

# Atopik Dermatit Klinik Tipleri Arasında %1 Pimekrolimus Krem Tedavisinin Etkinliğinin Araştırılması

## *Efficacy of Pimecrolimus 1% Cream in Various Clinical Forms of Atopic Dermatitis*

Ebru İközler, Ercan Karabacak\*, Özlem Karabudak, Bilal Doğan

GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Kliniği, İstanbul, Türkiye

\*Kasımpaşa Asker Hastanesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Kliniği, İstanbul, Türkiye

### Özet

**Amaç:** Atopik dermatit bilindiği gibi farklı klinik tiplerde karşımıza çıkar. Bu deneysel çalışmanın temel amacı, atopik dermatitin bu tipleri arasında pimekrolimusun etkinliğini karşılaştırmaktır.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmaya 2-38 yaşları arasında, 50'si erkek, 20'si kadın, toplam 70 hasta alındı. Hastaların 22'si (%31,4) çocuktu (2-10 yaş). Hastalarda, solunum yolu allerjisi, total IgE yüksekliği, deri "prick" test pozitifliği ve tetikleyici allerjenler araştırıldı. Hastalar Wüthrich sınıflamasına göre, "mikst", "pür intrinsik" ve "pür ekstrinsik" olarak sınıflandırıldı. Hastalara 6 hafta boyunca günde iki kez %1 pimekrolimus krem tedavisi uygulandı ve hastalar SCORAD indeksi kullanılarak değerlendirildi.

**Bulgular:** Sonuç olarak hastaların %58,6'sında (n=41) tedavi başarılı, %4,3'ünde (n=3) tedavi kısmen başarılı, %37,1'inde (n=26) tedavi başarısız bulundu. 35 hastada tam remisyon elde edildi. Tedavi öncesi ve sonrasındaki SCORAD değerleri arasındaki fark, istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0,0001).

**Sonuç:** Çalışmada, mikst, pür intrinsik ve pür ekstrinsik atopik dermatit tipleri arasında pimekrolimus etkinliği karşılaştırıldığında, pür intrinsik tipte pimekrolimus daha etkili bulunmasına rağmen bu durum istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,75). Yine, pimekrolimus etkinliği açısından, hafif ve orta şiddetli atopik dermatit hastaları arasında, istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. (p=0,107) Ayrıca, bu çalışmada optimum tedavi süresinin erişkinlerde yaklaşık 6 hafta, çocuklarda ise 4 hafta olduğu kanısına varıldı. (*Türkderm 2010; 44: 83-7*)

**Anahtar Kelimeler:** Atopik dermatit, tedavi, pimekrolimus, etkinlik

### Summary

**Background and Design:** Atopic dermatitis shows some different clinical appearances. The main aim of this experimental study is to compare the efficacy of pimecrolimus among these clinical subgroups of atopic dermatitis.

**Material and Method:** A total of 70 patients, 50 male and 20 female, aged between 2-38 years were included in the study. Twenty-two patients (%31.4) were pediatric (2-10 years). Patients were investigated in regard to high levels of total IgE, airway allergy, positive skin prick test and triggering allergens. Patients were classified as: mixed, pure intrinsic and pure extrinsic according to Wüthrich classification. Pimecrolimus 1% cream was applied to the patients twice daily for 6 weeks and patients were evaluated with SCORAD index before and after treatment.

**Results:** As a result, 58.6% of the patients (n=41) had a successful therapy with pimecrolimus while 4.3% (n=3) had partially successful. Thirty-five patients achieved full remission. The difference between the SCORADs before and after the treatment was found to be statistically significant (p<0.0001).

**Conclusion:** In this study, efficacy of pimecrolimus was compared to mixed, pure intrinsic and pure extrinsic types of atopic dermatitis. Although pimecrolimus was more effective in the pure intrinsic type, it was not statistically significant (p=0,75). There was also an insignificant difference between the mild and moderate atopic dermatitis for the efficacy of pimecrolimus (p=0,107). In addition, it is concluded in this study that the optimum treatment period with pimecrolimus should be approximately 4 weeks for children and 6 weeks for adults and adolescents. (*Turkderm 2010; 44: 83-7*)

**Key Words:** Atopic dermatitis, treatment, pimecrolimus, efficacy

**Yazışma Adresi/Address for Correspondence:** Dr. Bilal Doğan, GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Kliniği, İstanbul, Türkiye  
Tel.: +90 216 542 27 64 E-posta: gatadermdogan@yahoo.com **Geliş Tarihi/Received:** 01.09.2009 **Kabul Tarihi/Accepted:** 25.11.2009

*Türkderm-Deri Hastalıkları ve Frengi Arşivi Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.  
Turkderm-Archives of the Turkish Dermatology and Venerology, published by Galenos Publishing.*



## Giriş

Atopik dermatit, genellikle infant ve erken çocukluk döneminde başlayan, kaşıntılı, kronik, relapslarla seyreden, genellikle allerjik rinit ve allerjik astım gibi diğer atopik hastalıklarla birlikte olan, inflamatuvar bir deri hastalığıdır. Hastalık, genetik, immunolojik ve çevresel faktörlerin etkileşimi sonucu ortaya çıkar. Çoğunlukla kişisel veya ailesel atopi veya solunumsal allerji öyküsü bulunanlarda görülür. Hastaların %60-70'inde ailede atopi hikayesi mevcuttur. Çocukluk çağının en sık rastlanan kronik deri hastalığıdır. Atopik dermatit, hastaların çoğunda 2. aydan sonra ve bir yaşından önce başlar. Bununla birlikte atopik dermatit her yaşta ortaya çıkabilir<sup>1,2</sup>.

Atopik dermatit tanısı almış olan hastaların %70-80'inde total IgE yüksektir. Ayrıca allerjen spesifik IgE ve aeroallerjenler ve/veya besin allerjenlerine karşı deri prick testi (SPT=skin prick test) genellikle pozitifdir. Bununla birlikte, atopik dermatit klinik belirtileri olan, ancak aeroallerjenlere veya besin allerjenlerine karşı sensitizasyonu veya allerjen spesifik IgE'si olmayan hastalar da mevcuttur<sup>3,4</sup>.

1974'te Ohman ve Johansson, atopik dermatit kliniği olan, IgE seviyesi normal olan ve solunumsal allerjik hastalığı olmayan hastalar tanımlamış, bunları 'pür atopik dermatit' olarak isimlendirmişlerdir<sup>5</sup>. Bir yıl sonra, Jones ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada solunumsal allerjik hastalığı olmayıp IgE yüksekliği olan pür atopik dermatit hastaları tanımlanmıştır<sup>6</sup>. Daha sonra ise Wüthrich, pür atopik dermatit hastalarını iki gruba ayırmıştır. Solunumsal allerjik hastalığı olmayıp IgE yüksekliği veya deri "prick" test pozitifliği olan gruba "pür ekstrinsik atopik dermatit", atopik veya solunumsal allerjik hastalığı olmayan, IgE seviyesi normal ve deri "prick" testi negatif olanlar ise "pür intrinsik atopik dermatit" adı altında sınıflanmışlardır. Solunum yolu allerjisi olan atopik dermatit hastaları ise "mikst tip atopik dermatit" adı altında sınıflandırılmıştır (Wüthrich sınıflaması)<sup>7</sup>.

Yakın zamanda ekstrinsik ve intrinsik tiplerin iki ayrı hastalık olmadığı, aynı hastalığın farklı fazları olduğu bildirilmiştir. Buna göre henüz sensitizasyonun olmadığı birinci evredeki hastalar, zaman içinde sensitize olmakta ve ikinci faza geçmektedir. Yani intrinsik tip, ekstrinsik tipin erken bir evresidir. Bu konuda halen yapılmakta olan birçok çalışma mevcuttur<sup>8,9,10</sup>.

Atopik ekzemanın topikal tedavisinde topikal kortikosteroidler ve topikal kalsinörin inhibitörleri (takrolimus ve pimekrolimus) kullanılır. Topikal tedavide ilk seçenek topikal kortikosteroidlerdir. Topikal kortikosteroidler, atopik dermatit tedavisinde oldukça etkilidir. Ancak topikal kortikosteroidlerin, atrofi, hirsutizm, stria, telenjektazi, hipopigmentasyon, rozasea, perioral dermatit, akne, katarakt ve glokom gibi lokal yan etkileri mevcuttur.

Topikal kalsinörin inhibitörleri (TKİ) ise immünsüpresif ve antiinflamatuvar etkilerinden faydalanmak amacıyla, topikal kortikosteroidlere alternatif olarak üretilmiştir. Topikal kortikosteroidlerin aksine, yan etki potansiyelleri oldukça düşüktür. Bu nedenle, yan etkilerinden dolayı topikal kortikosteroidlerin uzun süre kullanılmadığı, yüz derisi ve fleksural alanlar gibi hassas ve ince deri bölgelerinin tedavisinde TKİ avantaj sağlamaktadır<sup>11</sup>.

Biz bu bilgiler ışığında, hafif ve orta şiddetteki atopik dermatit hastalarında, topikal pimekrolimus tedavisinin kısa dönemde etkinlik ve tolerabilitesini değerlendirmek ve atopik dermatit tipleri arasında etkinliğini karşılaştırmak amacıyla bir çalışma gerçekleştirdik.

## Gereç ve Yöntem

Aralık 2004 ve Nisan 2008 tarihleri arasında GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi ve Kasımpaşa Askeri Hastanesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Polikliniğine başvuran ve İngiliz Çalışma Grubu kriterlerine göre atopik dermatit tanısı alan, hafif ve orta şiddette hastalığı olan, yaşları 2-38 arasında değişen 70 hasta çalışmaya alındı.

Atopik ekzematoliguların yaşı, cinsiyeti, hastalıklarıyla ilgili ayrıntılı öykü, özgeçmiş ve soygeçmiş özellikleri, geçmişte kullanılan tedaviler ve sonuçları, kişisel veya ailesel atopi varlığı ve dermatolojik muayeneleri kaydedildi. Atopik dermatit tanısı alan hastaların ilk muayene ve 1., 2., 4. ve 6. hafta kontrollerinde atopik dermatit şiddet indeksleri (SCORAD) ve başlangıca göre indeksin yüzde kaç değiştiği hesaplanarak not edildi. Atopik dermatit hastalık şiddeti, dermatolojik muayene, yaşam kalitesi ve psikososyal durum göz önüne alınarak değerlendirildi<sup>12</sup>. Buna göre ağır atopik dermatit hastaları çalışmaya dahil edilmedi.

Ayrıca hastalara bilgilendirme formları verildi. Hastalardan serum total IgE, total eozinofil sayımı ve nazal sürüntüde eozinofil sayımı tetkikleri istendi. Allerji konsültasyonu istenerek, birlikte bulunabilecek solunum yolu allerjisi (allerjik rinit veya allerjik bronşial astım) varlığı değerlendirildi. Tetkik ve konsültasyon sonuçları ile, hastalar, Wüthrich sınıflamasına göre 3 gruba ayrılarak incelendi. Öncelikle, solunum yolu allerjik hastalığı olmayan atopik dermatit hastaları, "pür atopik dermatit", solunum yolu allerjik hastalığı olanlar ise "mikst atopik dermatit" şeklinde sınıflandırıldı. Pür atopik dermatit hastaları da iki gruba ayrılarak incelendi. IgE sensitizasyonu (SPT pozitifliği ve/veya serum total IgE yüksekliği) olan hastalar, "pür ekstrinsik", IgE sensitizasyonu veya birlikte herhangi bir atopik hastalığı olmayan, SPT sonucu negatif ve serum total IgE seviyesi normal olan hastalar ise "pür intrinsik atopik dermatit" veya "atopiform dermatit" adı altında gruplandırılarak araştırmaya dahil edildi. Bilinen solunum yolu allerjisi olan ve tedavi alan hastalar, SPT negatif, nazal sürüntü ve IgE normal olsa bile (bu durumun, testlerin yalancı negatifliğine veya SPT kiti dışındaki farklı allerjenlerle sensitizasyona bağlı olduğu düşünüldü) mikst atopik dermatit grubuna dahil edildi.

Tüm hastalara standart inhalan allerjen paneliyle (ev tozu akarları, küf, ağaç, çimen, yabani otlar, kümes hayvan tüyü ve hayvan deri döküntüleri karışımları) "prick" test uygulandı. Pozitif (% 0,1 histamin fosfat) ve negatif (serum fizyolojik) kontroller de uygulamaya dahil edildi. Test, sistemik antihistaminik tedavisinin en az bir hafta boyunca kullanılmadığı, ekzema veya astım alevlenmesinin olmadığı bir dönemde, her iki ön kol volar yüzey derisinde daha önce topikal steroid tedavisi uygulanmamış olan, lezyonsuz bir bölgeye yapıldı. Ortalama çapı  $\geq 3$  mm ödem reaksiyonu ölçülen testler pozitif olarak kabul edildi.

Total IgE ölçümü, mikropartikül enzim immünassay yöntemiyle Imx analizatör (Abbott park, IL, USA) kullanılarak yapıldı. Serum seviyesi 120 IU/ml üzeri IgE değerleri yüksek değer olarak kabul edildi. Eozinofil sayısının 200 hücre/ml üzerinde olması da periferik kan eozinofilisi olarak değerlendirildi. Nazal sürüntüde eozinofil sayımı için preparatlar, May Grünwald Giemsa yöntemi ile boyandı, eozinofil yoğunluğu  $\geq 5$  ise yüksek kabul edildi.

Çalışmaya iki yaşından küçükler, hamile ve emziren kadınlar, sistemik emilimde artış potansiyeli nedeniyle Netherton Sendromu olan olgular, immün yetmezliği olanlar, malinite öyküsü olan bulunanlar, tedavi bölgesinde aktif viral veya fungal infeksiyonu olan kişiler, skabies veya pedikülozis gibi kaşıntılı hastalığı olanlar, çok sayıda ülser, erode veya ekzoriye lezyonu bulunanlar, pimekrolimus ve komponentlerine karşı aşırı duyarlılık hikayesi olanlar dahil edilmedi. Ayrıca atopik dermatit tedavisini etkileyebileceğinden, son 4 hafta içinde, sistemik kortikosteroid, fototerapi veya oral immünsüpresan tedavi almış olan hastalar çalışmaya alınmadı.

Hastalara altı hafta boyunca günde iki kez, 12 saat arayla %1 pimekrolimus krem (Elidel krem) tedavisi uygulandı. Tedavi başlangıcında hastalar pimekrolimus krem uygulaması konusunda bilgilendirildi.

Hastalar, 1, 2, 4 ve 6'ncı hafta sonunda kontrol edildi. Kontrollerde hastaların başlangıçtaki SCORAD indeksleri (SCORAD0) ve SCORAD indeksinin başlangıca göre yüzde kaç oranında değiştiği hesaplandı<sup>13</sup>. Tedaviye alınan yanıtlar, SCORAD indeksinin başlangıç indeksine göre değişim yüzdesi ile değerlendirildi. İstatistiksel verilerin hazırlanmasında, SCORAD indeksinde başlangıca göre %0-25'lik azalma: (+), %25-50'lik azalma: (++) , %50-75'lik azalma: (+++), %75-100'lük azalma (++++), SCORAD'da artış (klinik olarak agrevasyon): (-) şeklinde ifade edildi. Altı hafta sonunda SCORAD indeksinde başlangıca göre en az %75 azalma olan hastalarda tedavinin başarılı olduğu, %50-75'lik azalma olan hastalarda tedavinin kısmen başarılı olduğu kabul edildi. SCORAD'da başlangıca göre %50'nin altında azalma olan ve agrevasyon nedeniyle SCORAD'da artış olan hastalar ayrı ayrı değerlendirilmeye alındı. Bu hastaların toplamı, tedavinin başarısız olduğu grubu oluşturdu.

Veri girişinde ve istatistiksel analizlerin tamamında 'SPSS for Windows 10.01' paket programı kullanıldı. Veri dağılımının normal dağılıma uymadığı durumlarda nonparametrik testler kullanıldı. Tanımlayıcı veriler yüzdelerle gösterildi. Tedaviden önce ve tedaviden sonra tedaviye yanıtların SCORAD yönünden karşılaştırılmasında bağımlı gruplarda 't testi', haftalar arasında ilk SCORAD'a göre alınan yanıtların karşılaştırılmasında 'McNemar testi' kullanıldı. Analiz sonucunda bulunan p değerinin 0,05'ten küçük olduğu değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## Bulgular

Yaş ortalaması 17 (2-38 yaş arasında) olan 70 hastanın %71,4'ü erkek (n=50), %28,6'sı (n=20) kadın idi. Hastaların 22'sini (%31,4) çocuk yaş grubundaki hastalar (2-10yaş),

48'ini (%68,6) 11 yaş ve üzerindeki hastalar oluşturmaktaydı. Hastaların %38,6'sında hafif atopik dermatit (n=27), %61,4'ünde (n=43) orta şiddetli atopik dermatit mevcuttu. Hastalarda ortalama SCORAD0 değerleri ve standart sapma  $39,53 \pm 11,046$  idi. Kırk dokuz hasta (%70) mikst tip, 11 hasta (%15,7) pür ekstrasik, 10 hasta (%14,3) ise pür intrinsik atopik dermatit tanılarını aldı.

Allerji hikayesi hastaların 51'inde (%72,9), ailede allerji hikayesi hastaların 33'ünde (%47,1) pozitif idi. Atopik dermatite, 47 hastada (%67,1) allerjik rinit, 27 hastada (%38,6) allerjik bronşiyal astım, 5 hastada (%7,1) allerjik konjunktivit eşlik etmekteydi. 47 hastada (%67,1) SPT pozitif, 45 hastada (%64,3) ise total IgE sayımı yüksek olarak değerlendirildi. Hastaların 25'inde (%35,7) total eozinofil sayımı, 14'ünde (%20) nazal sürüntüde eozinofil sayımı yüksek bulundu. Hastaların %85,7'sinde (n=60) lokal yan etki gözlenmedi. En sık gözlenen yan etki olan geçici yanma hissi, hastaların %10'unda (n=7), irritasyon ise hastaların %4,3'ünde (n=3) saptandı.

1, 2, 4 ve 6'ncı haftalardaki tedavi başarı oranları Tablo 1'de gösterilmiştir. Altı hafta sonunda, 41 hastada tedavi başarılı bulundu. (%58,6) Bu hastaların 35'inde tam remisyona elde edildi (%50). Tedaviden kısmen fayda gören hastalar ise, tüm hastaların %4,3'ünü oluşturmaktaydı (n=3). Altı hafta sonundaki skoru, ilk skora göre en fazla %50 azalan veya son skoru ilk skora göre daha yüksek olan hastalar 'başarısız tedavi' grubuna alındı. Buna göre 6. haftada 11 hasta (%15,7) skorda  $\leq 50$  azalma nedeniyle, 15 hasta (%21,4) skorda yükselme nedeniyle olmak üzere toplam 26 hastada (%37,1) tedavi başarısız bulundu. SCORAD0 değerinde artış gözlenen 15 hastada pimekrolimus tedavisi kesildi. Bu hastalardan 11'ine (%15,7) topikal steroid tedavisi, 4'üne (%5,7) sistemik steroid tedavisi başlandı.

Birinci hafta sonunda 3 hastada tedavi başarılı bulunurken (%4,29) bu sayı 2. haftada 10'a (%14,29), 4. haftada 33'e (%47,14) ve 6. haftada ise 41'e (%58,57) yükseldi (Tablo 1). SCORAD0 ortalama ve standart sapmaları  $39,53 \pm 11,046$  iken, SCORAD6 ortalama ve standart sapmaları  $19,54 \pm 21,66$  olarak değerlendirildi. SCORAD6 ile SCORAD0 değerleri karşılaştırıldığında, skorlar arasındaki fark, istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p < 0,0001$ ).

Ayrıca 1-2, 1-4, 1-6, 2-4, 2-6 ve 4-6. haftalar arasında tedaviye yanıtlar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (4 ve 6'ncı haftalar için  $p = 0,005$ , diğer haftalar için  $p < 0,0001$ ).

6 hafta sonunda 2-10 yaş arasındaki 22 pediatrik hastanın %77,27'sinde (n=17) tedavi başarılı iken, 11 yaş üzerindeki 48 hastanın %50'sinde (n=24) tedavi başarılı bulundu (Tablo 2). Dört hafta sonunda ise pediatrik gruptaki hastaların

**Tablo 1.** Vaskülitlerin damar çapına göre sınıflandırılması<sup>4,6</sup>

Hafta	Başarılı Tedavi	Kısmen Başarılı Tedavi	Başarısız Tedavi
Hafta 1	3 (%4,29)	12 (%17,14)	55 (%78,57)
Hafta 2	10 (%14,29)	30 (%42,86)	30 (%42,86)
Hafta 4	33 (%47,14)	11 (%15,71)	26 (%37,14)
Hafta 6	41 (%58,57)	3 (%4,29)	26 (%37,14)

%63,6'sında (n=14), 11 yaş ve üzerindeki hastaların %39,5'inde tedavi başarılı bulundu. Pediatrik yaş grubunda, erişkin ve adolesan yaş grubu ile karşılaştırıldığında, tedaviye yanıtlar daha iyi olsa da, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (6. Haftada p=0,081, 4. Haftada p=0,079).

Mikst tip atopik dermatit hastalarında 6 hafta sonunda, hastaların %57'sinde tedavi başarılı bulundu (n=28). Pür ekstrinsik tipte hastaların %54,5'inde, pür intrinsik tipte ise hastaların %70'inde tedavi başarılı bulundu. Tedavi etkinliği pür intrinsik tipte daha yüksek gibi görünse de, yanıtlar arasındaki fark, istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0,75) (Tablo 3).

6'ncı hafta sonunda hafif ve orta şiddette atopik dermatit hastalarında %1 pimekrolimus krem tedavisine alınan yanıtlar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0,107).

Hastaların %85,7'sinde yan etki gözlenmedi (n=60). En sık gözlenen yan etki, hastaların %10'unda saptanan, uygulama bölgesinde geçici yanma hissi idi (n=7). Ayrıca 3 hastada irritasyon saptandı (%4,3).

## Tartışma

Atopik dermatit, gelişmiş ülkelerde çocuklarda %15-20, erişkinlerde %1-3 sıklığında gözlenen ve prevalansı her yıl artış gösteren, kronik, inflamatuvar bir deri hastalığıdır. Özellikle ağır olgularda, hastalığın günlük hayatı bozduğu bir gerçektir. Bu hastalarda, karşı konulamaz şiddetli kaşıntı, uykusuzluk ve kaşıntı sonucu deride oluşan kanamalar nedeniyle günlük aktiviteler zorlaşmış ve yaşam kalitesi düşmüştür<sup>14,15</sup>.

Atopik dermatit, 50 yılı aşkın süredir topikal nemlendiriciler ve alevlenme dönemlerinde, kısa süreli topikal kortikosteroidlerle tedavi edilmektedir<sup>16,17</sup>. Topikal kortikosteroidler, güçlü antiinflamatuvar etkileriyle, atopik dermatitte etkin bir tedavi seçeneğidir<sup>18</sup>.

Topikal kortikosteroid kullanan hastaların, oluşabilecek yan etkiler nedeniyle huzursuz olduğu ve bu huzursuzluğun yaşam kalitesini bozduğu bildirilmiştir. Kanada'da yapılan

**Tablo 2.** Altıncı haftada çocukluk çağı ve erişkin atopik dermatitinde %1 pimekrolimus krem tedavisine alınan yanıtın karşılaştırılması

Yaş	Başarılı Tedavi	Kısmen Başarılı Tedavi	Başarısız Tedavi	Toplam
2-10 yaş	17 (%77,27)	1 (%4,55)	4 (%18,18)	22
≥11 yaş	24 (%50)	2 (%4,17)	22 (%45,83)	48
Toplam	41	3	26	70

**Tablo 3.** Atopik dermatit tipleri arasında %1 pimekrolimus krem tedavisinde alınan yanıtın karşılaştırılması

Atopik dermatit tipi	Başarılı Tedavi	Kısmen Başarılı Tedavi	Başarısız Tedavi	Toplam
Mikst tip	28 (%57,14)	3 (%6,12)	18 (%36,73)	49
Pür Ekstrinsik	6 (%54,55)	0 (%0)	5 (%45,45)	11
Pür İntrinsik	7 (%70)	0 (%0)	3 (%30)	10
Toplam	41	3	26	70

prospektif bir çalışmada, hastaların %66,6'sında topikal kortikosteroid kullanımı nedeniyle anksiyete geliştiği ve hastaların %77'sinin, derilerinin incelmelerinden korktukları bildirilmiştir<sup>19,20</sup>.

Bu nedenle, makrolid benzeri yapıları olan, güçlü immünmodülatör ve immünsüpresif etkili TKİ üretilmiştir. TKİ olan %1 pimekrolimus krem (Elidel) ve takrolimus pomadın (Protopic) üretilmesi ile, atopik dermatit tedavisinde topikal kortikosteroidlere alternatif bir tedavi seçeneği oluşmuştur<sup>21</sup>. Biz bu çalışmayı, farklı şiddette tutulumu olan atopik dermatit hastalarında, topikal kortikosteroidlere alternatif bir tedavi seçeneği olan topikal %1 pimekrolimus krem tedavisinin etkisini ve tolerabilitesini değerlendirmek ve atopik dermatitin farklı klinik tiplerindeki etkinliğini karşılaştırmak amacıyla yaptık.

Pimekrolimus ile yapılan birçok çalışma mevcuttur. Eichenfield ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, orta şiddetteki atopik dermatiti olan 403 çocuk ve yetişkin hasta çalışmaya alınmış, 6 hafta boyunca %1'lik pimekrolimus krem uygulaması ile %59,9, plasebo ile %33,1 başarı elde edilmiştir. Bizim çalışmamızda, 6 haftalık %1 pimekrolimus krem uygulaması sonunda tedavi başarısı %58,6 olarak bulunmuştur. Bu başarı oranı, Eichenfield ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmadaki başarı oranına oldukça yakındır<sup>22</sup>. Ashcroft ve arkadaşlarının 2005 yılında yaptığı, pimekrolimus ve takrolimusun etkinlik ve tolerabilitesini değerlendiren, 25 kontrollü çalışmayı içeren bir metaanalizde %1 pimekrolimus krem ile kontrol grubunun karşılaştırıldığı, toplam 783 hastanın katıldığı 4 çalışmada, hastaların 3 hafta sonunda tam veya tama yakın iyileşmesi değerlendirilmiştir<sup>14, 22-25</sup>. Bu çalışmaların sonucunda 3. haftada pimekrolimus, kontrol grubuna göre belirgin olarak daha etkili bulunmuştur. Çalışmaların ikisinde, pimekrolimusun 6 hafta sonunda da kontrol grubuna göre belirgin olarak daha etkili olduğu bildirilmiştir<sup>22,23</sup>. Bizim çalışmamızda da tedavinin ilerleyen haftalarında başarı oranı artmıştır ve bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (4 ve 6'ncı haftalar için p=0,005, diğer haftalar için p<0,0001).

Topikal immünmodülatör ilaçlarda en sık rastlanan yan etkiler deride irritasyon ve yanma hissidir. Uygulama bölgesinde oluşan yanma hissi, değişik çalışmalarda %5-12 arasında bulunmuştur<sup>26,27</sup>. Biz çalışmamızda hastaların %10'unda yanma hissi saptadık. Bu oran, daha önce bildirilen çalışmalardaki oranlara benzer bir orandır.

Topikal pimekrolimusun etkinliği, çalışmamızda mikst, pür intrinsik ve pür ekstrinsik atopik dermatit tipleri arasında karşılaştırıldığında, pür intrinsik tipte pimekrolimus biraz daha etkili bulunmasına rağmen (Tablo 3) bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0,75). Taradığımız literatürde bu parametreleri inceleyen bir çalışma bulunmadığından karşılaştırma yapamadık. Yine, pimekrolimus etkinliği açısından, hafif ve orta şiddetli atopik dermatit hastaları arasında, istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamış (p=0,107) olması da topikal pimekrolimusun etkisinin hastalığın tipinden veya şiddetinden çok, kişisel ve çevresel faktörlerden etkilenmekte olabileceğini düşündürmektedir. Pimekrolimusun atopik dermatitte güvenli, iyi tolere edilen



ve etkin bir tedavi olduğu konusunda soru işaretleri azalsa da, hangi hastada, ne zaman kullanılacağı ve uzun dönemde yan etkilerinin ne olduğu konusu tartışmalıdır. Sonuç olarak bu amaçla yaptığımız çalışmamızda, hafif ve orta şiddette atopik dermatit hastalarında, %1 pimekrolimus krem tedavisinin, kısa dönemde etkili ve iyi tolere edilen bir tedavi seçeneği olduğu gösterilmiştir. Bu çalışma ile, pimekrolimusun 2 yaş üstünde her yaş grubunda, orta veya hafif şiddette, IgE sensitizasyonu olsun veya olmasın her tipteki (mikst, pür intrinsik ve pür ekstrinsik) atopik dermatit hastasında benzer etkinliğe sahip olduğu gösterilmiştir.

FDA, 2 yaş altında kullanımını önermese de, yapılan randomize, çift kör, kontrollü çalışmalarla, pimekrolimusun atopik dermatitli infantlarda da etkili ve güvenli olduğu bildirilmiştir. Bu nedenle, Avrupa'da yaklaşık 40 ülkede pimekrolimus, 3. aydan itibaren infantlarda kullanılmaktadır<sup>10</sup>. Ülkemizde ise, 2 yaş üstünde kullanımı onaylanmıştır. Dolayısıyla bu yaş grubunun altındaki hastaları çalışmamıza dahil etmedik.

Çalışmamızda, çocuk hastalarda, erişkin ve adolesan yaş grubuna göre, 4 ve 6. haftalarda pimekrolimus tedavisine alınan yanıtlar daha iyi bulunmuştur. Ancak tedaviye yanıtlar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. (6'ncı haftada p=0,081, 4ncü haftada p=0,079) (Tablo 2) Çalışmamızda pediatrik hastaların çoğunda (%81,82), 4 haftada tam veya tama yakın iyileşme sağlanmıştır. İstatistiksel olarak anlamlı olmasa ve çocuk sayısı (n=22) az da olsa, bu çalışma ile pimekrolimusun çocuklarda biraz daha etkili olduğu, ve bu nedenle, 4 haftalık tedavi süresinin yeterli olduğu, erişkinlerde ise tedavi süresinin 6 hafta olması gerektiği söylenebilir.

## Kaynaklar

1. Falco OB, Plewig G, Wolff HH, Winkelmann RK: *Dermatology*. 2nd edition. Berlin, Springer, 2000;499-509.
2. Leung DY: Pathogenesis of Atopic Dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1999;99:108.
3. Akdis CA, Akdis M: Immunological differences between intrinsic and extrinsic types of atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy* 2003;33:1618-21.
4. Hanifin JM: Atopiform Dermatitis: do we need another confusing name for atopic dermatitis? *Br J Dermatol* 2002;147:430-32.
5. Ohman S, Johansson SGO: Immunoglobulins in atopic dermatitis. *Acta Derm Venerol (Stockh)* 1974;54:193-202.
6. Jones HE, Inouye JC, McGerity JL, Lewis CW: Atopic disease and serum immunoglobulin-E. *Br J Dermatol* 1975;92:17-25.
7. Wüthrich B, Schmid-Grendelmeier P: Definition and diagnosis of intrinsic versus extrinsic atopic dermatitis. *Atopic dermatitis*. Eds. Bieber T., Leung DYM. New York, Marcel Dekker, 2002; 1-20.
8. Bieber T: Atopic Dermatitis. *The New England Journal Of Medicine* 2008;358:1483-94.
9. Chang MW: Review of atopic dermatitis. *Journal Watch Dermatology* 2008; 402.
10. Levy ML: Atopic dermatitis: understanding the disease and its management. *Curr Med Res Opin* 2007;23:3091-103.
11. Buys LM: Treatment options for atopic dermatitis. *Am Fam Physician* 2007;75:523-8.
12. Lewis Jones S, Muggleston MA: Guideline Development Group: Management of atopic eczema in children aged up to 12 years: summary of NICE guidance. *BMJ* 2007;335:1263-4.
13. European Task Force on Atopic Dermatitis. Severity scoring of atopic dermatitis: the SCORAD index (consensus report of the European Task Force on Atopic Dermatitis) *Dermatology* 1993;186:23-31.
14. Ashcroft DM, Dimmock P, Garside R, Stein K, Williams HC: Efficacy and tolerability of topical pimecrolimus and tacrolimus in the treatment of atopic dermatitis: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2005; 330:516.
15. Herd RM: The morbidity and cost of atopic dermatitis. *Atopic dermatitis*. Ed. Williams HC. Cambridge, Cambridge University Press, 2000: 85-95.
16. Meurer M, Lübke J, Kapp A, Schneider D: The role of pimecrolimus cream 1% (Elidel) in managing adult atopic eczema. *Dermatology* 2007;215:18-26.
17. Abeck D, Strom K: Optimal management of atopic dermatitis. *Am J Clin Dermatol* 2000;1:41-6.
18. Hepburn D, Yohn JJ, Weston WL: Topical steroid treatment in infants, children and adolescents. *Adv Dermatol* 1994;9:225-55.
19. Charman CR, Morris AD, Williams HC: Topical corticosteroid phobia in patients with atopic eczema. *Br J Dermatol* 2000; 142:931-6.
20. Lapsley P: Itching for a solution. *BMJ* 2005;330:522.
21. Simon D, Lubbe J, Wüthrich B et al: Benefits from the use of a pimecrolimus based treatment in the management of atopic dermatitis in clinical practice. Analysis of a Swiss Cohort. *Dermatology* 2006;213:313-8.
22. Eichenfield LF, Lucky AW, Boguniewicz M et al: Safety and efficacy of pimecrolimus cream %1 in the treatment of mild and moderate atopic dermatitis in children and adolescents. *J Am Acad Dermatol* 2002;46:495-504.
23. Ho VC, Gupta A, Kaufmann R, Todd G, Vanaclocha F, Takaoka R, Fölster-Holst R, Potter P, Marshall K, Thurston M, Bush C, Cherill R: Safety and efficacy of nonsteroid pimecrolimus cream 1% in the treatment of atopic dermatitis in infants. *J Pediatr* 2003;142:155-62.
24. Luger T, Van Leent EJM, Graeber M et al: SDZ ASM 981: An emerging safe and effective treatment for atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2001;144:788-94.
25. Barba JF, Beirana A, Cohen V, Dominguez L et al: Pimecrolimus cream 1% is effective, well tolerated and safe in infants and children with atopic eczema of the face. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2003;17:2.35.
26. Wahn U, Bos JD, Goodfield M et al: Efficacy and safety of pimecrolimus cream in the long term management of atopic dermatitis in children. *Pediatrics* 2002; 110:2.
27. Wahn U, Ho V, Kaufmann R: Pimecrolimus cream 1% demonstrates low incidence of application site burning in pediatric patients. *Eur J Ped Dermatol* 2002;12:38.