

ATOPIK DERMATİTTE TOPIKAL TEDAVİ

Doç. Dr. Didem Didar BALCI

**İzmir Tepecik Eğitim Araştırma Hastanesi
Dermatoloji Bölümü**

Atopik Dermatit

- ❑ Sıklıkla kişisel yada ailesel atopik hastalığı (allerjik rinit & konjunktivit, astım) olan aile bireylerinde görülen
- ❑ İnflamatuvar, kaşıntılı, kronik/kronik tekrarlayan deri hastalığı
- ❑ Çocukların %20'si, erişkinlerin %1-3 'ü etkilenir
- ❑ En sık başlangıç 3-6 aylıkken, %60 olguda hayatın ilk yılında erüpsiyon

Atopik Dermatit

- ❑ Çoğu olguda erişkin dönemde düzelme, %10-30 olguda düzelme \emptyset , küçük bir yüzde de erişkin dönemde başlangıç
- ❑ Genetik etkilenme, immünolojik (Th2 yönüne doğru sapma , IgE üretiminde artma), yetersiz deri bariyer fonksiyonu, anormal mikrobiyal kolonizasyon,
- ❑ Güçlü psikosomatik etki ve otonomik sinir sistemi dengesizliği sonucunda inflamatuvar mediatörlerin üretiminde artış; pathogenetik mekanizmaları oluşturur

Atopik Dermatit

- ❑ Tanı; hikaye özellikleri, deri lezyonlarının dağılımı, morfolojisi, eşlik eden klinik bulgularla konur
- ❑ *American Academy of Dermatology'* nin öncülük etmesiyle 2003 fikirbirliği konferansında daha modernize ve tüm yaş aralıklarına daha kolay uygulanabilir revize "*Hanifin Rajka kriterleri*" önerilmiştir (Tablo 1).
- ❑ 2014 yılında yayınlanan rehberde 1417 abstract taranıp 292 uygun olan kanıt düzeyinde makale ışığında atopik dermatit (AD) tanı ve değerlendirmede tavsiyeler geliştirilmiştir (Tablo 2).

Tablo 1

Revize Hanifin Rajka Kriterleri

Zorunlu Özellikler: Varlığı olmalı

▪ Pruritus

▪ Ekzema varlığı (akut, subakut, kronik)

Kronik tekrarlayan öykü

Tipik morfoloji/yaş spesifik patern

İnfant&çocuklarda yüz boyun ekstensör tutulumu

Herhangi yaşta mevcut/önceki fleksural tutulum

Kasık&aksilla tutulmaz

Önemli özellikler: Çoğu olguda olan, tanıyı destekleyen

▪ Erken başlangıç yaşı

▪ Atopi (kişisel/aile öyküsü/IgE reaktivitesi)

▪ Kserosis

İlişkili özellikler

Tanıyı akla getirmede yardımcı ancak çok nonspesifik

▪ Atipik vasküler yanıt (yüz solukluğu, beyaz dermografizm)

Keratozis pilaris, pityriasis alba, palmar hiperlinearite

▪ Oküler, periorbital değişiklikler, Perioral değişiklikler, likenifikasyon, prurigo

Dışlanması gereken durumlar: Tanının konması aşağıdakilerin dışlanmasıyla sağlanabilir

▪ Skabies

▪ Seboreik dermatit

▪ Kontakt dermatit

▪ İhtiyoz

▪ Kutan T Hücreli Lenfoma

▪ Psoriasis

▪ Fotosensitif dermatozlar

▪ Diğer eritroderma nedenleri

▪ İmmün yetersizlik sendr.

Atopik Dermatit

Değerlendirme ve Tanısı

- ❑ Çalışma metodolojisi kalitesine göre ve çalışmanın odağına göre kanıtlar 3 nokta ölçeğine göre derecelendirilmiştir:

İyi kalitede hasta odaklı kanıt **I**

Sınırlı kalitede hasta odaklı kanıt **II**

Diğer kanıtlar (fikirbirliği rehberleri, görüş, olgu çalışmaları, hastalık odaklı kanıtlar) **III**

- ❑ Klinik tavsiyeler en iyi uygun kanıt ışığında oluşturulmuştur:
 - Tutarlı ve iyi kalite hasta odaklı kanıta dayanan tavsiye **A**
 - Tutarsız yada sınırlı kalite hasta odaklı kanıta dayanan tavsiye **B**
 - Fikirbirliği rehberleri, görüş, olgu çalışmaları, hastalık odaklı kanıtlara dayanan tavsiye **C**

Tablo 2. Atopik Dermatit Değerlendirme ve Tanısında Tavsiye Gücü

Tavsiye	Tavsiye gücü	Kanıt düzeyi
Tanının Tablo 1 kriterlerine göre konması	C	III
Şiddet değerlendirmesi ve tanıda spesifik biyomarkırların olmaması	B	II
IgE düzeyleri rutinde önerilmez	A	I
Mevcut hastalık şiddet skalalarının rutin klinikte kullanımı önerilmez	C	II
Mevcut yaşam kalite şiddet ölçeklerinin rutin klinikte kullanımı önerilmez	C	II
Kaşıntı, uyku, günlük aktiviteler üzerine etki, ısrarcı hastalık sorgulaması yapılması önerilir	C	III
Eşlik edebilecek yiyecek allerjisi, rinit, konjunktivit, astım, nöropsikiyatrik boz. farkındalığı ve tartışması	C	I and II
Entegre bütünleşmiş multidisipliner yaklaşım	C	III

ETFAD/EADV eczema task force 2009 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis

- For every phase, *additional* therapeutic options are given
- Add antiseptics / antibiotics in cases of superinfection
- Consider compliance and diagnosis, if therapy has no effect

	Severe: objective SCORAD > 40 / persistent eczema	Hospitalization, systemic immunosuppression: oral glucocorticosteroids, cyclosporin A, PUVA, azathioprin, oral tacrolimus, mycophenolate mofetil
	Moderate: objective SCORAD 15–40 / recurrent eczema	Sedating antihistamines (doxepin, hydroxyzine), UV therapy (UVB 311 nm, UVA1), psychosomatic counseling, climate therapy
	Mild: objective SCORAD < 15 / transient eczema	Topical glucocorticosteroids or depending on local cofactors: topical calcineurin inhibitors, antiseptics incl. silver / AEGIS underwear, non-sedating antihistamines (controversial)
Baseline Basic Therapy		Educational programmes, emollients, bath oils, elimination diet in food-allergic patients, allergen avoidance (encasings, if diagnosed by allergy tests)

Atopik Dermatit'in Topikal Tedavisi

- ❑ Topikal ajanlar AD tedavisinin dayanak noktasıdır.
- ❑ Şiddetli olgularda gerek sistemik tedavi gerekse fototerapiye ihtiyaç duyulduğunda topikal tedavi ajanları bu modaliteler arasında bağlantı görevi görür.
- ❑ Çeşitli sınıftan topikal ajanlar atopik dermatit patogenezinde farklı yönlerle hitap ettiğinden kombinasyon tedavilerinde yer alırlar.
- ❑ Her sınıf topikal tedavi, etki mekanizmasına göre ve tedavideki ana kullanım yerine göre kanıtlar ışığında doz ve izlem tavsiyeleri ile anlatılacaktır.

Atopik Dermatit'in Topikal Tedavisi

AD'in topikal tedavilerle yönetimi için kanıta dayalı araştırma (review) yapısını oluşturan sorular;

❑ *Aşağıdaki topikal ajanların monoterapi yada kombine olarak; atopik dermatit tedavisinde ideal doz, etkinlik, yan etki, uygulama sıklığı ne olmalıdır?*

- ❖ Topikal kortikosteroidler
- ❖ Topikal kalsinörin inhibitörleri
- ❖ Topikal antimikrobiyal/antiseptikler
 - ❖ Topikal antihistaminler
- ❖ Diğer: Kömür katranı; fosfodiesteraz inhibitörleri

❑ *Nonfarmakolojik müdahalelerin ; ıslak örtü, banyo uygulamaları, yağları, yumuşatıcılar, nemlendiriciler atopik dermatit tedavisinde etkinliği nedir?*

Atopik Dermatit'in Topikal Tedavisi

- ❑ **Kanıtı dayalı yaklaşımla, sistematik araştırma yapılarak;**
- ❑ *PubMed, the Cochrane Library, and the Global Resources for Eczema Trials* veritabanları 2003 Kasım'dan 2012 Kasım sonuna kadar 2004 yılında yayınlanan bir önceki rehberde ele alınan klinik sorular için ve 1964-2012 arası yeni tanımlanan klinik sorular için taranarak kanıtlar toplanmıştır.
- ❑ **Taramada kullanılan tıbbi konu başlıkları;**
"Atopic dermatitis," "atopic eczema," "topical agents," "topicals," "nonpharmacologic," "barrier," "emollient," "moisturizer," "bathing," "oil," "topical corticosteroid," "hydrocortisone," "calcineurin inhibitor," "tacrolimus," "pimecrolimus," "coal tar," "phosphodiesterase inhibitors," "beta-thujaplicin," "mupirocin," "triclocarban," "antibacterial soap," "topical antibiotic," "pseudomonic acid," and "potassium permanganate," "antimicrobial," "antiseptic," "retapamulin," "triclosan," "chlorhexidine."

Atopik Dermatit'in Topikal Tedavisi

- ❑ 1789 abstract incelenmiş tekrar bilgileri içerenler çıkarılıp, özetlenen klinik sorulara yüksek düzeyde uygunluk ve kanıt oluşturan 246 tanesi review için kullanılmıştır.
- ❑ Çalışma metodolojisi kalitesine göre (randomize kontrollü, olgu-kontrol, prospektif, retrospektif kohort, olgu serileri) ve çalışmanın odağına göre (tanı/tedavi/tarama/korunma) kanıtlar 3 nokta ölçeğine göre derecelendirilmiştir:

Atopik Dermatit'in Topikal Tedavisi

- ❑ İyi kalitede hasta odaklı kanıt I
Sınırlı kalitede hasta odaklı kanıt II
Diğer kanıtlar (fikirbirliği rehberleri,görüş, olgu çalışmaları, hastalık odaklı kanıtlar) III
- ❑ Rehberde klinik tavsiyeler en iyi uygun kanıt ışığında oluşturulmuştur:
 - Tutarlı ve iyi kalite hasta odaklı kanıta dayanan tavsiye **A**
 - Tutarsız yada sınırlı kalite hasta odaklı kanıta dayanan tavsiye **B**
 - Fikirbirliği rehberleri,görüş, olgu çalışmaları, hastalık odaklı kanıtlara dayanan tavsiye **C**

Atopik dermatitte kullanılan topikal tedavilerin tavsiye gücü

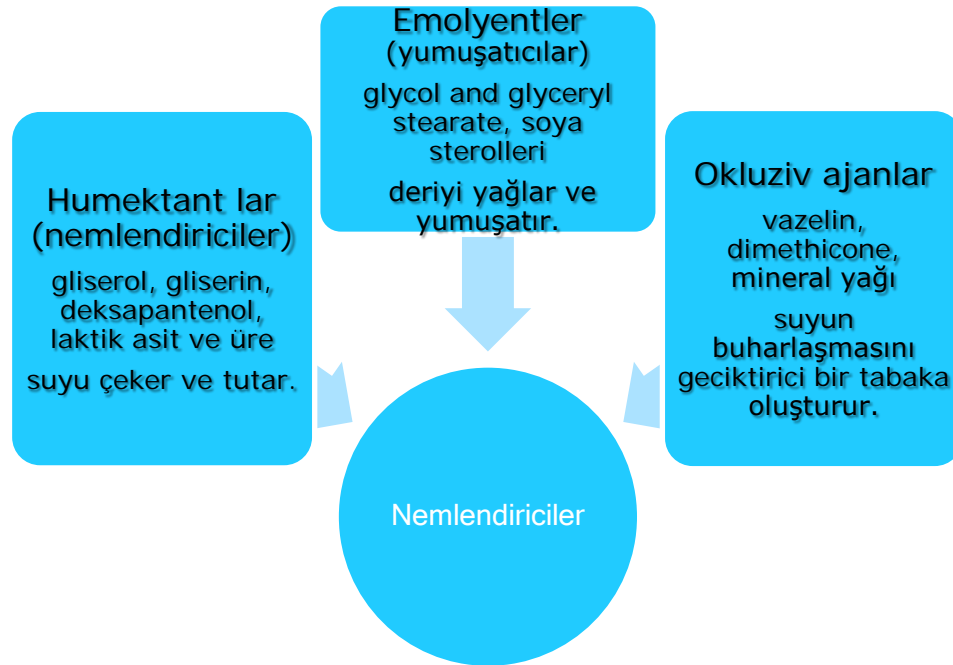
Tavsiye	Tavsiye gücü	Kanıt düzeyi
Nemlendirici kullanımı	A	I
Banyo ve banyo yöntemleri	C	III
Banyo sonrası nemlendirici kullanımı	B	II
Sabun olmayan temizleyicilerin sınırlı kullanımı	C	III
Banyo katkı maddeleri ve asidik kaynak suyu kullanılmaması	C	III
Islak /nemlisarı tedavisi	B	II
TCS kullanımı	A	I
TCS seçiminde çeşitli faktörlerin gözönünde bulundurulması	C	III
Uygulama sıklığı	B	II
İdame tedavisi için TCS nin proaktif kullanımı	B	II
Kullanımına ilişkin yan etkilerin gözönünde bulundurulma ihtiyacı	A	I
Potent TCS lerin kutan yan etkilerinin monitorizasyon ihtiyacı	B	III
TCS lerin sistemik yan etkilerinin rutin monitarizasyona ihtiyaç göstermemesi	C	III
Kullanımı ile ilgili kaygı ve korkuların giderilmesi	B	III
TCI kullanımı	A	I
Steroid koruyucu ajan olarak kullanımı	A	I
2 yaş altında endikasyon dışı kullanımı	B	II
Önceki TCS kullanımına ve TCI ile lokal rxn lara danışmanlık	A	I
İdame tedavisi için TCI nin proaktif kullanımı	B	II
TCI ve TCS nin beraber kullanımı	C	III
Hastaları TCI kullanımına ilişkin kutan viral enf teorik riski ile ilgili bilgilendirme	C	III
TCI nin kara kutu uyarısı ile ilgili farkındalık	A	I
TCI kan düzeyleri rutin monitorizasyonu na ihtiyaç duyulmaz	A	I
Topikal antistafilokokal tedavilerin rutin kullanımı önerilmez	B	II
Orta ve şiddetli AD de ve klinik enfeksiyonda intrnazal mupirosin ve ağartma banyoları	B	II
Topikal antihistaminlerin kullanımı önerilmez	B	II

AD, Atopic dermatitis; TCI, topical calcineurin inhibitors; TCS, topical corticosteroids.

Atopik Dermatit'in Topikal Tedavisi

□ Nemlendiriciler

- Kserosisle savaşır ve transepidermal su kaybını önler.



- Emolyent; krem ise antinflamatuar tedaviden 15 dk önce, pomad ise 15 dk sonra uygulanmalıdır.

Atopik Dermatit'in Topikal Tedavisi

□ Nemlendiriciler

- Kendi başlarına AD şiddeti ve inflamasyonu bir miktar ↓
Hatta antiinflamatuvar tedavi gereksinimini ↓
- Hafif hastalıkta primer tedavi yöntemi olup, orta ve şiddetli hastalıkta tedavi rejiminin bir parçası olmalıdır.
- Optimal uygulama sıklığı ve miktarını belirleyen sistematik çalışmalar yoktur. Kserosis minimal ise bolca ve sık uygulama önerilir. (örn: min 250 gr/hafta)
- Merhemlerin koruyucu içermemesi bir avantaj iken inflame deride sızlama yapabilir ve bazen aşırı yağlı gelebilir.

Atopik Dermatit'in Topikal Tedavisi

□ Nemlendiriciler

- Losyonlar çok su içerdiğinden buharlaşmaya yol açarlar, aşırı kserosiste ideal değildir.
- Gliserol; üre+sodyum kloridden daha iyi tolere edilir.
- Propilen glikol <2 yaş çocuklarda irritasyon yapacağından kullanılmamalıdır.
- Fıstık ve yulaf içeren nemlendiricilerin deri sensitizasyon ve kontakt allerji riski nedeniyle <2 yaş çocuklarda kullanılmaması gerekir.

Atopik Dermatit'in Topikal Tedavisi

□ Reçete edilen emolyent araçlar (bariyer kremler)

- Deri bariyeri stratum korneumun proteinden zengin hücreleri ve araya giren hücreler arası lipidlerden oluşur.
- Bariyer kremler; hücrelerarası lipidleri taklit etmeye çalışır.
- Bu lipidler; seramid, kolesterol ve serbest yağ asitlerinden meydana gelir. Epidermal farklılaşma esnasında keratinositlerde oluşurlar ve sonra ekstrasellüler alana çıkarlar. Boynuzlaşan zarf proteinlerine kovalent bağla tutunurlar.
- Bariyer kremler; piyasada reçetesiz satılan nemlendiricilerden farklı olup FDA tarafından onaylanmış 510 (k) araç statüsündedir.

Atopik Dermatit'in Topikal Tedavisi

□ Reçete edilen emolyent araçlar (bariyer kremler)

- Deride fiziksel değişikliği (deri hidrasyonunda \uparrow transepidermal su kaybında \downarrow)indüklediğinden insülin pompası, lazerler ve kardiyak pacemakerların olduğu 510(k) statüsünde onayı vardır ve reçetelenir.
- Bariyer kremler gerçekte bariyeri onarmazlar, optimal iyileşme için ortam oluştururlar. Transepidermal su kaybını \downarrow için okluzifler, epidermise su çekmek için humektantlar, inflamasyonu \downarrow için çeşitli maddeler, intersellüler lipidlere benzeyen materyaller içerirler.
- Seramidler, palmitoyl ethanolamide, hyaluronik asit, meyan ekstresi (glycyrrhetic acid), vazelin, dimetikon (silisyum yağı), parafin mumu vb.

Atopik Dermatit'in Topikal Tedavisi

□ Reçete edilen emolyent araçlar (bariyer kremler)

- Günde 2 yada 3 kez uygulanır. AD in semptomlarını azalttığına dair az sayıda kontrollü çalışma vardır.
- Seramid, psödoseramid ve/veya filaggrin yıkım ürünleri içeren çeşitli nemlendiriciler piyasada tezgah üzerinden satışta mevcut olup kompozisyonları bariyer kremlerin kompozisyonlarına eşit değildir.
- Çalışmalarda bu spesifik nemlendirici ürünlerin birbirine üstünlüğü gösterilmemiştir. Sonuçlar çelişkili ve tutarsız olup küçük gruplara aittir.
- Sonuç olarak nemlendirici ajan seçimi kişisel tercihe bağlıdır. İdeal ajan güvenli, etkili, ucuz, parfüm ve koku gibi katkıları içermeyendir.

Atopik Dermatit'in Topikal Tedavisi

□ Banyo alışkanlıkları, banyo katkı maddeleri

- Suyla banyo deriyi nemlendirir skuam, krusta, iritan ve allerjenlerin atılmasını sağlar
- Banyodan hemen sonra nemlendiricilerin uygulanması hidrasyonu devam ettirmek için gerekli
- Sıklık ve banyo süresi konusunda optimal bir veri yok
- Genelde günde 1 kez ılık banyo (27-30°) 5-10 dak
- Şiddetli inflamasyonda; 20 dk su ile yıkama ve havluyla kurulamaksızın hemen topikal kortikosteroid uygulaması önerilir.

JEADV 2010, 24, 317–328

JEADV 2012, 26, 1045–1060.

J Am Acad Dermatol 2014;71:116-32

Atopik Dermatit'in Topikal Tedavisi

□ Banyo alışkanlıkları, banyo katkı maddeleri

- Çoğu sabun alkali PH ta, derinin normal PH ı 4-5.5
- Nötral, düşük PH, parfümsüz, hipoallerjenik, sabun içermeyen surfaktanlar ve sentetik deterjanlar (sindetler) daha iyi tolerans için tavsiye edilir
- Ancak bunu destekleyen az sayıda klinik çalışma var
- Ağartma dışında banyo suyuna eklenen yağlar, emolyenler ve diğer katkı maddeleri konusunda veri sınırlı

Atopik Dermatit'in Topikal Tedavisi

□ Banyo alışkanlıkları, banyo katkı maddeleri

- JEADV 2012 'de yayınlanan rehber ve 2009 EADV Task Force'a göre banyonun son 2 dakika'sında eklenen banyo yağı nemlendirmeye yardımcıysa da
- 2014 yılı JAAD rehberine göre; bu konuda randomize kontrolü çalışma olmadığından emolyen ve yağların banyo suyu içerisindeki kullanımı önerilmez.
- Balneoterapi gibi asidik kaynak suyu banyosu konusunda destekleyici kanıt sınırlı
- Su yumuşatıcı araç kullanımının tedavide normal suya üstünlüğü gösterilmemiştir.

Atopik Dermatit'in Topikal Tedavisi

□ Nemli/ıslak sargı tedavisi

- İnatçı hastalık ve alevlenmelerde sıklıkla kullanılan AD şiddetini hızlıca azaltan bir yöntemdir.
- Dış tabakası kuru, iç tabakası ıslatılmış ve topikal ajanla kaplı tubuler bandaj, gazlı bez veya pamuk kumaşın uygulamasıdır.
- Hastanın toleransına bağlı olarak birkaç saattten bir güne kadar kalması ve bir-iki hafta boyunca hergün tekrarlanması önerilir.

JEADV 2010, 24, 317–328

JEADV 2012, 26, 1045–1060.

J Am Acad Dermatol 2014;71:116-32

Atopik Dermatit'in Topikal Tedavisi

□ Nemli/ıslak sargı tedavisi

- Fiziksel bariyer oluşturarak kaşıntıyı önler, uykuyu düzeltir
- Vazokonstrüksiyon ile serinletici etkiyle kaşıntı ↓
- Kortikosteroidlerin daha fazla absorpsiyonunu sağlar
- Epidermin su içeriğini ↑, transepidermal su kaybını ↓, lameller yapının onarılmasını sağlayarak epidermal bariyeri iyileştirir.
- İnflamatuar kemokinleri azaltarak inflamasyonu ↓

Atopik Dermatit'in Topikal Tedavisi

□ Nemli/ıslak sargı tedavisi



- Islak sargı altında seyreltilmiş/konsantre topikal steroidlerin kullanımı, aynı yöntemle emolyentlerin kullanımından etkili !!!
- Yan etkiler; titreme, huzursuzluk, kaşıntı, folikülit, impetigo, herpes enf, selülit, lokalize psödomonas enf, balanit, üst üriner sistem enf, diare, abdominal ağrı, stria, geçici hipotalamo-hipofiz-adrenokortikal-aks süpresyonu

Atopik Dermatit'in Topikal Tedavisi

□ Topikal kortikosteroidler

- İyi deri bakımı ve düzenli emolyent kullanımına rağmen yanıt alınamayan AD'li bireylerde
- Hasta yaşı, uygulanacak vücut alanı, kserosis derecesi, hasta tercihi ve ilaç tedavisinin maliyeti; göz önünde bulundurularak topikal steroid seçimi yapılır
- Günde 2 kez uygulama önerilir, kanıtlar bazı kortikosteroidler için günde 1 kez uygulamanın yeterli olduğunu göstermekte
- Proaktif, aralıklı topikal kortikosteroid kullanımı; idamede (haftada 1-2 kez) alevlenmenin olduğu alanlara önerilir.
- Proaktif kullanım, relapsları önlemede yalnız emolyentlerin kullanımından daha etkili

JEADV 2010, 24, 317–328

JEADV 2012, 26, 1045–1060.

J Am Acad Dermatol 2014;71:116-32

Atopik Dermatit'in Topikal Tedavisi

□ Topikal kortikosteroidler

- Özellikle çocuklarda, potansiyel sistemik (hipertansiyon/hiperglisemi) ve topikal yan etkiler, muhtemel hipotalamik pitüiter adrenal aks supresyonu göz önünde bulundurulmalı
- Uzun dönem potent kortikosteroid kullanımında kutan yan etkiler açısından fizik muayene ile monitörizasyon önerilir.
- Sistemik yan etkiler için spesifik monitörizasyon önerilmemekte
- Kullanım esnasında oluşabilecek yan etkilere ilişkin kaygıları konusunda hastalara açıklama yapılmalı tedaviye devam etmeleri sağlanmalı

JEADV 2010, 24, 317–328

JEADV 2012, 26, 1045–1060.

J Am Acad Dermatol 2014;71:116-32

Atopik Dermatit'in Topikal Tedavisi

□ Topikal kortikosteroidler

- AD tedavisinde 60 yılı aşkın süredir 110'dan fazla randomize kontrolü çalışmada farklı etkinlik ve güçte hazırlanan ilaçta etkinlikleri gösterilmiş
- Diğer topikal antinflamatuar tedavilerle karşılaştırıldığında standart tedavi olarak nitelendirilirler.
- Aktif inflamatuvar hastalığı düzeltir, relapsları önler.
- AD lezyonlarında *Stafilokus aureus* bakteriyel yükünü ↓
- Kapsam ve dozu değerlendiren sınırlı sayıda karşılaştırmalı çalışma olup bir yada birkaç ajanın AD tedavisinde diğerine üstünlüğü gösterilmemiştir.

JEADV 2010, 24, 317–328

JEADV 2012, 26, 1045–1060.

J Am Acad Dermatol 2014;71:116-32

Atopik Dermatit'in Topikal Tedavisi

□ Topikal kortikosteroidler

- Evrensel standart bir uygulama miktarı olmayıp, erişkin parmak ucu ünitesi (5 mm çapında ağızlığı olan bir tüp sıkıldığında işaret parmağı ucundan distal deri kıvrımına kadar olan miktar~ 0.5 gr) (2 erişkin avucuna eşdeğer alana yeterli) uygulanması önerilir.
- Etkilenen alan yüzdesi 9'lar kuralına göre hesaplanarak, grafiklere bakılıp etkilenen vücut alanı ve yaşa göre önerilen miktar hesaplanır.
- Çocuklarda aynı miktarla daha yüksek emilim olur.
- Akut alevlenmelerde orta-yüksek güçte topikal steroidlerin kısa süreli kullanımı çocuklarda bile uygun. Uzun dönem hastalığın kontrolünde daha az güçte kortikosteroidlerin kullanımı yan etki riskini ↓ da etkin olacaktır.

Atopik Dermatit'in Topikal Tedavisi

□ Topikal kortikosteroidler

- Yüz, boyun, deri katlantıları vb.ince alanlara güçlü topikal steroid uygulaması yüksek penetrasyon ve sistemik absorpsiyon oluşturabileceğinden sakınılmalı
- Purpura, telangiektazi, deri atrofisi, stria, fokal hipertrikoz, akneiform/rozasea benzeri döküntü kutan yan etkiler olup, bazıları ajanın kesilmesiyle aylar içinde düzelebilir.
- Proaktif uygulamada 40 haftaya kadar yan etkilerin görülmediği bildirilmiştir.
- Allerjik kontakt dermatit, taşıflaksi izlenebilir
- Periokuler uygulamada (glukom/katarakt) açısından ihtiyatlı olmalı

Atopik Dermatit'in Topikal Tedavisi

□ Topikal kalsinörin inhibitörleri

- 2000 yılında; diğer topikal ajanlara yanıt vermeyen, immün yetmezliği olmayan AD'lilerde kısa süreli, aralıklı, ikinci sıra antiinflamatuvar tedavi olarak tanıtılmıştır.
- Erişkin ve çocuklarda akut ve kronik AD tedavisinde, idame tedavisinde etkili olup önerilmektedir.
- Steroid koruyucu ajan olarak AD'de aktif etkilenen deri alanlarına kullanımı önerilmektedir.
- Pimekrolimus krem&takrolimus pomad inflame deriye uygulandığında yanma ve kaşıntı oluşturabilir.
- Kullanımı ile seyrek allerjik kontakt dermatit&rosacea benzeri granülomatöz rxn bildirilmiştir.

JEADV 2010, 24, 317–328

JEADV 2012, 26, 1045–1060.

J Am Acad Dermatol 2014;71:116-32

Atopik Dermatit'in Topikal Tedavisi

□ Topikal kalsinörin inhibitörleri

- Topikal takrolimus orta-şiddetli, pimekrolimus hafif-orta şiddetli AD tedavisinde uygun görülmektedir.
- 25 randomize kontrollü çalışmadan oluşan metaanalizde ;
 - ✓ takrolimus 0.1% pomad orta potent kortikosteroid kadar etkili,
 - ✓ takrolimus 0.03% pomad orta potent kortikosteroidden daha az düşük potens kortikoidden daha fazla etkili
 - ✓ pimekrolimus krem orta ve yüksek potens kortikoidden daha az etkili bulunmuştur.

Atopik Dermatit'in Topikal Tedavisi

□ Topikal kalsinörin inhibitörleri

- Steroid kullanımına rağmen inatçı lezyon varlığı, yüz, anogenital, katlantı alanları, steroidle indüklenen atrofi, uzun süre aralıksız topikal steroid kullanımı varlığında kalsinörin inhibitörleri steroide tercih edilmeli
- Takrolimus 0.03% pomad & pimekrolimus krem >2 yaş, takrolimus 0.1% pomad ise >15 yaş bireylerde önerilir.
- Klinik çalışmalarda güvenli ve etkin olduğuna ait kanıtlara dayanılarak 2 yaş altı olgularda infantlarda dahil endikasyon dışı 0.03% takrolimus ya da 1% pimekrolimus pomad önerilebilmekte
- Literatürde, 4 yıl takrolimus, 26 hafta pimekrolimus kullanıma ilişkin yüksek kalitede güvenlik verileri mevcut

JEADV 2010, 24, 317–328

JEADV 2012, 26, 1045–1060.

J Am Acad Dermatol 2014;71:116-32

Atopik Dermatit'in Topikal Tedavisi

□ Topikal kalsinörin inhibitörleri

- Başlangıçta topikal steroidler topikal kalsinörin inhibitörlerinin uygulama yeri rxn'larını azaltmak için kullanılabilir.
- Aktif hastalığı kontrol altına alırken günde 2 kez uygulanır.
- Topikal kalsinörin inhibitörlerinin idame de alevlenme alanlarına proaktif, aralıklı kullanımı haftada 2-3 kez önerilmekte
- Proaktif kullanım; relapsı önler, topikal steroid ihtiyacını azaltır ve idame tedavisinde tek başına yumuşatıcı ajanlardan daha etkilidir. Bu şekilde 1 yıla kadar kullanımda anlamlı yan etkiØ

JEADV 2010, 24, 317–328

JEADV 2012, 26, 1045–1060.

J Am Acad Dermatol 2014;71:116-32

Atopik Dermatit'in Topikal Tedavisi

□ Topikal kalsinörin inhibitörleri

- AD tedavisinde topikal steroid ve kalsinörin inhibitörlerinin beraber (ardışık yada eş zamanlı) kullanımı önerilebilir.
- 0.03% ve 0.1% takrolimus pomad; çocuklarda aynı oranda etkili ve güvenli;
- Son zamanlarda %0.1'in endikasyon dışı çocuklarda kullanılması ile daha etkili olduğu deneyimi mevcut
- Bu konuda çok sayıda karşılaştırmalı çalışmalara ihtiyaç var
- Deride akut enfeksiyon varlığında önerilmez, infekte olmayan AD lezyonlarında S. Aureus kolonizasyonunu ↓

Atopik Dermatit'in Topikal Tedavisi

□ Topikal kalsinörin inhibitörleri

- 5 yıla kadar devamlı yada aralıklı kullanımda kutan viral enfeksiyonların prevalansında anlamlı bir \uparrow görülmemiş
- Ancak hekimler bu teorik risk konusunda ve uzun süre kullanımda güvenlik verileri olmadığı konusunda hastalarını bilgilendirmeli
- Klinisyenler FDA'nın kara kutu uyarıları (muhtemel deri kanseri ve lenfoma riski)ndan haberdar olmalı ve gereksiz endişeyi önlemek için hastayla tartışılmalı/konuşulmalı
- Bu malignansilerle topikal kalsinörin inhibitörü kullanımı arasında nedensel ilişki bulunamamıştır.

JEADV 2010, 24, 317–328

JEADV 2012, 26, 1045–1060.

J Am Acad Dermatol 2014;71:116-32

Atopik Dermatit'in Topikal Tedavisi

□ Topikal kalsinörin inhibitörleri

- Bu uyarı daha çok <2 yaş çocuklarda yaygın endikasyon dışı kullanım, posttransplant hastalarda yüksek doz oral kullanım ve hayvan çalışmalarında 25-50 kat daha yüksek insan dozuna maruz kalma ile ilişkili olarak belirtilmiş
- 10 yıllık izlem çalışmalarında bu endişeler destek bulmamış, genel pediatrik popülasyondaki malignansi oranından daha yüksek bir oran tespit edilememiş
- Geniş bir olgu-kontrol serisinde AD şiddetiyle korele olan, topikal kalsinörin kullanımıyla korele olmayan artmış lenfoma riski saptanmış
- Kullanan hastalarda rutin kan takrolimus ve pimekrolimus düzeyleri monitörizasyonu önerilmemekte (sistemik emilimi ihmal edilebilir oranda düşük).

Atopik Dermatit'in Topikal Tedavisi

□ Topikal antimikrobiyal ve antiseptikler

- Atopik bireyler; hasarlı fizik bariyerle ilişkili ↓ immün tanıma, bozuk antimikrobiyel peptid üretimi nedeniyle deri infeksiyonlarına(özellikle *S. Aureus* kolonizasyonuna) meyilli
- Topikal antibiyotiklerin topikal steroide eklenmesi deriden izole edilen *S. Aureus* miktarını ↓ da tek başına steroid kullanımı ile karşılaştırıldığında hastalık şiddetini düzeltmede ek bir fayda sağlamamakta
- Topikal antimikrobiyaller AD tedavisinde genellikle önerilmez. Kullanımları kontakt dermatit ve daha geniş antimikrobiyal dirence neden olabilir(Kanıt gücü A).
- AD'nin baş-boyun tipinde *Malassezia sympodialis* süperenfeksiyonu görülebileceğinden topikal antimikotik ve sistemik antimikotik kullanılabilir (Kanıt gücü:B).

JEADV 2010, 24, 317–328

JEADV 2012, 26, 1045–1060.

J Am Acad Dermatol 2014;71:116-32

Atopik Dermatit'in Topikal Tedavisi

□ Topikal antimikrobiyal ve antiseptikler

- Orta/şiddetli AD ve 2° bakteriyel infeksiyonda; intranasal topikal mupirosin (ayda 5 gün, günde 2 kez, >3 ay) VE seyreltilmiş çamaşır suyu ile (ağartma) banyoları (1.5 su bardağı ağartıcı 40 galon su-haftada 2 kez 5-10 dk)) hastalık şiddetini ↓ için önerilebilir.
- Bakteriyel direnç endişesi daha az, topikal hipoklorit ürünlerde alternatif olabilir ancak daha pahalı olup hiç randomize kontrollü çalışma yok
- Gümüş emdirilmiş iç çamaşır kullanımı; pamuk iç çamaşır kullanımıyla karşılaştırıldığında hastalık şiddetini ↓ da etkili değil
- Dayanıklı antimikrobiyal kaplama yapılmış ipek kumaş kullanımına ait sınırlı pozitif veriler olsa da ileri araştırmalara ihtiyaç var

JEADV 2010, 24, 317–328

JEADV 2012, 26, 1045–1060.

J Am Acad Dermatol 2014;71:116-32

Atopik Dermatit'in Topikal Tedavisi

□ Topikal antihistaminler

- Topikal doksepin kaşıntıda kısa süreli ↓ sağlasa da hastalık kontrolü ve şiddetinde anlamlı düzelme sağlamamıştır
- İğnelenme, yanma, allerjik kontakt dermatit ve sedasyon gibi yan etkilere neden olur
- AD'de topikal difenhidramin kullanımı ile ilgili kontrollü çalışmalar bulunmamakta
- Kullanımı esnasında allerjik ve fotoallerjik kontakt dermatit gelişebilir.
- Geniş uygulama ve hasarlı deride kullanım ya da oral difenhidraminle kombine kullanım özellikle çocuklarda toksik psikoz (deliryum, halisüniasyon) riski nedeniyle önerilmez (*Kanıt gücü:B*)

Atopik Dermatit'in Topikal Tedavisi

□ Diğer topikal ajanlar

- Topikal mast hücre stabilizörleri (3% hydrogel tiacrilast, sodium cromoglycate) AD'de kaşıntıda kullanımını destekleyecek yeterli randomize kontrollü çalışma yok (*Kanıt gücü: B*).
- Topikal anestetiklerin, kısa süreli uygulanımı AD de kaşıntı hissini ↓ dair kanıt olsada rutin tedavide önerilmez(*Kanıt gücü C*).
- Topikal kanabinoid reseptör antagonistleri (N-palmitoylethanolamin), adjuvan antipruritik ajan olarak kullanımının etkili olduğuna dair ön kanıtlar olsada kanıta dayalı öneri için ileri çalışmalara ihtiyaç var(*Kanıt gücü: B*).
- Kapsaisin, AD'de pruritusu ↓ da kullanımının etkili olduğuna dair ön kanıtlar olsa da kanıta dayalı öneri için ileri çalışmalara ihtiyaç var (*Kanıt gücü: B*).

Atopik Dermatit'in Topikal Tedavisi

□ Diğer topikal ajanlar

- Doğal yağlar
- Ayçiçeği çekirdeği, hindistan cevizi, zeytin yağı ve mineral yağların kullanıldığı çalışmalarda zeytin yağı dışındaki yağlar transepidermal su kaybını ve hastalık şiddetini ↓ deri hidrasyonunu ↑
- Zeytin yağı ise normal deri ve atopik deride hasara neden olmuştur.
- 5% cis-UCA (urokanik asit) AD'li hastalarda 3 ayı plasebo kontrollü çalışmada transepidermal su kaybını ve eritemi anlamlı oranda ↓. Ancak genelleme yapmak için çalışma grupları küçüktür.

Atopik Dermatit'in Topikal Tedavisi

□ Diğer topikal ajanlar

**Skin
Pharmacology
and
Physiology**

Original Paper

Skin Pharmacol Physiol 2014;27:57–65
DOI: 10.1159/000351381

Received: January 11, 2013
Accepted after revision: March 24, 2013
Published online: August 16, 2013

Ectoine-Containing Cream in the Treatment of Mild to Moderate Atopic Dermatitis: A Randomised, Comparator-Controlled, Intra-Individual Double-Blind, Multi-Center Trial

Ektoin krem, referans ürünle aynı oranda hastalık şiddeti (SCORAD), çalışmacı (IGA) ve hasta pruritus ve etkinlik değerlendirmesinde düzelleme sağlamıştır.
(Plasebo kontrol olmaması çalışmanın limitasyonudur)

Atopik Dermatit'in Topikal Tedavisi

□ Diğer topikal ajanlar

- Topikal kömür katranı türevlerinin AD de pozitif etkinliği ile ilgili çok az çalışma mevcut olup; tedavide önerilecek derecede kanıt bulunmamaktadır.
- Topikal fosfodiesteraz-4 inhibitörleri, lezyonlu deride fayda sağlasa da henüz klinik çalışmalarda kullanılabilirliği söz konusudur.
- AD patogenezi, proteaz/antiproteaz dengesini de kapsadığından topikal proteaz inhibitörleri tedavide çalışılmış ancak faydalı olduğuna dair kanıt elde edilmemiştir.

Atopik Dermatit Topikal Tedavisi Özet

Nemlendirici kullanımı

Banyo ve banyo yöntemleri

Banyo sonrası nemlendirici kullanımı

Sabun olmayan temizleyicilerin sınırlı kullanımı

Banyo katkı maddeleri ve asidik kaynak suyu kullanılmaması

Islak /nemlisargı tedavisi

TCS kullanımı

TCS seçiminde çeşitli faktörlerin gözönünde bulundurulması

Uygulama sıklığı

İdame tedavisi için TCS nin proaktif kullanımı

Kullanımına ilişkin yan etkilerin gözönünde bulundurulma ihtiyacı

Potent TCS lerin kutan yan etkilerinin monitorizasyon ihtiyacı

TCS lerin sistemik yan etkilerinin rutin monitorizasyona ihtiyaç göstermemesi

Kullanımı ile ilgili kaygı ve korkuların giderilmesi

TCI kullanımı

Steroid koruyucu ajan olarak kullanımı

2 yaş altında endikasyon dışı kullanımı

Önceki TCS kullanımına ve TCI ile lokal rxn lara danışmanlık

İdame tedavisi için TCI nin proaktif kullanımı

TCI ve TCS nin beraber kullanımı

Hastaları TCI kullanımına ilişkin kutan viral enf teorik riski ile ilgili bilgilendirme

TCI nin kara kutu uyarısı ile ilgili farkındalık

TCI kan düzeyleri rutin monitorizasyonu na ihtiyaç duyulmaz

Topikal antistafilokokal tedavilerin rutin kullanımı önerilmez

Orta ve şiddetli AD de ve klinik enfeksiyonda intranazal mupirosin ve ağartma banyoları

Topikal antihistaminlerin kullanımı önerilmez

Son Söz

- Eksik bariyer proteinleri olan filagrin ve lorikrinin ekspresyonunun artırılması ve AD'nin semptomlarını hücresele düzeyde düzeltmeye yönelik çabalar sürmekte
- Hasta yakınları ve hastaların sorularına zaman ayırmak ve gereksiz önlemler almalarını engellemek önemli
- Hastaların yaşam kalitelerini sürdürebilmeleri ve optimal tedavi seçimi için dermatoloji, pediatri, psikiyatri, diyetisyenden oluşan standardize interdisipliner eğitim programlarına katılmaları teşvik edilmeli



Teşekkürler...