Smjernice za liječenje atopijskog dermatitisa

Ljubojević Hadžavdić, Suzana; Pustišek, Nives; Lugović Mihić, Liborija; Ožanić Bulić, Suzana; Puizina-Ivić, Neira; Peternel, Sandra; Vukšić Polić, Melita; Marinović Kulišić, Sandra; Jurakić Tončić, Ružica; Murat-Sušić, Slobodna; ...

Source / Izvornik: **Liječnički vjesnik, 2022, 144, 279 - 264**

Journal article, Published version
Rad u časopisu, Objavljena verzija rada (izdavačev PDF)

https://doi.org/10.26800/LV-144-9-10-1

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:450184

Rights / Prava: Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International/Imenovanje-Nekomercijalno-Bez prerada 4.0 međunarodna

Download date / Datum preuzimanja: **2024-04-19**

Repository / Repozitorij:

Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository

Liječ Vjesn 2022;144:279–294
https://doi.org/10.26800/LV-144-9-10-1

Smjernice | Guidelines

Smjernice za liječenje atopijskog dermatitisa

Guidelines for treatment of atopic dermatitis

Suzana Ljubojević Hadžavdić[1]✉, Nives Pustišek[2], Liborija Lugović Mihić[3], Suzana Ožanić Bulić[2], Neira Puizina-Ivić[4], Sandra Peternel[5], Melita Vukšić Polić[6,7], Sandra Marinović Kulišić[1], Ružica Jurakić Tončić[1], Slobodna Murat-Sušić[1], Karmela Husar[1], Mihael Skerlev[1], Ivana Martinac Ciglar[1], Tomislav Duvančić[3], Vedrana Bulat[3], Iva Dediol[3], Ranka Ivaniševič[4], Iva Bojčić[4], Ines Brajac[5], Igor Kuric[6], Lena Kotrulja[8], Lucija Tomić Babić[9], Gordana Krnjević-Pezić[9], Vlatka Čavka[10], Andrija Stanimirović[11,12], Zrinka Bukvić Mokos[1], Mirna Šitum[3], Branka Marinović[1]

[1] Klinika za dermatovenerologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Klinički bolnički centar Zagreb
[2] Klinika za pedijatriju, Klinika za dječje bolesti Zagreb
[3] Klinika za kožne i spolne bolesti, Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Klinički bolnički centar „Sestre milosrdnice"
[4] Klinika za kožne i spolne bolesti, Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, Klinički bolnički centar Split
[5] Klinika za dermatovenerologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, Klinički bolnički centar Rijeka
[6] Zavod za dermatologiju i venerologiju, Klinički bolnički centar Osijek
[7] Medicinski fakultet Sveučilišta J. J. Strossmayera u Osijeku
[8] Poliklinika za dermatologiju i venerologiju „DermaPlus", Zagreb
[9] Odjel za dermatologiju, Specijalna bolnica za medicinsku rehabilitaciju Naftalan, Ivanić Grad
[10] Poliklinika „Vlatka Čavka", Zagreb
[11] Zdravstveno veleučilište, Zagreb
[12] School of Medicine, European University Cyprus, Nikozija, Cipar

Deskriptori
ATOPIJSKI DERMATITIS – dijagnoza, liječenje; DERMATOLOŠKI LIJEKOVI – terapijska uporaba; PROCJENA TEŽINE BOLESTI; KVALITETA ŽIVOTA; SMJERNICE; HRVATSKA

SAŽETAK. Atopijski dermatitis česta je, kronično recidivirajuća upalna bolest kože karakterizirana složenom etiopatogenezom i raznolikim kliničkim fenotipom. Klinička slika može biti različita, a bolest je obilježena ponavljajućim dermatitisom, izraženim svrbežom i značajnim utjecajem na kvalitetu života oboljele osobe i cijele obitelji. Dijagnoza se postavlja na temelju kliničke slike prema standardiziranim dijagnostičkim kriterijima, a procjena težine bolesti prema standardiziranim instrumentima za procjenu težine bolesti. Liječenje treba prilagoditi svakom bolesniku, a cilj liječenja je smanjiti simptome svrbeža, obnoviti oštećenu kožnu barijeru, spriječiti egzacerbaciju bolesti, spriječiti odnosno liječiti komplikacije i komorbiditete te smanjiti negativni utjecaj bolesti na kvalitetu života. Zahvaljujući napretku u razumijevanju etiopatogeneze, terapijske mogućnosti su zadnjih godina značajno napredovale. Hrvatsko dermatovenerološko društvo Hrvatskoga liječničkog zbora predstavlja smjernice za dijagnostiku i liječenje atopijskog dermatitisa. Smjernice su rezultat konsenzusa hrvatskih stručnjaka za atopijski dermatitis koji su kritički proučili mjerodavnu znanstvenu literaturu, koja se temelji na najboljim dokazima.

Descriptors
DERMATITIS, ATOPIC – diagnosis, therapy; DERMATOLOGIC AGENTS – therapeutic use; SEVERITY OF ILLNESS INDEX; QUALITY OF LIFE; PRACTICE GUIDELINES AS TOPIC; CROATIA

SUMMARY. Atopic dermatitis is a common, chronically recurrent inflammatory skin disease characterized by a complex etiopathogenesis and a variable clinical phenotype. The clinical presentation is heterogeneous, and the disease is characterized by a recurrent dermatitis, intense itching and a significant impact on the quality of life of patients and their family. The diagnosis is based on the clinical presentation according to the standardized diagnostic criteria, while the assessment of disease severity of the disease is based on the standardized tools for disease severity assessment. Treatment should be tailored to each patient profile, and the goal of the treatment is focused on decreasing symptoms and renewing damaged skin barrier, preventing the exacerbation of the disease and preventing or treating the complications and comorbidities, and decreasing the negative influence of the disease on the patient's quality of life. Due to progress in understanding the etiopathogenesis, treatment options have significantly expanded in the past years. The Croatian Society of Dermatovenerology of the Croatian Medical Association is presenting guidelines for diagnosis and treatment of atopic dermatitis. These guidelines are the result of consensus of Croatian experts based on critical analysis of relevant, evidence-based scientific literature.

Atopijski dermatitis (AD) česta je, kronično recidivirajuća upalna bolest, popraćena simptomima svrbeža i bolnosti kože, a pojavljuje se u osoba s atopijskom konstitucijom.[1] AD je poznat i pod sinonimima egzem, neurodermitis, prurigo-egzem, fleksuralni egzem, prurigo Besnier, atopijski egzem, endogeni egzem, astmatski egzem, atopijski egzem / dermatitis sindrom, *pruridermatitis allegica chronica constitutionalis* (Kogoj), *lichen agrius*, infantilni egzem i atopiformni dermatitis.[2,3] U literaturi postoji najviše dvojbi i nejasnoća oko

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Prof. dr. sc. Suzana Ljubojević Hadžavdić, https://orcid.org/0000-0002-3640-9567
Klinika za dermatovenerologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb, Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb, e-pošta: suzana.ljubojevic@gmail.com

Primljeno 27. travnja 2022., prihvaćeno 1. srpnja 2022.

Tablica 1. Kriteriji Hanifin i Rajka za dijagnozu atopijskog dermatitisa
Table 1. Hanifin and Rajka criteria for atopic dermatitis

Veliki kriteriji (moraju biti prisutna 3) / Major criteria (must have 3)
1. Svrbež / Pruritus
2. Dermatitis koji zahvaća pregibe u odraslih ili lica i ekstenzorne površine u dojenčadi / Dermatitis affecting flexural surfaces in adults or face and extensor surfaces in infants
3. Kroničan ili kronično-recidivirajući dermatitis / Chronic or relapsing dermatitis
4. Osobna ili obiteljska anamneza za kožne i respiratorne alergije / Personal or family history of cutaneous or respiratory allergy
Mali kriteriji (moraju biti prisutna 3) / Minor criteria (must have 3)
1. Promjene na licu – bljedoća lica, eritem lica, hipopigmentirani areali, Dennie-Morganova infraorbitalna brazda, infraorbitalne hiperpigmentacije, helitis, recidivirajući konjunktivitis, nabori prednjeg dijela vrata, Hertogheov znak / Facial features – facial pallor, erythema, hypopigmented patches, Dennie-Morgan infraorbital folds, infraorbital darkening, cheilitis, recurrent conjunctivitis, anterior neck folds, Hertogh sign
2. Trigeri – emocionalni faktori, faktori okoliša, hrana, kožni iritansi / Triggers – emotional factors, enviromental factors, food, skin irritants
3. Komplikacije – sklonost kožnim infekcijama kože, oslabljen stanično posredovan imunitet, predispozicija za keratokonus i kataraktu, reakcije ranog tipa preosjetljivosti / Complications – susceptibility to skin infections, impaired cell-mediated immunity, predisposition to keratoconus or cataracts, immediate skin reactivity
4. Ostalo – početak u ranoj životnoj dobi, suhoća kože, ihtioza, hiperlinearnost dlanova, folikularna keratoza, dermatitis šaka i stopala, egzem bradavica dojki, bijeli dermografizam, *Pityriasis alba,* svrbež pri znojenju, nepodnošenje vune i lipidnih otapala / Other – early age of onset, dry skin, ichthyosis, hyperlinear palms, keratosis pilaris, hand and foot dermatitis, nipple eczema, white dermographism, pityriasis alba, itching on sweating, intolerance to wool and lipid solvents

* Modificirano prema / Modified according to: Hanifin JM, Rajka G[12]

upotrebe termina egzem, atopijski egzem i atopijski dermatitis. Godine 2017. grupa kliničara i istraživača, eksperata za AD, preporučila je uporabu naziva atopijski dermatitis umjesto atopijski egzem.[3]

Prevalencija AD-a je od 2% do 10% u odraslih osoba, odnosno do 20% u djece.[4,5] To je ujedno i jedna od najčešćih bolesti kože.[4] Tipičan početak bolesti je između drugog i šestog mjeseca života; u 45% djece bolest počinje tijekom prvih šest mjeseci, u 60% tijekom prve godine, a u 85% do pete godine života.[5] AD ima tendenciju povlačenja s dobi tako da se u oko 50% djece kožni simptomi povuku do sedme godine života, a u 70% prije adolescentne dobi, no ipak će do čak 30% djece imati AD u odrasloj dobi.[5] AD je često udružen s alergijskom astmom, alergijskim rinokonjunktivitisom, alergijom na hranu te eozinofilnim ezofagitisom.[4] Važno je istaknuti i psihosocijalne komorbiditete poput anksioznosti, depresije, suicidalnosti i drugih.[6,7]

Hrvatsko dermatovenerološko društvo Hrvatskoga liječničkog zbora (HDVD HLZ) predstavlja smjernice za dijagnostiku i liječenje AD-a. Smjernice su rezultat konsenzusa hrvatskih stručnjaka za AD koji su kritički proučili mjerodavnu znanstvenu literaturu, koja se temelji na najboljim dokazima. Smjernice su raspravljene na sastanku radne skupine hrvatskih stručnjaka za AD. Izrada smjernica nije financijski potpomognuta.

Navodima u Smjernicama pridruženi su dokazi odgovarajuće jačine.

Razine preporuka (A; B; C; D) ocijenjene su na temelju razine dokaza (1–4): **A.** Metaanaliza randomiziranih kontroliranih ispitivanja (RCT, od engl. *randomised controlled trial*; **1a**) ili pojedinačno RCT (**1b**). **B.** Sustavni pregled kohortnih studija (**2a**) ili pojedinačne kohortne studije ili RCT ograničene kvalitete (**2b**) ili sustavni pregled prikaza serije kontroliranih slučajeva (engl. *case control studies*) (**3a**) ili pojedinačni prikaz serije kontroliranih slučajeva (**3b**). **C.** Serija slučajeva ili studija kontrole slučaja ili kohortna studija ograničene kvalitete (**4**). **D.** Mišljenje stručnjaka (–).[8–11]

Dijagnoza

Dijagnoza AD-a se postavlja na temelju kliničke slike, a procjena težine bolesti određuje se prema standardiziranim kriterijima i indeksima za procjenu težine bolesti. Postoji nekoliko kriterija za postavljanje dijagnoze: najčešće su korišteni kriteriji Hanifin i Rajka, kriteriji „*Millenium*“ i kriteriji Američke akademije za dermatologiju.[12–15] Hanifin i Rajka odredili su 1980. godine kriterije za postavljanje dijagnoze AD-a tako da su definirali osnovne (velike) i sporedne (male) kriterije (tablica 1).[12] Za postavljanje dijagnoze AD-a potrebna su tri od četiri osnovna kriterija i tri od 23 sporedna kriterija. Osnovni kriteriji su svrbež, promjene kože na predilekcijskim mjestima, kronično-recidivirajući tijek, osobna ili obiteljska sklonost atopiji.[12] U sporedne kriterije ubrajaju se hiperlinearnost dlanova i tabana, ihtioza, dermatitis mamila, heilitis, infraorbitalna brazda (Dennie-Morganov infraorbitalni nabor), bijeli dermografizam, bljedilo lica, tamnija koža oko očiju, Hertogheov znak (postranično prorijeđene ili potpuno odsutne obrve), niski rast kose u frontalnoj i temporalnoj regiji, folikularna keratoza i druge (tablica 1).[12] Kriteriji „*Millenium*“ su nastali pregledom literature; razlikuje se atopijski od atopiformnog dermatitisa. Za postavljanje dijagnoze tim kriterijima, uz nalaz povišenoga specifičnog IgE-protutijela i/ili pozitivnog nalaza *prick* testa, potrebno je zadovo-

ljiti i tri glavna kriterija (svrbež, tipičan izgled i distribucija promjena, kronični ili kronično-recidivirajući tijek bolesti).[13] Dijagnostički kriteriji Američke akademije za dermatologiju uključuju: osnovne kriterije (koji moraju biti prisutni): svrbež, dermatitis (akutni, subakutni, kronični), karakteristične kožne promjene s tipičnom distribucijom, kronični ili kronično-recidivirajući tijek dermatitisa; važne kriterije (nalaze se u većine oboljelih, govore u prilog dijagnozi): rani početak bolesti, atopija (pozitivna osobna ili obiteljska anamneza, povišena razina ukupnog IgE-a), suhoća kože; udružene kriterije (koji pomažu u postavljanju dijagnoze, ali nisu specifični za postavljanje dijagnoze): atipični vaskularni odgovor (npr. bljedilo lica, bijeli dermografizam, odgođeno bljedilo), *keratosis pilaris*, *pityriasis alba*, hiperlinearnost dlanova, ihtioza, okularne i periokularne promjene, perioralne/periaurikularne lezije, te lihenifikacija/prurigo promjene.[14,15] Dijagnostički kriteriji navode i bolesti koje je potrebno isključiti poput svraba, seborejičnog dermatitisa, kontaktnoga alergijskog i/ili iritativnog dermatitisa, ihtioze, T-staničnog limfoma, psorijaze, fotosenzitivne dermatoze, imunodeficijencije s promjenama kože, eritodermije drugih uzroka.[14,15] Ukoliko AD ne odgovara na primijenjenu terapiju, treba isključiti različite nutritivne, metaboličke i imunosne poremećaje u djece i kutani T-stanični limfom u odraslih.[14,15] U slučaju pogoršanja dermatitisa ili ukoliko dermatitis slabo reagira na terapiju i/ili se pogoršava, posebice na koži lica i šaka, potrebno je učiniti alergološko testiranje zbog potvrde odnosno isključenja alergijskog kontaktnog dermatitisa.[14,15] Ne postoje dobro definirani biomarkeri za AD. Najčešće korišten laboratorijski parametar jest povišen ukupni, odnosno specifični IgE koji je prisutan u oko 80% oboljelih.[16] Ovisno o vrijednosti ukupnog IgE razlikujemo dva tipa AD-a: „intrinzični" (bolest nije udružena s IgE-om) i „ekstrinzični" (oblik bolesti udružen s povišenim IgE-om).[17]

Određivanje težine bolesti

Postoje brojni instrumenti za procjenu težine AD-a.[14,18–20] Najčešće korišteni indeksi jesu *SCORing Atopic Dermatitis* (SCORAD), *Eczema Area and Severity Index* (EASI), *Investigator's Global Assessment* (IGA) i *Six Area, Six Sign Atopic Dermatitis Severity Score* (SASSAD).[18,19] Najbolje validirani instrumenti za procjenu težine AD-a su indeks SCORAD i EASI.[18,19] Većina se ovih instrumenata rabi u kliničkim istraživanjima, rijetko u praksi.

Indeks SCORAD uključuje objektivni i subjektivni SCORAD.[18,19] Objektivni SCORAD procjenjuje proširenost bolesti i kliničke parametre kao što su: eritem, edem/papule, učinak grebanja – ekskorijacije, vlaženje/stvaranje krasta, lihenifikaciju i suhoću kože. Svaki klinički parametar ocjenjuje se s 0, 1, 2, 3, ovisno o intenzitetu promjena. Uvijek se preporučuje ocjenjivati najizraženije promjene. Proširenost bolesti ocjenjuje se prema postotku površine kože zahvaćene promjenama kože. Postupak je sljedeći: prvo se na praznoj shemi tijela označi površina tijela zahvaćena promjenama kože, a zatim se prema tzv. pravilu devetke izračuna postotak zahvaćene kože. Za osobe starije od dvije godine postotak površine tijela prema pravilu devetke jest: za prednji dio tijela – glava 4,5%; svaka ruka 4,5%; šake 1%; trup 18%; spolovilo 1%; svaka noga 9%.[19] Za stražnji dio tijela postotci su jednaki i posebno se obračunavaju. Za djecu mlađu od dvije godine primjenjuje se modificirano pravilo devetke: za glavu 8,5% (posebno prednji, posebno stražnji dio), za noge 6%, ne zbrajaju se odvojeno šake, odnosno spolovilo, već su dio obračuna za ruke, odnosno trup.[19] Subjektivni simptomi kao svrbež i nesanica ocjenjuju se analognom ljestvicom od 0 do 10 (0 – nema svrbeža, 10 – najintenzivniji svrbež). Procjenjuju se svrbež odnosno nesanica u protekla tri dana. SCORAD indeks se kreće u rasponu do 103, manji od 25 označava blagi AD, 25 do 50 srednje teški AD, a veći od 50 teški AD.[19]

EASI ocjenjuje zahvaćenu površinu tijela i kliničke parametre.[20] Pri određivanju EASI-ja prvo je potrebno odabrati dio tijela (glava i vrat, trup i genitalije, gornji ekstremiteti, donji ekstremiteti uključujući glutealnu regiju), potom je potrebno označiti postotak zahvaćene površine tijela zasebno za svaki klinički parametar (eritem/induraciju, papule, oticanje/ekskorijacije/lihenifikaciju).[20] Zahvaćenost kože se označava od 0 do 6 (0 = nema promjena kože; 1 = 1–9%; 2 = 10–29%; 3 = 30–49%; 4 = 50–69%; 5 = 70–89%; 6 = 90–100%). EASI ne ocjenjuje suhoću kože i ljuštenje, a ni subjektivne parametre. EASI indeks se kreće u rasponu do 72.[10] Za blagi oblik AD-a se smatra EASI 1,1 – 7,0, srednje teški AD 7,1 – 21,0, a teški AD > 21,1.[20] Osim apsolutnog EASI-ja u kliničkim ispitivanjima često se koriste EASI 50, EASI 75 ili EASI 90, a označavaju 50%, 75% ili 90-postotno poboljšanje AD-a u odnosu na početak liječenja.

Za mjerenje utjecaja AD-a na kvalitetu života oboljelih i članova obitelji na raspolaganju su različiti dermatološki instrumenti. Najčešće korišteni upitnik za ispitivanje kvalitete života u odrasloj dobi jest Indeks kvalitete života dermatoloških bolesnika (DLQI, od engl. *Dermatology Life Quality Index*), a u djece i adolescenata Dječji dermatološki indeks kvalitete života (CDLQI, od engl. *Children's Dermatology Life Quality Index*).[21,22] Prema bodovima ispunjenog upitnika, kvaliteta života se može podijeliti na: bez utjecaja (0–1), mali utjecaj (2–5), srednji utjecaj (6–10), velik utjecaj (11–20) i izuzetno velik utjecaj (21–30) na život bolesnika.[23] Najčešće korišten upitnik za procjenu utjecaja bolesti na obiteljsku kvalitetu života jest Obiteljski indeks kvalitete života (FDLQI, od engl. *Family Dermatology Life Quality Index*).[22,24] Sva tri upitnika službeno su prevedena na hrvatski jezik uz odobrenje autora i nalaze se na službenoj stranici Cardiff University.[22]

Danas postoje brojne internetske stranice i mobilne aplikacije pomoću kojih se (bez naknade) može pristupiti izračunu procjene težine bolesti.[25]

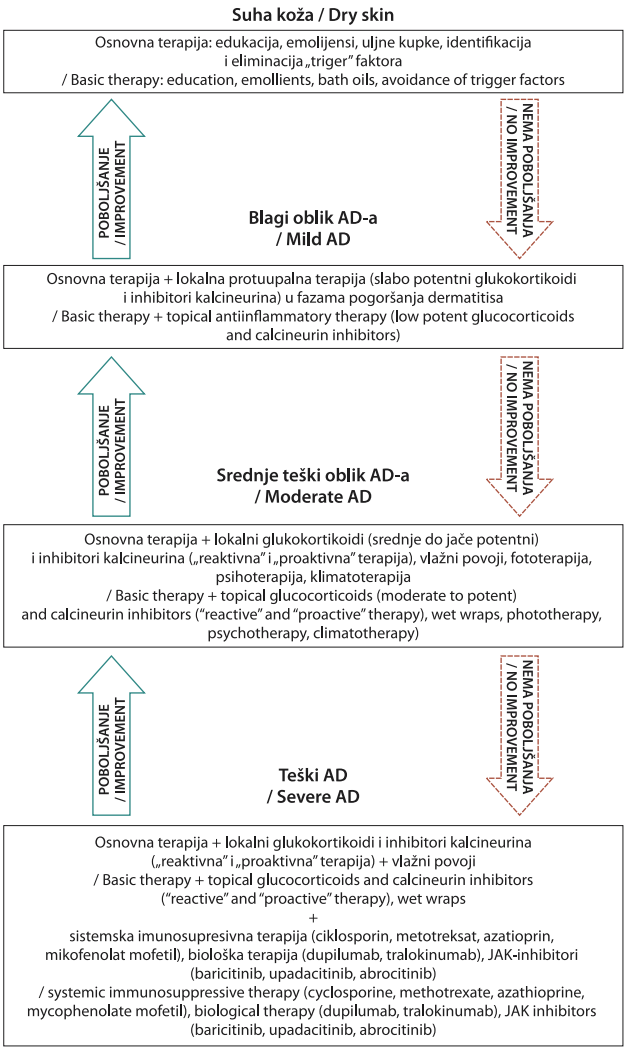
Klinička slika

Klinička slika, ovisno o dobi bolesnika, obilježena je suhom kožom, crvenilom i svrbežom. Atopijski dermatitis je često udružen s drugim atopijskim bolestima kao što su nutritivna alergija, astma i/ili alergijski rinokonjunktivitis. Klinička slika bitno se razlikuje u dojenčadi, starije djece te odraslih bolesnika, stoga prema dobi razlikujemo različite faze AD-a: infantilnu fazu, fazu djetinjstva, adolescentnu fazu i pojavu AD-a u odrasloj dobi. Infantilna faza obuhvaća dojenačku dob i djecu do druge godine života, karakterizirana je znatnim vlaženjem promjena (eksudativan, akutni oblik bolesti) te zahvaćanjem obraza, vlasišta, vrata, trupa i ekstenzornih strana ekstremiteta te dorzuma šaka i stopala. Pelenska regija je tipično pošteđena kao i perioralna regija. Na zahvaćenim područjima razvijaju se eritematozne makule uz papulovezikule ili kruste, odnosno infiltrirani plakovi uz vlaženje i stvaranje krusta. U fazi djetinjstva, tijekom druge i treće godine života, klinička slika se mijenja te je često prisutan polimorfizam sa zahvaćanjem ekstenzornih i fleksornih strana ekstremiteta. S dobi se postupno razvijaju karakteristične papule i žarišta ponajprije na pregibima velikih zglobova, osobito na vratu, laktovima, zapešćima, koljenima i skočnim zglobovima, što je i karakteristika AD-a u kasnijem djetinjstvu. Na mjestima kroničnih lezija intenzivan svrbež dovodi do stalnog češanja i trljanja, što posljedično dovodi do zadebljanja kože, odnosno lihenifikacije. U adolescentnoj fazi (12–18 godina) i odrasloj dobi perzistiraju promjene u pregibima uz promjene na vjeđama, šakama, stopalima praćene jakim svrbežom, ekskorijacijama, lihenifikacijom i razvojem hiperpigmentacija i hipopigmentacija.

Komplikacije AD-a uključuju povećanu učestalost i intenzitet različitih virusnih (*Herpes simplex virus* i *Varicella zoster virus*), gljivičnih (*Malassezia furfur*) i bakterijskih (diseminirana impetiginizacija kože sa *Staphylococcus aureus*) infekcija kože, najvjerojatnije kao posljedica oštećene epidermalne barijere, promjena urođene i stečene imunosti te oštećenja kože zbog grebanja uzrokovanog svrbežom.[1] Rjeđe komplikacije su bolesti oka (keratokonus, odvajanje retine, sljepoća), kašnjenje u rastu ili usporen rast (zbog hipoproteinemije koja nastaje kao posljedica upale, loše prehrane ili pothranjenosti).

Liječenje

Liječenje AD-a obuhvaća opće mjere (edukacija, odgovarajuća njega kože i izbjegavanje čimbenika koji dovode do pogoršanja dermatitisa), lokalno farmakološko liječenje, fototerapiju, sustavno farmakološko liječenje te ostale oblike liječenja poput psihosocijalne podrške, imunoterapije i slično (slika 1). Ciljevi liječenja su smanjiti svrbež, obnoviti epidermalnu barijeru, smanjiti upalu, spriječiti infekciju, liječiti komorbiditete i komplikacije, prevenirati recidive te poboljšati kvalitetu života.



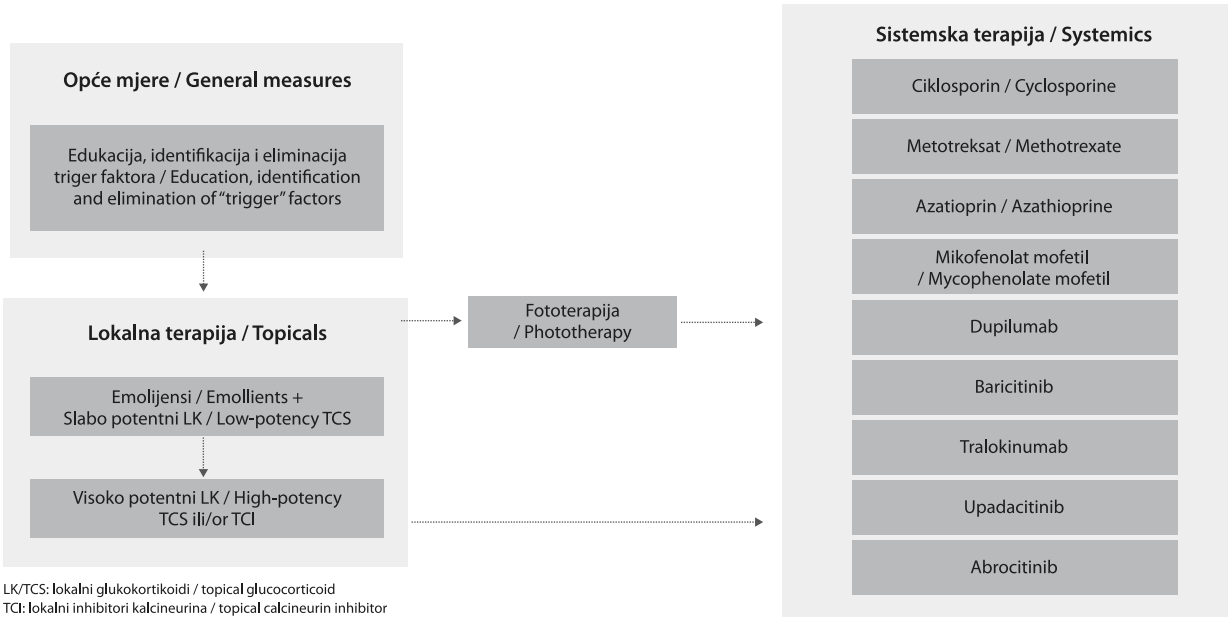
Slika 1. Smjernice za liječenje atopijskog dermatitisa ovisno o kliničkoj slici

Figure 1. Treatment of atopic dermatitis according to clinical picture

Na slici 2 prikazani su algoritmi liječenja AD-a ovisno o težini kliničke slike.

1) Opće mjere

Bolesnicima je važno objasniti prirodu same bolesti (oštećenje kožne barijere, promijenjen imunosni odgovor, značaj mikrobioma kože i utjecaj stresa). Edukacijski program uključuje i preporuke o izbjegavanju određenih iritansa i alergena koji dovode do egzacerbacija bolesti, upute o pravilnoj prehrani te psihoterapijsku potporu.



Slika 2. – Figure 2. Algoritam liječenja atopijskog dermatitisa / Treatment algorithm for atopic dermatitis

Za pranje (kupanje/tuširanje) preporučuje se primjena sredstava koja ne sadržavaju sapune, primjerice, sintetički deterdženti (sindeti) koji su blago kiselog pH (pH 4–6), hipoalergeni i bez mirisa, što ih čini tolerantnijima za kožu bolesnika s AD-om.[8,9] Dovoljno je kupanje jednom dnevno, kroz kraće vrijeme (pet do deset minuta uz temperaturu vode od 27–30°C za djecu i odrasle te nešto ispod 37°C za novorođenčad).[26] Kako bi se održala dobra hidracija kože nakon kupanja ili tuširanja izuzetno je važno što prije, po mogućnosti dok je koža još vlažna, nanijeti emolijens.[27]

Kod bolesnika u akutnom pogoršanju ili u onih sa znakovima impetiginizacije savjetuje se dodavanje antiseptika, poput 0,005% otopine 6% natrij-hipoklorita (izbjeljivača) u vodu za kupanje (na 1,5 l vode stavi se 0,6 do 1,2 ml 6-postotnog Na-hipoklorita), čime se smanjuje broj bakterija na koži bolesnika s AD-om i učestalost potrebe za uporabom lokalnih glukokortikoida i antibiotika (A, 1b).[28,31] Kao antiseptik može se upotrebljavati i kalijev hipermangan u koncentraciji 0,01% (100 mg na 1 litru vode).[32]

Osnova terapije AD-a je redovito korištenje emolijensa. Emolijensi su lokalni pripravci koji povećavaju hidrataciju rožnatog sloja, smanjuju suhoću kože te pretjerani gubitak vode iz kože. Redovita primjena emolijensa smanjuje učestalost recidiva bolesti te smanjuje učestalost korištenja lokalnih glukokortikoida (B, 2a). Minimalna količina emolijensa koja se preporučuje jest 100 do 200 grama tjedno za dijete odnosno 200 do 300 grama tjedno za odraslu osobu (C, 3b).[8,9,33] Emolijensi se sastoje od omekšavajućih, okluzivnih i ovlažujućih sastojaka u kombinaciji s vodom, a mogu biti u obliku kreme, masti, ulja, gela ili losiona. Emolijensi koji sadrže lipidnu komponentu preporučuju se tijekom zimskih mjeseci (C, 3b). Razlikujemo dvije generacije emolijensa. Tradicionalni emolijensi su lokalni pripravci koji ne sadržavaju aktivne sastojke. Oni obično sadržavaju humektante koji poboljšavaju hidrataciju rožnatog sloja (urea i glicerol) i okludente (vazelin) koji smanjuju evaporaciju.[32] Emolijensi „plus" su lokalni preparati koji sadrže aktivnu, nemedicinsku tvar poput saponina, flavonoida i riboflavina iz ekstrakta zobi koji ne sadržavaju proteine, bakterijske lizate i slično.[1] Odabir emolijensa ovisan je o individualnom izboru, a bitno je da bude siguran, djelotvoran, financijski prihvatljiv te hipoalergen, odnosno bez aditiva, mirisa i parfema. Kako bi se postigla i održala zadovoljavajuća hidracija kože potrebno je emolijense nanositi barem dva puta dnevno, obvezno odmah nakon kupanja/tuširanja i laganog brisanja ručnikom.

Za sada nema čvrstih dokaza da dnevna primjena emolijensa u visokorizične djece tijekom prve godine života može odgoditi ili spriječiti AD.[34]

Savjetuje se izbjegavanje relevantnih kontaktnih alergena pozitivnih u epikutanom testu (koji je indicirano napraviti kod bolesnika s perzistentnim dermatitisom, posebice na šakama, stopalima i licu), peludi tijekom doba cvatnje, grinja (D,–). Ukoliko se kontaktni dermatitis na šakama pojavi tijekom adolescentne dobi savjetuje se izbjegavati zanimanja s radom u vlažnim uvjetima (npr. frizeri, kozmetičari, itd.).

Svi bolesnici s AD-om trebaju biti cijepljeni u skladu s nacionalnim planom cijepljenja (B, 2a); međutim, ne savjetuje se cijepljenje tijekom akutnih pogoršanja.

U dojenačkoj dobi svakako se savjetuje isključivo dojenje barem četiri mjeseca (C, 2–3). Između 4. i 6.

mjeseca savjetuje se uvođenje dohrane u visokorizične i u djece s niskim rizikom od nastanka AD-a (B,1). Nema znanstvenih dokaza da se odgodom uvođenja namirnica s višim potencijalom za izazivanje alergija u prehranu djeteta može prevenirati razvoj alergije na hranu odnosno AD-a i druge atopijske bolesti.

Eliminacijske dijete se ne preporučuju rutinski, osim ukoliko je dokazana preosjetljivost na hranu alergološkim testom i potvrđena testom ekspozicije (B, 2b).

Edukativni program u sklopu „Škole atopije" za pacijente i roditelje djece s AD-om predstavlja „zlatni standard" u pristupu i liječenju djece s ovom kroničnom bolesti kože.[32,35,36] Edukacija utječe na poboljšanje kontrole bolesti i poboljšanje kvalitete života za roditelje i oboljelu djecu.[37]

2) Lokalno farmakološko liječenje

Lokalno farmakološko liječenje uključuje lokalnu protuupalnu terapiju (lokalni glukokortikoidi, lokalni imunomodulatori). Primjena lokalnih glukokortikoida i inhibitora kalcineurina smanjuje kolonizaciju bakterijom *Staphylococcus aureus*.[8] Za srednje teške oblike bolesti i kao adjuvantna terapija za teške oblike AD-a dostupni su krisaborol (inhibitor fosfodiesteraze 4), delgocitinib (inhibitor Janus kinaze [JAK]) i ruksolitinib (JAK-inhibitor) koji za sada nisu registrirani u Hrvatskoj. Krisaborol je odobren za djecu od dvije godine s kliničkom slikom blagog do srednje teškog AD-a s upalom zahvaćenom površinom kože manjom od 40%.[32] Ruksolitinib je indiciran za blagi do srednje teški AD od 12 godina.[38]

a) Lokalni glukokortikoidi

Lokalni glukokortikoidi su prva linija lokalnoga protuupalnog liječenja AD-a, a preporučuju se posebice u akutnoj fazi bolesti (D, –). Dijele se prema jačini djelovanja, a razlikujemo europsku i američku klasifikaciju. U Europi su razvrstani u četiri grupe po Niedneru, i to blage (grupa I), srednje (grupa II), jake (grupa III) te vrlo jake djelotvornosti (grupa IV)[39], dok američka literatura navodi sedam grupa od vrlo niske (najniže, grupa VII) do vrlo visoke (najviše, grupa I) jakosti[26]. U liječenju blagih i srednje teških oblika bolesti primjenjuju se slabije potentni lokalni glukokortikoidi, a za srednje teške oblike bolesti i za posebno osjetljive lokacije (lice, genitalna regija, kožni pregibi) moguće je kratkotrajno liječenje najpotentnijim dostupnim pripravkom, nakon čega slijedi postupna zamjena sve slabijim preparatima, ali moguće je započinjanje liječenja slabijim pripravkom te uporaba jače potentnih samo u slučaju neuspjeha.[26] Potentni glukokortikoidi ne bi se smjeli primjenjivati na osjetljivim područjima poput lica, vrata, kožnih pregiba i genitalne regije, gdje je apsorpcija veća i postoji veći rizik od sustavnih nuspojava. Moguće nuspojave lokalnih glukokortikoida jesu: atrofija kože, purpura, teleangiektazije, strije, hipertrihoza, akneiformne lezije i promjene nalik rozaceji (*dermatitis steroidica*, perioralni dermatitis), depigmentacija, usporeno zacjeljivanje rana, egzacerbacija raznih infekcija kože, razvoj kontaktnog dermatitisa te brojne druge.[32]

Liječenje lokalnim glukokortikoidima preporučuje se jednom dnevno (a prema potrebi tijekom nekoliko dana i dva puta dnevno), a s primjenom lokalnog glukokortikoida važno je započeti pri prvoj pojavi simptoma upale.[32]

Propisivanje glukokortikoida odgovarajuće jačine određuje se prema lokalizaciji, izraženosti upale te dobi bolesnika. Prosječne mjesečne količine lokalnih glukokortikoida koje se smatraju sigurnim za dob jesu 15 grama za dojenčad, 30 grama za djecu i 60 do 90 grama za adolescente i odrasle osobe.[8,9,32,33] Najjednostavnija metoda kao mjeru za količinu glukokortikoida primjenjuje jagodicu kažiprsta odrasle osobe (engl. *adult fingertip unit*). Lokalni glukokortikoid istisnut iz tube promjera 5 mm na jagodicu kažiprsta (od distalnoga interfalangealnog zgloba do vrha prsta) odrasle osobe odgovara količini od oko 0,5 g, a to je količina koja je dovoljna za površinu veličine dva dlana odrasle osobe.[40]

Vlažni povoji (engl. *wet-wrap therapy*) mogu se primijeniti kod težih oblika akutnih egzacerbacija bolesti, posebno kod djece, s ciljem postizanja brzoga terapijskog učinka (A, 1b). Riječ je o okluzivnoj tehnici u kojoj se koža na koju je nanesen lokalni pripravak (obično slabije do umjereno potentni lokalni glukokortikoid, ali u fazi regresije bolesti može i emolijens) omota s dva sloja zavoja ili gaze, prvo vlažnim, a potom suhim povojem. Uloga vlažnih povoja jest povećanje prodiranja lokalnog pripravka u kožu, smanjenje gubitka vode i sprječavanje grebanja kože.[26]

Učinak lokalnih glukokortikoida je pojačan ako se primijene tehnikom vlažnih povoja (1b).

b) Lokalni imunomodulatori

Lokalni imunomodulatori ili lokalni inhibitori kalcineurina su takrolimus mast (0,03% i 0,1%) i pimekrolimus krema (1%) i predstavljaju drugu liniju lokalnoga protuupalnog liječenja AD-a. Prednost im dajemo na regijama kao što su lice, vrat, pregibi i anogenitalna regija (A, 1b). Neki bolesnici, posebice oni koji apliciraju takrolimus, mogu imati blago prolazno pogoršanje promjena kože. Stoga se kod akutizacije promjena kože savjetuje prvo tijekom nekoliko dana aplicirati lokalne glukokortikoide, a potom nastaviti s inhibitorima kalcineurina (D, –).[8,11,32] Primjena lokalnih inhibitora kalcineurina nije povezana s povećanim rizikom nastanka nemelanomskih zloćudnih tumora kože, limfoma, kao niti s fotokarcinogenezom.[8,9,11,32]

Lokalni inhibitori kalcineurina mogu se (engl. *„off-label"*) koristiti u dojenčadi i male djece, kod kroničnih dermatitisa lica i pregiba.

Uz aplikaciju inhibitora kalcineurina savjetuje se aplikacija krema za zaštitu od sunca tijekom izlaganja suncu. Ne savjetuje se istovremeno korištenje inhibitora kalcineurina i provođenje fototerapije.

Ukoliko na liječenom mjestu nastane sekundarna virusna infekcija, terapiju inhibitorima kalcineurina potrebno je privremeno prekinuti.

Inhibitore kalcineurina ne preporučuje se upotrebljavati tehnikom okluzije niti tehnikom vlažnih povoja.

Dva su moguća načina primjene lokalne protuupalne terapije: reaktivni i proaktivni. Reaktivni oblik terapije uključuje primjenu lokalne protuupalne terapije (lokalni glukokortikoidi ili lokalni inhibitori kalcineurina) samo na promjene kože i to toliko dugo koliko je potrebno da dođe do regresije promjena (A, 1b). Ako se lokalna protuupalna terapija primjenjuje dva puta tjedno na prethodno dermatitisom zahvaćena područja u kombinaciji s aplikacijom emolijensa, takva terapija se naziva proaktivna terapija. U proaktivnoj terapiji prednost treba dati lokalnim inhibitorima kalcineurina. Proaktivnu terapiju savjetuje se koristiti najmanje tri mjeseca, a sigurnost inhibitora kalcineurina potvrđena je i kod proaktivne primjene tijekom razdoblja do pet godina.[41,42] Proaktivni oblik liječenja može spriječiti učestale egzacerbacije AD-a (A, 1b).

Proaktivna terapija s lokalnim glukokortikoidima može se upotrebljavati do 20 tjedana (A, 1b).[8,9]

Proaktivna terapija takrolimusom može se upotrebljavati do godine dana.[32]

c) Lokalni antibiotici

Koža je u oboljelih od AD-a kolonizirana bakterijom *Staphylococcus aureus* u više od 90% bolesnika. Ako nema posebnih indikacija poput očite sekundarne infekcije, prisutnosti beta-hemolitičkog streptokoka ili vidljive superinfekcije kože bakterijom *Staphylococcus aureus,* lokalna primjena antibiotika ne preporučuje se u liječenju AD-a jer ne dovodi do kliničkog poboljšanja niti smanjene potrebe za upotrebom glukokortikoida (D, 2).[8,9,32] Primjena lokalnih antibiotika može biti povezana s razvojem kontaktnog dermatitisa, a dovode i do neželjenog povećanja bakterijske rezistencije.[8,9]

d) Lokalni antihistaminici

Lokalni antihistaminici nemaju značajnog učinka na svrbež, a povećavaju rizik nastanka kontaktne senzibilizacije i fotosenzibilizacije, stoga se njihova primjena ne preporučuje (C, 4).

e) Lokalni antimikotici

Lokalni antimikotici (rjeđe sustavni) savjetuju se u bolesnika s AD-om koji imaju dominantno promjene na koži lica i vrata (engl. *head and neck dermatitis*) zbog kolonizacije *Malassezia furfur* [43] (B, 2b).

f) Ostala lokalna terapija

Lokalni anestetici, terapija cinkom, taninima, katranima ne preporučuju se u liječenju bolesnika s AD-om.

3) Fototerapija

Ako lokalna terapija nije dostatna i/ili po prestanku njene aplikacije brzo nastaju recidivi, savjetuje se provođenje fototerapije (uskospektralna UVB 311 nm terapija, iznimno srednje doze UVA1 terapije) (A, 1b).[10,44] Na početku provođenja fototerapije preporučuje se istovremena primjena lokalnih glukokortikoida i emolijensa (C).[9] Fototerapija na kožu djeluje imunosupresivno, imunomodulatorno, antiinflamatorno i antipruritički. Nedostatak fototerapije je potreba za učestalim dolascima liječniku (3–5 puta tjedno tijekom 6–12 tjedana).[10,44] Prije početka fototerapije neophodno je bolesnika pitati o dotadašnjoj reakciji kože na Sunčevo svjetlo te prima li bolesnik neke lijekove koji mogu uzrokovati fototoksične i/ili fotoalergijske reakcije na koži (npr. antibiotici, antidijabetici, psihofarmaci, diuretici i dr.). Fototerapija se ne preporučuje za bolesnike čiji se AD pogoršava pri izlaganju UV svjetlu. Fototerapija je apsolutno kontraindicirana u bolesnika liječenih zbog melanoma, u sindroma displastičnog nevusa, u bolesnika koji boluju od autoimunih bolesti, u bolesnika s *Xeroderma pigmentosum* te u Bloomova sindroma.[45] Fototerapija se može kombinirati s lokalnim glukokortikoidima i s MTX-om, ali se ne smije kombinirati s ciklosporinom.[46,47] Fototerapija (uskospektralna UVB terapija) nije kontraindicirana u djece, ali je treba koristiti s oprezom (D, –). Kod svakog bolesnika koji je imao više od pet stotina 311 nm UVB ekspozicija obvezatan je pregled cjelokupne kože jedanput godišnje.[48,49]

4) Sustavno farmakološko liječenje

a) Sustavni antibiotici

Komplikacije AD-a poput bakterijskih i virusnih infekcija liječe se sustavnom antimikrobnom terapijom. Kratkotrajna sustavna primjena antibiotika savjetuje se u slučaju klinički uočljivih znakova generalizirane sekundarne bakterijske superinfekcije (prisutnost pustula) (B, 2b).[10] U tom se slučaju uz postojeću lokalnu terapiju uvodi i sustavna antibiotska terapija (obično cefaleksin, no može i flukloksacilin, amoksicilin te amoksicilin i klavulanska kiselina ako ne postoji preosjetljivost).[10,11] Ako nema sekundarne infekcije peroralni antibiotici nisu učinkoviti u liječenju AD-a (1b).

b) Sustavna antivirusna terapija

Sustavna antivirusna terapija indicirana je u slučaju pojave herpetičkog egzema *(eczema herpeticatum)* (D, 4).[1,8,10]

c) Sustavni antihistaminici

Sustavni antihistaminici blokiraju H1 receptore te se desetljećima upotrebljavaju u liječenju svrbeža u bolesnika s AD-om, no studije su pokazale njihov slab ili gotovo nikakav učinak na smanjivanje svrbeža u bolesnika s AD-om.[10] Smatra se da je svrbež u AD-u potaknut s IL-31.[50]

Nema dovoljno dokaza za preporuku sedativnih i nesedativnih peroralnih antihistaminika za liječenje svrbeža u bolesnika s AD-om (A, 1b).

Njihovo korištenje se savjetuje kod udruženosti s ostalim atopijskim bolestima poput alergijskog rinokonjunktivitisa, alergijske astme, alergije na hranu i slično.

d) Sustavna konvencionalna imunosupresivna terapija

U bolesnika kod kojih se ne uspijeva kontrolirati znakove i simptome bolesti optimalnom primjenom lokalnih protuupalnih lijekova i/ili fototerapijom, a jasno je vidljiv utjecaj bolesti na kvalitetu života oboljele osobe indicirano je liječenje sustavnim imunosupresivima (ciklosporin, metotreksat, azatioprin, mikofenolat mofetil). Trenutno dostupni sustavni imunosupresivi koriste se *off-label* (osim ciklosporina). Budući da se ciklosporin ne nalazi na osnovnoj listi HZZO-a (HZZO ne odobrava propisivanje ciklosporina jer se prema smjernicama liste HZZO-a ne radi o terapijskoj indikaciji), bolesnici mogu dobiti ciklosporin isključivo putem dnevnih bolnica klinika, kliničkih bolnica ili kliničkih zavoda.

I. Ciklosporin (A; 1a)

Ciklosporin je brzo djelujući sustavni ciklički polipeptid koji smanjuje aktivnosti bolesti 2 do 4 tjedna nakon početka primjene te smanjuje površinu zahvaćene kože kao i stupanj upale preostalih promjena kože nakon šest tjedana korištenja.[32] Preporučena duljina liječenja ciklosporinom jest od 3 do 6 mjeseci (D, –). Nikako se ne savjetuje kontinuirana primjena dulje od dvije godine kontinuirano (A, 1a).[10,51] Trajanje liječenja ciklosporinom ovisi o kliničkoj učinkovitosti i podnošljivosti lijeka (D, –).

Liječenje AD-a ciklosporinom u Hrvatskoj odobrava bolničko Povjerenstvo za lijekove (nije na osnovnoj listi HZZO-a).

Ako se kreće s nižom dozom (2,5 mg/kg dnevno podijeljeno u dvije doze), a unutar 2 do 4 tjedna nema poboljšanja, doza ciklosporina se postupno podiže (0,5 – 1 mg/kg dnevno u intervalu 1–2 tjedna) do maksimalno 5 mg/kg dnevno podijeljeno u dvije doze.[10,30,51]

Kod težih oblika AD-a savjetuje se započeti s višom dozom (5 mg/kg dnevno podijeljeno u dvije doze), te se nakon što nastupi poboljšanje kliničke slike (interval od 4 do 6, maksimalno 8 tjedana) savjetuje postupno (svaka dva tjedna) snižavati dozu za 0,5 – 1 mg/kg dnevno, do najniže učinkovite doze (obično 2,5 – 3 mg/kg dnevno) koju se savjetuje nastaviti tijekom najmanje nekoliko tjedana te potom ukoliko ne nastupi pogoršanje ciklosporin ukinuti, odnosno podići dozu ako nastupi pogoršanje (D, –).[10,32,51,52]

Prije uvođenja ciklosporina (i ukoliko liječenje traje dulje od godinu dana) potrebno je učiniti: kompletnu krvnu sliku (KKS), C-reaktivni protein (CRP), ureju, kreatinin, klirens kreatinina, aspartat-aminotransferazu (AST), alanin-aminotransferazu (ALT), gama-glutamil transferazu (GGT), alkalnu fosfatazu (AP), kreatin kinazu (CPK), laktat dehidrogenazu (LDH), kolesterol, trigliceride, elektrolite kalij (K), magnezij (Mg), urate, urin, mjerenje krvnog tlaka (RR), markere na hepatitis B i C, HIV test, Quantiferonski test, a u osoba koje nisu preboljele ili se ne sjećaju da su preboljele varičele potrebno je učiniti IgM i IgG na virus *Varicella zoster* (VZV) te najmanje četiri tjedna prije uvođenja sustavne terapije provesti profilaksu VZV cjepivom.

Ukoliko bolesnik ima pozitivan Quantiferonski test, potrebno je prije uvođenja sustavne terapije provesti profilaktičnu terapiju za tuberkulozu (u dogovoru s pulmologom).

Savjetuje se ponoviti nakon drugog i četvrtog tjedna te potom svaka dva mjeseca: KKS, CRP, ureju, kreatinin, klirens kreatinina, AST, ALT, GGT, AP, CPK, LDH, kolesterol, trigliceride, elektrolite (K, Mg), urate, RR, a svaka tri mjeseca potrebno je ponoviti kolesterol i trigliceride.

Tijekom terapije nije potrebno mjerenje razine ciklosporina u krvi (D, –).

Kombinirana terapija s UV ne preporučuje se zbog moguće fotosenzibilizacije i karcinogeneze (D, –).

Ne preporučuje se istovremena aplikacija inhibitora kalcineurina i uzimanje ciklosporina.

Tijekom liječenja ciklosporinom ne preporučuje se cijepljenje živim cjepivom zbog mogućih komplikacija i izostanka učinkovitosti cjepiva.[10,52] Kod cijepljenja živim cjepivom potrebno je napraviti prekid korištenja ciklosporina dva tjedna prije i 4–6 tjedana nakon cijepljenja.[10]

Nuspojave ciklosporina su povećana sklonost infekcijama, nefrotoksičnost, hipertenzija, tremor, hipertrihoza, glavobolja, hiperplazija gingive te povećani rizik od razvoja karcinoma kože i limfoma.[10,11,32]

Za sada nema dokaza o teratogenim niti mutagenim svojstvima ciklosporina u trudnica.

Očekivani početak djelovanja ciklosporina jest nakon dva tjedna primjene.

II. Azatioprin (A, 1b)

Azatioprin je imunosupresiv sporog početka djelovanja pa se maksimalni učinak postiže tek za 8 do 12 tjedana.

Za odrasle bolesnike savjetuje se početi s dozom od 50 mg dnevno (D, –), potom postupno, ukoliko nema nuspojava, podizati dozu do 2 do 3 mg/kg dnevno. U djece se preporučuje početi s dozom od 0,5 mg/kg dnevno, potom postupno podizati dozu svakih 7 dana za 0,5 mg/kg dnevno do 1 do 3 mg/kg dnevno (C, 4).[10]

Doza azatioprina ovisi o individualnoj podnošljivosti i aktivnosti enzima tiopurin metil-transferaze (TPMT) izmjerenoj prije uvođenja terapije.[8]

Ako je razina TPMT niska (<6,3 U/mL) kontraindicirana je primjena azatioprina; ukoliko je razina TPMT srednje vrijednosti (6,3 do 15 U/mL), savjetuje se započeti s azatioprinom u dozi od 1 mg/kg dnevno, a ukoliko je doza TPMT visoka (>15,1 – 26,4 U/mL) savjetuje se doza do 2–3 mg/kg dnevno.[53]

Prije uvođenja terapije učiniti: KKS, CRP, ALT, AST, ALP, amilaze u serumu, TPMT, markere na B i C hepatitis, HIV test, Quantiferonski test, a u osoba koje nisu preboljele ili se ne sjećaju da su preboljele varičele potrebno je učiniti IgM i IgG na VZV te najmanje četiri tjedna prije uvođenja sustavne terapije provesti profilaksu VZV cjepivom.

Ukoliko bolesnik ima pozitivni Quantiferonski test potrebno je prije uvođenja sustavne terapije provesti profilaktičnu terapiju (u dogovoru s pulmologom).

Potrebno je svakih 1–2 mjeseca ili prije podizanja doze učiniti: KKS, AST, ALT, GGT, AP i amilaze u serumu.

Fototerapija se ne preporučuje tijekom uzimanja azatioprina. Uz uzimanje azatioprina savjetuje se fotoprotekcija (D, –).

Nuspojave azatioprina su mijelotoksičnost, mučnina, povraćanje, nadutost, gubitak teka, grčevi u trbuhu, glavobolja, povišenje jetrenih enzima, povećani rizik od infekcije (A; 1b).[44]

Očekivani početak djelovanja azatioprina je 8 do 12 tjedana nakon početka uzimanja lijeka.

Azatioprin se može nastaviti uzimati u trudnoći uz postavljenu strogu indikaciju i uz prepolovljenu dozu lijeka.[54]

III. Metotreksat (C, 4)

Metotreksat je antagonist folne kiseline. Može se primijeniti oralno, supkutano i intravenozno.

Primjenjuje se jednom tjedno u početnoj dozi od 5–15 mg tjedno u odraslih bolesnika te između 0,2 i 0,3 mg/kg tjedno za djecu do maksimalne dozvoljene doze od 0,5 mg/kg tjedno za djecu.[10]

Uzimanje metotreksata može smanjiti razinu folata u tijelu. Nedostatak folata može dovesti do simptoma kao što su mučnina i abdominalni bolovi, promjena u krvnoj slici, poremećaj jetrenih enzima, stvaranje afti na sluznici usne šupljine, stoga se 24 sata nakon uzimanja metotreksata savjetuje uzimanje 5 mg folne kiseline.

Prije uvođenja metotreksata (i ukoliko liječenje traje dulje od godinu dana) potrebno je učiniti: KKS, CRP, ureju, kreatinin, AST, ALT, GGT, AP, markere na B i C hepatitis, HIV test, Quaniferonski test, u žena generativne dobi βHCG (humani korionski gonadotropin), a u osoba koje nisu preboljele ili se ne sjećaju da su preboljele varičele potrebno je učiniti IgM i IgG na VZV te najmanje četiri tjedna prije uvođenja sustavne terapije provesti profilaksu VZV cjepivom.

Ako bolesnik ima pozitivni Quantiferonski test potrebno je prije uvođenja sustavne terapije provesti profilaktičnu terapiju (u dogovoru s pulmologom).

U prvom, drugom i četvrtom tjednu te potom svaka dva mjeseca savjetuje se ponoviti KKS, CRP, ureju, kreatinin, AST, ALT, GGT, AP.

Nije opisan sindrom sustezanja (engl. *rebound fenomen*) nakon naglog ukidanja metotreksata te je pogodan za dugotrajnu primjenu.

Obavezatno nakon dvije godine terapije ili ukoliko se pokažu znakovi hepatotoksičnosti (perzistentni trostruki porast jetrenih enzima), savjetuje se učiniti aminopeptid prokolagen tip III N-terminalni peptid (P3NP) u serumu ili fibrosken jetre.[55]

U žena generativne dobi potrebno je provođenje kontracepcije (jedan mjesec prije uvođenja, tijekom terapije i tri mjeseca nakon prestanka uzimanja metotreksata) (B, 3a).

Muškarcima se ne savjetuje planiranje obitelji tijekom liječenja i tri mjeseca nakon završetka liječenja metotreksatom (B, 3a).

Lijek se uglavnom dobro podnosi, ali moguće su manje gastrointestinalne smetnje poput mučnine, dok su rjeđe i teže nuspojave mijelotoksičnost, plućna fibroza, hepatotokičnost. U slučajevima jačih gastrointestinalnih tegoba dolazi u obzir terapija supkutanim oblikom metotreksata.[56]

Očekivani početak djelovanja metotreksata je 8 do 12 tjedana nakon početka uzimanja lijeka.

IV. Mikofenolat-mofetil (C; 4)

Mikofenolat-mofetil ostvaruje svoj imunosupresivni učinak inhibicijom enzima inozin-monofosfat dehidrogenaze, što dovodi do blokade sinteze purina selektivno u limfocitima B i T.[1] Prije uvođenja mikofenolat-mofetila rade se iste pretrage kao prije uvođenja metotreksata.

Doza mikofenolat-mofetila nije točno određena pa se primjenjuje u širokom rasponu od 0,5 do 3 g/dan (uobičajeno 1–2 g/dan) podijeljeno u dvije dnevne doze, i to oralno, u obliku suspenzije, kapsula ili tableta.[32] Za djecu se savjetuje u dozi od 20 i do 50 mg/kg dnevno (C, 4).[33]

Od nuspojava najčešće nastaju blaga mučnina, povraćanje, grčevi u trbuhu, glavobolja i umor.[44]

U žena generativne dobi potrebno je uvođenje kontracepcije.

Očekivani početak djelovanja mikofenolat-mofetila jest 8 do 12 tjedana nakon početka uzimanja lijeka.

V. Sustavni glukokortikoidi (D;–)

Sustavni glukokortikoidi su indicirani samo za kratkotrajnu uporabu (do tjedan dana) kod akutnog pogoršanja srednje teških i teških oblika AD-a (prednizolon ili metilprednizolon u dozi maksimalno 0,5 mg/kg; jedan do maksimalno dva tjedna) (D, –).[28,57] Ako se glukokortikoidi daju dulje od preporučenoga, iznimno je važno dozu postupno smanjivati kako bi se izbjegao tzv. učinak ustezanja (engl. *rebound effect*) obilježen recidivom bolesti s još težom kliničkom slikom.

Sustavni glukokortikoidi se ne preporučuju kao kontinuirana sustavna terapija. Njihova uporaba savjetuje se kratkotrajno kod akutnih i diseminiranih oblika bolesti ili kako bi se premostio period do početka djelovanja ostale sustavne imunosupresivne terapije (D;–).

Očekivani početak djelovanja sistemskih glukokortikoida jest jedan do dva tjedna nakon početka uzimanja lijeka.

Ako bolesnik nema odgovarajućeg odgovora i/ili postoje nuspojave na jedan sustavni konvencionalni imunosupresivni lijek, indicirano je liječenje biološkom terapijom ili terapijom JAK inhibitorima. Ukoliko po ukidanju sustavnoga konvencionalnog imunosupresiva nastupi pogoršanje, kod bolesnika je indicirano liječenje biološkom terapijom ili terapija JAK inhibitorima.

e) Biološka terapija

Biološka terapija (biologici) relativno je nova grupa lijekova koja djeluje specifično na ciljne upalne stanice i/ili medijatore (smanjuje upalu moduliranjem broja, aktivacijom i funkcijom imunoloških stanica ili djelovanjem citokina ili antitijela koja su specifična za AD).[10] Kod žena generativne dobi uz biološku terapiju savjetuje se uzimanje oralnih kontraceptiva. Biološku terapiju potrebno je ukinuti prije začeća. Liječenje biološkom terapijom odobrava Bolničko povjerenstvo za lijekove (u Hrvatskoj trenutno nije odobrena niti jedna biološka terapija za liječenje AD-a).

I. Dupilumab (A; 1a)

U ožujku 2017. u SAD-u je odobren dupilumab kao prva linija terapije za srednje teški i teški oblik AD-a kod odraslih, potom za djecu i adolescente od 12 do 18 godina, a u studenom 2020. godine za liječenje teškog AD-a u djece u dobi od 6 do 11 godina koja su kandidati za sistemsku terapiju.[10,32] Radi se o humanom monoklonskom protutijelu koje inhibira djelovanje interleukina (IL) 4 i IL-13.

Preporučena početna doza za odrasle i adolescente tjelesne mase >60 kg jest 600 mg supkutano, nakon čega se primjenjuje doza od 300 mg supkutano svaki drugi tjedan (A; 1a).[32,58–61]

Nije potrebno provoditi laboratorijsku obradu prije niti tijekom terapije dupilumabom.

Nuspojave dupilumaba su lokalne reakcije kože na mjestu primjene lijeka, konjunktivitis koji regredira nakon standardnoga oftalmološkog liječenja (antihistaminske kapi, ciklosporinske kapi i aplikacija takrolimusa na rub vjeđa), blefaritis, glavobolje i infekcije uzrokovane virusom *Herpes simplex*.[32,58–60]

Očekivani početak djelovanja dupilumaba je 4 do 6 tjedana nakon primjene prve doze lijeka.

Procjena učinka terapije i aktivnost bolesti treba biti evaluirana u 16. tjednu izračunavanjem vrijednosti EASI i/ili SCORAD i/ili DLQI.

Nastavak liječenja moguć je ako je nakon 16 tjedana postignuto najmanje 50-postotno poboljšanje EASI ili SCORAD vrijednosti ili poboljšanje DLQI vrijednosti više od četiri boda, prema procjeni nadležnog liječnika, te je potom potrebno procijeniti učinak svakih šest mjeseci.

Liječenje odobrava Bolničko povjerenstvo za lijekove.

Prije uvođenja lijeka potrebno je odrediti EASI i/ili SCORAD i DLQI.

Za dupilumab se u Hrvatskoj čeka odobrenje od HZZO-a.

II. Tralokinumab

Tralokinumab je humano monoklonsko protutijelo koje specifično neutralizira IL-13, ključni citokin koji izaziva perifernu upalu u AD-u.[62] Tralokinumab u kombinaciji s lokalnim glukokortikoidima pokazao je rano i održano poboljšanje znakova i simptoma AD-a.

EMA (engl. *European Medicines Agency*) odobrila ga je u lipnju 2021., u dozi od 150 mg u obliku supkutanih injekcija, za primjenu svaka dva tjedna u liječenju umjerenog do teškog AD-a u odraslih bolesnika koji su kandidati za sustavnu terapiju.[61]

Najčešće su nuspojave lijeka crvenilo na mjestu aplikacije, infekcije gornjih dišnih putova i konjunktivitis.[61,62]

Tralokinumab nije odobren od HZZO-a u Hrvatskoj za liječenje AD-a.

f) Inhibitori Janus kinaza

Inhibitori Janus kinaza (JAK) su male molekule koje imaju značajan utjecaj na patofiziologiju upalnih bolesti, uključujući i AD. Ciljano inhibiraju nekoliko putova upalnih procesa odjednom i na taj način poboljšavaju znakove i simptome bolesti. JAK-ovi su unutarstanični enzimi koji prenose signale koji proizlaze iz interakcija citokina ili čimbenika rasta i receptora na staničnoj membrani kako bi utjecali na stanične procese hematopoeze i funkciju imunosnih stanica. JAK-ovi

fosforiliraju i aktiviraju prijenosnike signala i aktivatore transkripcije (engl. *Signal Transducers and Activators of Transcription*, STAT) koji moduliraju unutarstaničnu aktivnost uključujući gensku ekspresiju.

Učinak JAK-inhibitora nastupa vrlo brzo, unutar nekoliko dana, ali nakon prestanka uzimanja simptomi se vrlo brzo vraćaju.

Započinjanje terapije JAK-inhibitorima ne savjetuje se kod osoba koje u anamnezi imaju podatak o dubokoj venskoj trombozi.

Kod žena generativne dobi uz terapiju JAK-inhibitorima savjetuje se uzimanje oralnih kontraceptiva.

Liječenje JAK-inhibitorima odobrava Bolničko povjerenstvo za lijekove.

Prije uvođenja lijeka potrebno je odrediti EASI i/ili SCORAD i DLQI.

Mogu se koristiti u kombinaciji s lokalnim glukokortikoidima ili s lokalnim inhibitorima kalcineurina.

Prije uvođenja JAK-a (i ukoliko liječenje traje duže od godinu dana) potrebno je učiniti: KKS, CRP, ureju, kreatinin, AST, ALT, GGT, AP, CPK, kolesterol, triglyceride, markere na hepatitis B i C, HIV test, Quantiferonski test, te kod uvođenja baricitiniba i klirens kreatinina.

Nakon četiri tjedna te potom svaka dva mjeseca potrebno je učiniti: KKS, CRP, ureju, kreatinin, AST, ALT, GGT, AP, CPK, a nakon tri mjeseca kolesterol i trigliceride.

Procjena učinka terapije i aktivnost bolesti treba biti evaluirana u 8. tjednu (baricitinib), u 12. tjednu (upadacitinib) odnosno 24. tjednu (abrocitinib) izračunavanjem vrijednosti EASI i/ili SCORAD i/ili DLQI.

Nastavak liječenja moguć je ako je nakon 8 tjedana (baricitinib), 12 tjedana (upadacitinib), 24 tjedna (abrocitinib) postignuto najmanje 50-postotno poboljšanje EASI ili SCORAD vrijednosti ili poboljšanje DLQI vrijednosti više od 4 boda, prema procjeni nadležnog dermatologa. Lijek se nakon toga procjenjuje najmanje jedanput tijekom godine izračunavanjem vrijednosti EASI i/Ili SCORAD i DLQI.

Liječenje odobrava bolničko Povjerenstvo za lijekove.

Procjena učinka terapije i aktivnost bolesti treba biti evaluirana nakon osam tjedana od početka liječenja, određivanjem vrijednosti EASI i/ili SCORAD te DLQI. Nastavak liječenja moguć je ako je nakon osam tjedana postignuto najmanje 50-postotno poboljšanje EASI i/ili SCORAD vrijednosti i poboljšanje DLQI vrijednosti više od četiri boda. Procjena učinka terapije se potom evaluira najmanje jedanput godišnje izračunavanjem vrijednosti EASI i/ili SCORAD i DLQI.

Bolesnici se ne smiju cijepiti živim, atenuiranim cjepivima neposredno prije ili tijekom liječenja.

U slučaju pojave težih infekcija (npr. herpes zoster, eczema herpeticatum i sl.) terapija JAK-inhibitorima se prekida sve dok se infekcija ne izliječi.

U Hrvatskoj su trenutno odobreni baricitinib i upadacitinib, a čeka se odobrenje abracitiniba.

I. Baricitinib

U listopadu 2020. godine u Europi je EMA odobrila baricitinib za liječenje srednje teških i teških oblika AD-a u odraslih. Baricitinib je selektivan i reverzibilan inhibitor JAK1 i JAK2 te na taj način inhibira upalni proces djelovanjem unutar stanice.[63]

Preporučena doza baricitiniba je 4 mg peroralno jednom dnevno, uz hranu ili bez nje, u bilo koje doba dana, a uzima se peroralno.

Doza od 2 mg indicirana je za bolesnike u dobi od ≥ 75 godina ili za bolesnike koji u anamnezi imaju kronične ili rekurentne infekcije ili u bolesnika koji su kandidati za postupno smanjivanje doze nakon što su dozom od 4 mg jedanput na dan postigli održanu kontrolu aktivnosti bolesti.

Nuspojave su infekcije gornjih dišnih putova i hiperkolesterolemija, a rjeđe druge infekcije poput herpesa zostera, herpesa simpleksa, infekcije mokraćnog sustava, gastroenteritisa i tromboembolije.[63]

II. Upadacitinib

Upadacitinib je oralni selektivni JAK1-inhibitor koji je EMA odobrila u kolovozu 2021. za liječenje umjerenog do teškog AD-a u djece starije od 12 godina, adolescenata i odraslih bolesnika koji su kandidati za sustavnu terapiju.[64]

Odobren je u dvije doze od 15 mg i 30 mg i u obliku je peroralnog pripravka.

Preporučena doza za liječenje AD-a je 30 mg dnevno. Doza od 15 mg dnevno preporučuje se za bolesnike u dobi od ≥65 godina i adolescente tjelesne težine najmanje 30 kg.

Upadacitinib značajno i brzo (već od prvog tjedna) dovodi do poboljšanja znakova i simptoma AD-a.[64]

Češće nuspojave su infekcija gornjih dišnih putova, infekcije herpes zoster, akne, povećanje kreatin kinaze u krvi, dok su rjeđi mučnina i trombocitopenija pa je stoga potrebno laboratorijsko praćenje prije uvođenja i tijekom terapije.

III. Abrocitinib

Abrocitinib je mala molekula koja selektivno inhibira JAK1. Inhibicija JAK1 modulira multiple citokine (IL-4, IL-13, IL-31, IL-22 i stromalni timusni limfopoietin) koji su uključeni u patogenezu AD-a i svrbež.[65,66] Abrocitinib je odobren u Velikoj Britaniji u rujnu 2021., a u prosincu 2021. u Europi kao peroralni pripravak u dozi od 100 mg i 200 mg dnevno.

Indiciran je za liječenje srednje teških i teških oblika AD-a u bolesnika starijih od 12 godina.[66]

Najčešće nuspojave su mučnina i respiratorne infekcije gornjeg dišnog trakta.

Tablica 2. Preporuka sa sistemsku terapiju kod atopijskog dermatitisa
Table 2. Recommendation for systemic therapy of atopic dermatitis

	Ciklosporin / Cyclosporine	Metotreksat / Methotrexate	Azatioprin / Azathioprine	Mikofenolat mofetil / Mycophenolate mofetil	Glukokortikoidi / Glucocorticoids
Početna doza (odrasli) / Starting dose (adults)	2,5–5 mg/kg/dnevno / 2.5–5 mg/kg/daily	5–15 mg/tjedno / 5–15 mg/weekly	50 mg/dnevno / 50 mg/daily	1–2 g/dnevno / 1–2 g/daily	0,2–0,5 mg/kg/dnevno / 0.2–0.5 mg/kg/daily
Doza održavanja (odrasli) / Maintenance dose (adults)	2,5–3 mg/kg/dnevno / 2.5–3 mg/kg/daily	15 mg/tjedno, moguće podići i do maksimalno 25 mg/tjedno / Can increase to maximum 25 mg/week	1–3 mg/kg/dnevno / 1–3 mg/kg/daily	1–2 g/dnevno / 1–2 g/daily	Ne savjetuje se / Not recommended
Početna doza (djeca) / Starting dose (children)	2–3 mg/kg/dnevno / 2–3 mg/kg/daily	0,2–0,3 mg/kg/tjedno / 0.2–0.3 mg/kg/weekly	25–50 mg/dnevno / 25–50 mg/daily	20–50 mg/dnevno / 20–50 mg/daily	0,2–0,5 mg/kg/dan / 0.2–0.5 mg/kg/daily
Doza održavanja (djeca) / Maintenance dose (children)	U slučaju nedjelotvornosti postupno podizati dozu do ukupno 5 mg/kg/dnevno / Gradually increase daily total dose in case of inefficiency up to 5 mg/kg/daily	Postupno podizati dozu do 0,5 mg/kg/tjedno / Gradually increase daily total dose up to 0.5 mg/kg/weekly	Postupno podizati dozu svakih 7 dana za 0,5 mg/kg/dnevno do ukupno 1 do 3 mg/kg/dnevno / Gradually increase daily total dose by 0.5 mg/kg/daily every 7 days up to 1–3 mg/kg/daily	Postupno podizati dozu za 500 mg svakih 2–4 tjedna do ukupne doze 30–50 mg/kg/dnevno / Gradually increase daily total dose by 500 mg every 2–4 weeks up to 30–50 mg/kg/daily	Ne savjetuje se / Not recommended
Trudnoća / Pregnancy	Dozvoljeno / Allowed	Teratogen; apsolutno kontraindiciran / Teratogenic; absolutely contraindicated	Proturječni dokazi; moguće u strogim indikacijama / Conflicting data, allowed with strict indication	Teratogen; apsolutno kontraindiciran / Teratogenic; absolutely contraindicated	Dozvoljeno / Allowed
Očinstvo / Fathering	Dozvoljeno / Allowed	Premalo podataka, proturječni podatci, kontraindicirano / Not enough information, conflicting data, contraindicated	Premalo podataka, moguće u strogim indikacijama / Not enough information allowed with strict indication	Proturječni podatci / Conflicting data,	Dozvoljeno / Allowed
Vrijeme potrebno za poboljšanja (tjedni) / Time to respond (weeks)	2–4	8–12	8–12	8–12	1–2
Vrijeme recidiva (tjedni) / Time to relapse (weeks)	<2	>12	>12	>12	<2
Najčešće nuspojave / Most frequent side effects	↑ Kreatinin u serumu / ↑ Serum creatinine ↑ Krvni tlak / ↑ Blood pressure	Hematološke / Hematological ↑ Jetreni enzimi / ↑ Liver enzymes Gastrointestinalne / Gastrointestinal	Hematološke / Hematological ↑ Jetreni enzimi / ↑ Liver enzymes Gastrointestinalne / Gastrointestinal	Hematološke / Hematological Infekcije kože / Skin infection Gastrointestinalne / Gastrointestinal	Cushingov sindrom / Cushing syndrome Osteoporoza / Osteoporosis Šećerna bolest / Diabetes mellitus Hipertenzija / Hypertension

Tablica 2. – Table 2. Nastavak / Continued

	Ciklosporin / Cyclosporine	Metotreksat / Methotrexate	Azatioprin / Azathioprine	Mikofenolat mofetil / Mycophenolate mofetil	Glukokortikoidi / Glucocorticoids
Pretrage prije uvođenja terapije / Laboratory assessments at baseline	Kompletna krvna slika / Complete blood count Diferencijalna krvna slika / Differential blood count Urin / Urinalysis Testovi za renalnu funkciju (kreatinin, klirens kreatinina) / Renal function tests (creatinine, creatinine clearance) Kreatinin fosfokinaza / Creatine phosphokinase Jetreni enzimi / Liver function tests Urati / Uric acid Elektroliti / Electrolytes Magnezij / Magnesium Lipidogram / Lipids HIV test Quantiferonski test / Quantiferon test Hepatitis B i/and C Krvni tlak / Blood pressure IgM i IgG na VZV* / IgM and IgG for VZV*	Kompletna krvna slika / Complete blood count Diferencijalna krvna slika / Differential blood count Testovi za renalnu funkciju / Renal function tests Jetreni enzimi / Liver function tests Hepatitis B i/and C HIV test Quantiferonski test / Quantiferon test IgM i IgG na VZV* / IgM and IgG for VZV*	Kompletna krvna slika / Complete blood count Diferencijalna krvna slika / Differential blood count Testovi za renalnu funkciju / Renal function tests Jetreni enzimi / Liver function tests Amilaze / Amylase TPMT Hepatitis B i/and C HIV test Quantiferonski test / Quantiferon test IgM i IgG na VZV* / IgM and IgG for VZV*	Kompletna krvna slika / Complete blood count Diferencijalna krvna slika / Differential blood count Testovi za renalnu funkciju / Renal function tests Jetreni enzimi / Liver function tests HIV test Quantiferonski test / Quantiferon test IgM i IgG na VZV* / IgM and IgG for VZV*	Nije potrebno / None
Kontrolne pretrage tijekom terapije / Laboratory assessments at follow-up monitoring	Kompletna krvna slika / Complete blood count Diferencijalna krvna slika / Differential blood count Urin / Urinalysis Određivanje renalne funkcije / Renal function tests Jetreni enzimi / Liver function tests Lipidi / Lipids Mg, K, mokraćna kiselina / Mg, K, uric acid Krvni tlak / Blood pressure	Kompletna krvna slika / Complete blood count Diferencijalna krvna slika / Differential blood count Testovi za renalnu funkciju / Renal function tests Jetreni enzimi / Liver function tests	Kompletna krvna slika / Complete blood count Diferencijalna krvna slika / Differential blood count Testovi za renalnu funkciju / Renal function tests Jetreni enzimi / Liver function tests Amilaze / Amylase	Kompletna krvna slika / Complete blood count Diferencijalna krvna slika / Differential blood count Testovi za renalnu funkciju / Renal function tests Jetreni enzimi / Liver function tests Quantiferonski test / Quantiferon test	Ne savjetuje se dugotrajna terapija / Long-term therapy is not advised
Razine preporuka; Razine dokaza / Strength of recommendation; Evidence grade	A; 1a	C; 4	A; 1b	C; 4	D; –

* Ukoliko bolesnik nije prebolio ili se ne sjeća da je prebolio varičele / If the patient has not had or does not remember having chickenpox
VZV: varicella zoster virus TPMT: enzim tiopurin metil-transferaza/ thiopurine methyltransferase; K: Kalij/Potassium; Mg: magnezij/magnesium

Učinak abrocitiniba na promjene kože kod bolesnika s AD-om očekuje se unutar dva tjedna od početka primjene, a učinak na svrbež unutar 24 sata.[65,66]

g) Ostalo

U kliničkoj fazi II i/ili III ispitivanja brojni su drugi lokalni, peroralni i supkutani biološki lijekovi (lebrikizumab, nemolizumab, risankizumab, itd.) i JAK inhibitori.

Ostali oblici liječenja uključuju imunoterapiju, psihoterapijsku podršku te dodatne i alternativne metode liječenja.

Specifična imunoterapija se savjetuje u bolesnika s AD-om koji imaju udruženu alergijsku astmu ili alergijski rinitis te u onih kojima se kožne promjene pogoršavaju u kontaktu s kućnom prašinom. Ona se provodi jedino ukoliko se pokaže klinička relevantnost sa specifičnim IgE-om na određeni alergen (B, 2a).

Budući da je jasno da psihološki i emocionalni čimbenici utječu na tijek AD-a i često uzrokuju pogoršanja dermatitisa, a s druge strane sâm AD izrazito podiže razinu stresa i anksioznosti u oboljelih, savjetuje se psihoterapijska podrška (A, 1a). Najčešće su korištene terapije bihevioralno-kognitivna terapija, *„mindfulness“* tehnike, različite tehnike opuštanja i autogeni trening.[10,67]

Zaključak

Atopijski dermatitis je bolest kože visoke incidencije, kompleksne etiopatogeneze, kliničke slike i terapije. Srednje teški i teški oblici bolesti imaju značajan utjecaj na kvalitetu života samih bolesnika i njihovih obitelji. Posljednjih godina došlo je do napretka u liječenju bolesnika s AD-om i uvođenja novih lijekova u terapiju. Ovim smjernicama osigurat će se plansko i sistematsko liječenje oboljelih u skladu s europskim i svjetskim smjernicama s ciljem postizanja optimalne učinkovitosti i sigurnosti liječenja.

Postupnik za liječenje atopijskog dermatitisa (slika 1, tablica 2)

Osnova liječenja svakog bolesnika s AD-om uključuje edukaciju oboljelih i članova obitelji, redovitu primjenu emolijensa, prepoznavanje i izbjegavanje čimbenika pogoršanja dermatitisa.

Kod blagih oblika AD-a (SCORAD <25, EASI 1,1-7,0) uz svakodnevnu njegu kože (emolijensi), u lokalnoj terapiji u razdobljima pogoršanja dermatitisa savjetuje se lokalna protuupalna terapija (lokalni glukokortikoidi slabije jačine djelovanja) te prema potrebi (u slučaju sekundarne infekcije) antimikrobna terapija. Za liječenje dermatitisa na licu, vratu, pregibima i genitalnoj regiji savjetuje se aplikacija inhibitora kalcineurina (takrolimus mast 0,03% ili 0,1%, pimekrolimus krema 1%).

Za srednje teške oblike AD-a (SCORAD 25-50, EASI 7,1-21) uz svakodnevnu njegu kože (emolijensi), savjetuje se reaktivna i proaktivna aplikacija lokalnih protuupalnih preparata (glukokortikoidi jače potentnosti i inhibitori kalcineurina). Ako lokalna terapija nije dostatna i/ili po prestanku njene aplikacije brzo nastaju recidivi, savjetuje se provođenje fototerapije (uskospektralna UVB terapija, iznimno UVA1 terapija ili PUVA terapija). Ako unatoč primjeni lokalne protuupalne terapije i fototerapije ne dođe do poboljšanja, savjetuje se uvođenje sustavne konvencionalne terapije.

Za teške oblike AD-a (SCORAD >50, EASI >21,1) kod kojih nema poboljšanja na lokalnu terapiju i/ili fototerapiju, indicirano je uz svakodnevnu njegu kože (emolijensi) i sustavno imunosupresivno liječenje (ciklosporin ili metotreksat ili azatioprin ili mikofenolat mofetil) u prosječnom trajanju 1 – 8,5 mjeseci.

Za srednje teške i teške oblike AD-a kod kojih nema poboljšanja na lokalnu terapiju i/ili fototerapiju, nema odgovarajućeg odgovora i/ili postoje nuspojave na jedan sustavni konvencionalni imunosupresivni lijek, indicirano je liječenje biološkom terapijom ili terapijom JAK-inhibitorima. Ukoliko po ukidanju sustavnoga konvencionalnog imunosupresiva nastupi pogoršanje, kod bolesnika je indicirano liječenje biološkom terapijom ili terapija JAK-inhibitorima.

LITERATURA

1. *Ljubojević Hadžavdić S, Pustišek N.* Atopijski dermatitis. Zagreb: Medicinska naknada; 2019.
2. *Lipozenčić J, Ljubojević S, Marinović Kulišić S.* Atopijski dermatitis u odraslih. U: Lipozenčić J i sur. Alergijske i imunosne bolesti. Zagreb: Medicinska naklada; 2011, str. 239–46.
3. *Silverberg JI, Thyssen JP, Paller AS, Drucker AM, Wollenberg A, Lee KH i sur.* What's in a name? Atopic dermatitis or atopic eczema, but not eczema alone. Allergy. 2017;72:2026–30.
4. *Mortz CG, Andersen KE, Dellgren C, Barington T, Bindslev-Jensen C.* Atopic dermatitis from adolescence to adulthood in the TOACS cohort: prevalence, persistence and comorbidities. Allergy. 2015;70:836–45.
5. *Bieber T.* Atopic dermatitis. Ann Dermatol. 2010;22(2):125–37.
6. *Yaghmaie P, Koudelka CW, Simpson EL.* Mental health comorbidity in patients with atopic dermatitis. J. Allergy Clin. Immunol. 2013;131:428–33. doi: 10.1016/j.jaci.2012.10.041.
7. *Patel KR, Immaneni S, Singam V, Rastogi S, Silverberg JI.* Association between atopic dermatitis, depression, and suicidal ideation: A systematic review and meta-analysis. J. Am. Acad. Dermatol. 2019;80:402–10. doi: 10.1016/j.jaad.2018.08.063.
8. *Ring J, Alomar A, Bieber T, Deleuran M, Fink-Wagner A, Gelmetti C i sur.* Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis). Part I. J Eur Acad Derm Venereol. 2012;26 (8):1045–60.
9. *Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, Christen-Zaech S, Deleuran M, Fink-Wagner i sur.* Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2018;32(5):657–82.

10. *Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, Christen-Zaech S, Deleuran M, Fink-Wagner A i sur.* Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part II. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2018;32(6):850–78.
11. *Damiani G, Calzavara-Pinton P, Stingeni L, Hansel K, Cusano F, "Skin Allergy" Group of SIDeMaST; "ADOI" (Associazione Dermatologi Ospedalieri Italiani) i sur.* Italian guidelines for therapy of atopic dermatitis – Adapted from consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis). Dermatol Ther. 2019;32(6):e13121.
12. *Hanifin JM, Rajka G.* Diagnostic features of atopic dermatitis. Acta Derm Venereol Suppl (Stockh). 1980;92(2):44–7.
13. *Schram ME, Leeflang MMG, Den Ottolander JP, Spuls PI, Bos JD.* Validation and refinement of the Millennium Criteria for atopic dermatitis. J Dermatol. 2011;38(9):850–8.
14. *Eichenfield LF, Tom WL, Chamlin SL, Feldman SR, Hanifin JM, Simpson EL i sur.* Guidelines of care for management of atopic dermatitis. Section 1. Diagnosis and assessment of atopic dermatitis. J Am Acad Dermatol. 2014;70(2):338–51.
15. *Eichenfield LH, Hanifin JM, Luger TA, Stevens SR, Pride HB.* Consensus conference on pediatric atopic dermatitis. J Am Acad Dermatol. 2003;49(6):1088–95.
16. *Kabashima K.* New concept of the pathogenesis of atopic dermatitis: interplay among barrier, allergy, and pruritus as a trinitiy. J Dermatol Sci. 2013;70(1):3–11.
17. *Wütrich B, Schmid-Grendelmeier P.* The atopic eczema/dermatitis syndrome. Epidemilogy, natural course, and immunology of IgE-associated ("extrinsic") and the nonallergic ("intrinsic") AEDS. J Invest Allergol Clin Immunol. 2003;13 (1):1–5.
18. *Schmitt J, Langan S, Deckert S, Svensson A, von Kobyletzki L, Thomas K i sur.* Assessment of clinical signs of atopic dermatitis: A systematic review and recommendation. J Allergy Clin Immunol. 2013;132(6):1337–47.
19. *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(1):23–31.
20. *Hanifin JM, Thurston M, Omoto M, Cherill R, Tofte SJ, Graeber M.* The eczema area and severity index: assessment of reliability in atopic dermatitis. EASI Evaluator Group. Exp Dermatol. 2001;10(1):11–8.
21. *Lewis-Jones MS, Finlay Ay.* The children's dermatology life quality index (CDLQI): Initial validation and practical use. Br J Dermatol. 1995;132(6):942–9.
22. *Cardiff University School of Medicine.* Quality of life questionnaires. 2019 Mar. Dostupno na: https://www.cardiff.ac.uk /medicine/resources/quality-of-life-questionnaires. Pristupljeno: 26. rujna 2021.
23. *Rehal B, Armstrong A.* Health outcomes measures in atopic dermatitis: A systematic review of trends in disease severity and Quality of-life instruments 1985–2010. PLoS ONE. 2011;6(4):e17520.
24. *Basra MKA, Sue-Ho R, Finlay AY.* The Family Dermatology Life Quality Index: measuring the secondary impact of skin disease. Br J Dermatol. 2007;156(3):528–38.
25. *Mediately Baza Lijekova.* Dostupno na: https://mediately.co/hr/tools. Pristupljeno: 21. rujna 2021.
26. *Eichenfield LF, Tom WL, Berger TG, Krol A, Paller AS, Schwarzenberger K i sur.* Guidelines of care for the management of atopic dermatitis. Section 2. Management and treatment of atopic dermatitis with topical therapies. J Am Acad Dermatol. 2014;71(1):116–32.
27. *Gelmetti C, Wollenberg A.* Atopic dermatitis – all you can do from the outside. Br J Dermatol. 2014;170(Suppl 1):19–24.
28. *Ryan C, Shaw RE, Cockerell CJ, Hand S, Ghali, FE.* Novel sodium hypochlorite cleanser shows clinical response and excellent acceptability in the treatment of atopic dermatitis. Pediatr Dermatol. 2013;30(3):308–15.
29. *Wong SM, Ng TG, Baba R.* Efficacy and safety of sodium hypochlorite (bleach) baths in patients with moderate to severe atopic dermatitis in Malaysia. J Dermatol. 2013;40(11):874–80.
30. *Hon KL, Tsang YC, Lee VW, Pong NH, Ha G, Lee ST i sur.* Efficacy of sodium hypochlorite (bleach) baths to reduce Staphylococcus aureus colonization in childhood onset moderate-to-severe eczema: A randomized, placebo-controlled cross-over trial. J Dermatolog Treat. 2016;27(2):156–62.
31. *Tanya MB, Kerryn AG.* Use of bleach baths for the treatment of infected atopic eczema. Australs J Dermatol 2013;54(4): 251–8. doi: 10.1111/ajd.12015.
32. *Wollenberg A, Christen-Zach E.* Taieb A, Paul C,Thyssen JP, de Bruin-Weller M i sur. ETFAD/EADV Eczema task force 2020 position paper of diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adults and children. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2020;34:2717–44.
33. *Saeki H, Nakahara T, Tanaka A, Kabashima K, Sugaya M, Murota H i sur.* Clinical practice guidelines for the management of atopic dermatitis 2016. J Dermatol. 2016;43(10): 1117-45.
34. *Chalmers JR, Haines RH, Bradshaw LE, Montgomery AA, Thomas KS, Brown SJ i sur.* Daily emollient during infancy for prevention of eczema: the BEEP randomised controlled trial. Lancet. 2020;395(10228):962–72.
35. *Barbarot S, Bernier C, Deleuran M, De Raeve L, Eichenfield L, El Hachem M i sur.* Therapeutic patient education in children with atopic dermatitis: position paper on objectives and recommendation. Pediatr Dermatol. 2013;30(2):199–206.
36. *Stalder JF, Bernier C, Ball A, De Raeve L, Gieler U, Deleuran M i sur.* Therapeutic patient education in atopic dermatitis: worldwide experience. Pediatr Dermatol. 2013;30(3):329–34.
37. *Pustišek N, Šitum M, Vurnek Živković M, Ljubojević Hadžavdić S, Vurnek M, Niseteo T.* The significance of structured parental educational intervention on childhood atopic dermatitis: a randomized controlled trial. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2016;30:806–12.
38. *Ruxolitinib Cream Approved for Short-term Treatment of Atopic Dermatitis.* Dostupno na: https://www.ajmc.com/view/ruxolitinib-cream-approved-for-short-term-treatment-of-atopic-dermatitis. Pristupljeno: 10. ožujka 2022.
39. *Niedner R, Iliev D.* Dermatological local therapy. How to control eczema. MMW Fortschr Med. 2001;143(24):33–8.
40. *Long CC, Finlay AY.* The finger-tip unit — a new practical measure. Clin Exp Dermatol. 1991;16(6):444–7.
41. *Reitamo S, Rustin M, Harper J, Kalimo K, Rubins A, Cambazard F i sur.* A 4-year follow-up study of atopic dermatitis therapy with 0.1% tacrolimus ointment in children and adult patients. Br J Dermatol. 2008;159:942–51.
42. *Sigurgeirsson B, Boznanski A, Todd G, Vertruyen A, Schuttelaar ML, Zhu X i sur.* Safety and efficacy of pimecrolimus in atopic dermatitis: a 5-year randomized trial. Pediatrics 2015; 135: 597–606.
43. *Alexander H, Paller AS, Traidl-Hoffmann C, Beck LA, De Benedetto A, Dhar S.* The role of bacterial skin infections in

atopic dermatitis: expert statement and review from the International Eczema Council Skin Infection Group. Br J Dermatol. 2020;182(6):1331–1342. doi: 10.1111/bjd.18643.

44. *Sidbury R, Davis DM, Cohen DE, Cordoro KM, Berger TG, Bergman JN i sur.* Guidelines of care for the management of atopic dermatitis. Section 3. Management and treatment of atopic dermatitis with phototerapy and systemic agents. J Am Acad Dermatol. 2014;71(2):327–49.
45. *Young A.* Carcinogenicity of UVB phototherapy assesed. Lancet. 1995;346:1431–2.
46. *Moela TJr, Soter NA, Lim HW.* Are topical corticosteroids useful adjunctive therapy for the treatment of psoriasis with ultraviolet radiation? A review of the literature. Arch Dermatol. 1991;127:1708–13.
47. *Paul BS, Momtaz K, Stern RS, Arndt KA, Parrish JA.* Combined methotreaxate-ultraviolet B therapy in the treatment of psoriasis. J Am Acad Dermatol. 1982;7:758–62.
48. *Seccombe E, Wynne MD, Clancy C, Godfrey KM, Fityan A.* A retrospective review of phototherapy in children, at a tertiary paediatric unit. Photodermatol Photoimmunol Photomed. 2021;37:34–8.
49. *Hunjan MK, Brockley JR, Buka R, Ramesh R.* Treatment of paediatric eczema with narrowband ultraviolet light B therapy. Photoderamtol Photoimmunol Photomed. 2020;37:105–10.
50. *Feld M, Garcia R, Buddenkotte J, Katayama S, Lewis K, Muirhead GI i sur.* The pruritus- and TH2-associated cytokine IL-31 promotes growth of sensory nerves. J Allergy Clin Immunol. 2016;138(2):500–8.
51. *Berth-Jones J, Exton LS, Ladoyanni E, Mohd Mustapa MF, Tebbs VM, Yesudian PD.* British Association of Dermatologists guidelines for the safe and effective prescribing of oral ciclosporin in dermatology 2018. Br J Dermatol. 2019;180 (6):1312–38.
52. *Holst R, Gieler U, Kahle J, Kapp A, Nast A, Nemat K i sur.* S2k guideline on diagnosis and treatment of atopic dermatitis – short version. Allerg J Int. 2016;25:82–95.
53. *Davari DR, Nieman EL, McShane DB, Morrell DS.* Current Perspectives on the Management of Infantile Atopic Dermatitis. J Asthma Allergy. 2020;13:563–73.
54. *Vestergaard C, Wollenberg A, Barbarot S, Christen-Zaech S, Deleuran M, Spuls P i sur.* European task force on atopic dermatitis position paper: treatment of parental atopic dermatitis during preconception, pregnancy and lactation period. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2019;33:1644–59.
55. *Chalmers RJ, Kirby B, Smith A, Burrows P, Little R, Horan M i sur.* Raplacement of routine liver biopsy by procollagen III aminopeptide for monitoring patients with psoriasis receiving long-term methotrexate: a multicentre audit and health economic analysis. Br J Dermatol. 2005;152:451–8.
56. *Yin L VC, Cadwaladr B, Chen KS, Yesudian PD.* Subcutaneous methotrexate in the management of atopic dermatitis: A series of 12 patients. Am Acad Dermatol. 2015;72. doi: https://doi.org/10.1016/j.jaad.2015.02.310
57. *Drucker AM, Eyerich K, de Bruin-Weller MS, Thyssen JP, Spuls PI, Irvine AD i sur.* Use of systemic corticosteroids for atopic dermatitis: International Eczema Council consensus statement. Br J Dermatol. 2018;178(3):768–75.
58. *Dupixent (dupilumab) injection (package insert).* United States Food and Drug Published June 2019. Dostupno na: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/761055s014lbl.pdf. Pristupljeno: 1 listopada 2021.
59. *Beck LA, Thaçi D, Hamilton JD, Graham NM, Bieber T, Rocklin R i sur.* Dupilumab treatment in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis. N Engl J Med. 2014;371:130–9.
60. *Thaci D, Simpson EL, Beck LA, Bieber T, Blauvelt A, Papp K i sur.* Efficacy and safety of dupilumab in adults with moderate to-severe atopic dermatitis inadequately controlled by topical treatments: a randomised, placebo-controlled, dose ranging phase 2b trial. Lancet. 2016;387: 40–52.
61. *Wollenberg A, Blauvelt A, Guttman-Yassky E, Worm M, Lynde C, Lacour JP i sur.* Tralokinumab for moderate-to-severe atopic dermatitis: results from two 52-week, randomized, double-blind, multicentre, placebo-controlled phase III trials (ECZTRA 1 and ECZTRA 2). Br J Dermatol. 2021;184(3): 437–49.
62. *Wollenberg A, Blauvelt A, Guttman-Yassky E, Worm M, Lynde C, Lacour JP i sur.* Tralokinumab for moderate-to-severe atopic dermatitis: results from two 52-week, randomized, double-blind, multicentre, placebo-controlled phase III trials (ECZTRA 1 and ECZTRA 2). Br J Dermatol. 2021;184(3):437–49.
63. *Simpson EL, Lacour JP, Spelman L, Galimberti R, Eichenfield LF, Bissonnette R i sur.* Baricitinib in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis and inadequate response to topical corticosteroids: results from two randomized monotherapy phase III trials. Br J Dermatol. 2020;183:242–55.
64. *Guttman-Yassky E, Thaçi D, Pangan AL, Chih-Ho Hong H, Papp KA, Reichet K i sur.* Upadacitinib in adults with moderate to severe atopic dermatitis: 16-week results from a randomized, placebo-controlled trial. J Allergy Clin Immunol. 2020;145(3):877–84.
65. *Pfizer provides update on u. S.* FDA review of abrocitinib and xeljanz® filings | pfpfizeruscom. Dostupno na: https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-provides-update-us-fda-review-abrocitinib-and. Pristupljeno 1. listopada 2021.
66. *Silverberg JI, Simpson EL, Thyssen JP, Gooderham M, Chan G, Feeney C i sur.* Efficacy and Safety of Abrocitinib in Patients With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: A Randomized Clinical Trial. JAMA Dermatol. 2020;156(8):863–73.
67. *Montgomery K, Thompson AR.* The potential role of mindfulness in psychosocial support for dermatology patients. Clin Dermatol. 2018;36(6):743–7.