerjisi, bir hastada paraben miks alerjisi ve yine bir hastada potasyum dikromat alerjisi gözlenirken bir hastada hem potasyum dikromat hem de nikel alerjisi beraber saptandı.

Pimekrolimus %1 krem hastalar tarafından iyi tolere edilmiş ve hiçbir yan etki gözlenmemiştir. Hastaların toplam klinik değişken skorları basit ortalama ile elde edildi. Tedavi öncesinde %1 pimekrolimus krem uygulanan elde eritem, deskuamasyon, ödem, likenifikasyon, vezikülasyon, fissür oluşumu, kaşıntı değerleri tedavi sonundaki değerleriyle karşılaştırılmış ve vezikülasyon ($p=0.11$) dışında diğer 5 klinik değişkende istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde iyileşme gösterilmiştir ($p<0.001$) (Tablo 1). Tedavi öncesi plasebo uygulanan elde de aynı değerler karşılaştırılmış ve benzer şekilde vezikülasyon ($p=0.16$) dışında diğer klinik değişkenlerde anlamlı bir iyileşme gösterilmiştir ($p<0.001$) (Tablo 1). Tedavi sonu ilaç uygulanan ele ait toplam klinik skorlar plasebo uygulanan ele ait skorlar ile karşılaştırıldığında anlamlı bir azalma saptanmıştır ($p=0.04$) (Şekil 1).

Sekiz haftalık gözlem döneminde hastaların hiçbirinde taşiflaksi veya ribaund etkiye rastlanmamıştır.

Tartışma

El ekzemalarının tedaviye direnci ve tedavi cevabındaki değişkenlikler hastaların memnuniyetsizliğine yol açmaktadır.



Şekil 1. %1 pimekrolimus krem ve plasebo ile toplam klinik skordaki değişim

Bazı hastalar etkin bir tedavi göremediklerinden iş değiştirmek zorunda kalabilmektedir. Bu sorunlardan dolayı, son zamanlarda steroidlerin yan etkilerine sahip olmayan, sistemik dolaşıma geçişi minimal, etkin ve hastaların kendileri tarafından kolaylıkla uygulanabilecek yeni tedavi arayışları gündeme gelmiştir. Bu arayışlardan yola çıkarak çalışmamızda uygulanan topikal pimekrolimus T hücre aktivasyonunu engelleyen askomisin türevi bir makrolaktamdır. Pimekrolimus mast hücrelerini de etkileyerek hem önceden sentezlenmiş olan mediyatörlerin salınımını hem de yeni sitokinlerin sentezini baskılamaktadır¹³. İlk olarak atopik dermatitte kullanıma giren pimekrolimusun düşük sistemik emilim ile hem yetişkinlerde hem de çocuklarda güvenilir bir ajan olduğu gösterilmiştir¹².

Mesleki dermatoloji açısından en önemli iki el ekzeması formu kronik iritan kontakt dermatit ve alerjik kontakt dermatit olduğundan¹⁴ hasta grubumuzu bu iki tanıyı alan hastalardan oluşturduk. Hastalara atopik dermatitteki kullanıma benzer şekilde günde iki kez, elin her bir yüzüne yaklaşık yarım parmak ünitesi pimekrolimus krem ve karşı tarafa aynı ambalajda nötr krem uygulandı. Aylık kontrollerde klinik olarak eritem, deskuamasyon, likenifikasyon, ödem, vezikülasyon, fissür oluşumu, kaşıntı durumu ve yan etkiler değerlendirildi. Sekiz haftalık çalışma sonucunda vezikülasyon dışındaki tüm klinik değerlendirme skorlarında plasebo ile anlamlı derecede farklı iyileşme saptandı. Çalışma süresince hastalar tedaviyi iyi tolere etti ve herhangi bir yan etki bildirilmedi.

Çalışmamıza benzer şekilde literatürde üç bildiri bulunmaktadır^{10,11,15}. Thaci ve ark.'nın¹⁰ kontrolsüz ve plasebo içermeyen 12 hastalık çalışmalarında üç haftalık topikal pimekrolimus tedavisi olguların % 85'inde etkili bulunmuş ve kan konsantrasyonları seviyelendirme sınırının altında kalmıştır. Belsito ve ark.'nın¹¹ çok merkezli, randomize, taşıyıcı kontrollü, 294 hasta üzerindeki çalışmalarında ise 3 haftalık tedavi sonucunda pimekrolimus etkili bir tedavi olarak yorumlanmıştır. Bizim çalışmamızda diğer çalışmalardan farklı olarak topikal pimekrolimus daha uzun süre (8 hafta) uygulanmış ve hastalardaki klinik iyileşmenin ilk 4 haftadan sonra da devam ettiği gösterilmiştir (Şekil 1). Bu süre boyunca hastalar tarafından herhangi bir yan etki de bildirilmemiştir. Ayrıca klinik değerlendirmede eritem, deskuamasyon, likenifikasyon, ödem, vezikülasyon, fissür oluşumu ve kaşıntı durumu tek tek skorlanmış ve pimekrolimusun bu belirtilerden hangileri üzerinde etkili olduğu ortaya çıkarılmaya çalışılmıştır. Çalışmamız sonucunda pimekrolimusun vezikülasyon dışındaki tüm belirtileri baskıladığı görülmüştür. Sonuç olarak, kronik seyri ve zaman içinde tedaviye direnç gelişimi ile mesleki ve psikolojik bir sorun olan el ekzemaları hekimler için de terapötik sıkıntı yaratan dermatozlardır. El ekzemalarının tedavisinde topikal pimekrolimus vezikülasyon dışındaki tüm belirtileri baskılamada oldukça etkili, uzun süreli kullanımı güvenilir, minimal yan etkiye sahip, ribaund ve taşiflaksiye neden olmayan, kullanımı kolay bir tedavi seçeneği olarak bulunmuştur.

Kaynaklar

1. Rycroft RJG: Occupational dermatoses. In: Champion RH, Burton JL, Burns DA, Ebling FJG (eds). Textbook of Dermatology. Altıncı Baskı. Blackwell-Science:London; 1998:861-882.
2. Elston DM, Ahmet DDF, Watsky KL, Schwarzenberger K: Hand dermatitis. J Am Acad Dermatol 2002; 47:291-299.
3. Meding B: Epidemiology of hand eczema in an industrial city. Acta Derm Venereol 1990;153:1-43.
4. Coenraads PJ, Nater JP: Sickness and absence from work due to skin diseases in the construction industry. Review of literature. Derm Beruf Umwelt 1984;32:17-21.
5. Adiesh A, Meyer JD, Cherry NM: Prognosis and work absence due to occupational contact dermatitis. Contact Dermatitis 2002;46:273-279.
6. Halkier-Sorensen L: Occupational skin diseases. Contact Dermatitis 1996;35:1-120.
7. Cvetkovski RS, Rothman KJ, Olsen J, Mathiesen B et al: Relation between diagnoses on severity, sick leave and loss of job among patients with occupational hand eczema. Br J Dermatol 2005;152:93-98.
8. Marks R: Adverse side effects from the use of topical corticosteroids. In: Maibach HI, Surger C, eds. Topical Corticosteroids. Basel. Karger 1992;170-83.
9. Queille Roussel C, Graeber M, Thurston M et al: SDZ ASM 981 is the first non-steroid that suppresses established nickel-contact dermatitis elicited by allergen challenge. Contact Dermatitis 2000;42:349-350.
10. Thaci D, Steinmeyer K, Ebelin ME, Scott G, Kaufmann R: Occlusive treatment of chronic hand dermatitis with pimecrolimus cream 1% results in low systemic exposure, is well tolerated, safe and effective. An open study. Dermatology 2003;207:37-42.
11. Belsito DV, Fowler JF Jr, Marks JG Jr, et al: Pimecrolimus cream 1%: a potential new treatment for chronic hand dermatitis. Cutis 2004;73:31-38.
12. Gupta AK, Chow M: Pimecrolimus. A review. J Eur Acad Dermatol Venereol 2003;17: 493-503.
13. Grassberger M, Baumruker T, Enz A et al: A novel anti-inflammatory drug SDZ ASM 981 for the treatment of skin diseases: in vitro pharmacology. Br J Dermatol 1999;141:263-273.
14. Özkaya-Bayazıt E, Özarmağan G: Mesleğe bağlı el ekzemalarında medikal ve hukuksal yaklaşım. Turkderm 1998;8-28.
15. Schurmeyer-Horst F, Luger TA, Bohm M: Long-term efficacy of occlusive therapy with topical pimecrolimus in severe dyshidrosiform hand and foot eczema. Dermatology 2007;214:99-100.