



Manažment Dermatitis atopica prípravkami s obsahom kozieho kolostra a srvátky z kozieho mlieka – hodnotiaci štúdiá.

Pracovisko: Inštitút klinickej a experimentálnej dermatovenerológie, s.r.o.
(skrátene IKEDV, s.r.o.)

Zodpovedný lekár: Prof. MUDr. Vladimír Hegyi, PhD. (dermatovenerológ,
klinický imunológ, CEO IKEDV, s.r.o.)
MUDr. Juraj Hegyi, PhD. (dermatovenerológ)
MUDr. Ľubica Hegyiová (dermatovenerológ)

Dermatitis atopica (atopický ekzém)

Atopický ekzém (atopická dermatitída) je chronická zápalová a imunitným systémom sprostredkovaná choroba kože, ktorá postihuje predovšetkým dojčatá, deti a mladistvých. Sklon k tomuto ochoreniu sa dedí z generácie na generáciu spolu so sklonom k prieduškovej astme, alergickej nádche a niektorým ďalším alergickým reakciám (pojem atopia). Na jeho vzniku sa podieľa mnoho vnútorných a vonkajších vplyvov.¹ Atopická dermatitída sa vyznačuje imunitnou dysreguláciou a dysfunkciou epidermálnej bariéry.

Etiopatogeneticky determinované zmeny v stratum corneum môžu mať za následok dysbiózu mikrobiómu, ktorá mení množstvo a rozmanitosť komenzálnych druhov, ktoré narúšajú funkciu bariéry kože a spúšťajú atopickú dermatitídu.^{2,3}

Atopický ekzém patrí medzi najčastejšie kožné choroby s výskytom 15-40% u detí a 3-5% u dospelých⁴. Pokiaľ je atopický ekzém prítomný u oboch rodičov, je pravdepodobnosť vzniku ekzému u dieťaťa 81%, pokiaľ má ekzém jeden z rodičov, tak potom 56%.⁵

Základná charakteristika kože pacienta s atopickým ekzémom je nadmerná suchosť spôsobená nedostatočnou a nesprávnou funkciou mazových žliaz, nedostatočnou činnosťou potných žliaz a zníženou schopnosťou viazať v koži vodu. Hovoríme celkovo o porušenej bariérovej funkcii kože. Zvýšená suchosť vedie k svrbeniu, následne škriabaniu a rozvoju typických príznakov. S porušenou bariérovou funkciou potom súvisí i zvýšená náchylnosť hlavne k vírusovým, bakteriálnym či hubovitým infekciám kože.⁶

Diagnostické kritéria atopickej dermatitídy (podľa Hanifina a Rajku)⁷

A. Prítomné musia byť 3 a viac veľkých (základných) znakov:

1. Svrbenie s alebo bez excoriácií
2. Typická morfológia (polymorfia - akútne, subakútne, chronická dermatitída) a rozmiestnenie podľa fázy choroby (tvár, postihnutie flexúr, generalizácia)
3. Chronický alebo chronicko-recidivujúci priebeh
4. Výskyt atopie v osobnej alebo rodinnej anamnéze (dermatitis atopica, astma, alergická rinokonjunktivitída, kontaktná urtikária, migréna)

B. Prítomné musia byť 3 a viac malých (vedľajších) znakov:

Suchosť kože – xerosis, ichthyosis vulgaris (palmoplantárna hyperlinearita, keratosis pilaris), nešpecifická dermatitída rúk a alebo nôh (zvýšená citlivosť na detergenty a

primárne dráždidlá), ekzém prsníkových dvorcov, cheilitída, podočnicová ryha (Dennie-Morganova ryha), periokulárne hyperpigmentácie, tvárové vyblednutia alebo začervenania, pityriasis alba, horizontálne záhyby na krku, perifolikulárne papulky, baktériová kolonizácia kože alebo pridružená superinfekcia (*Staphylococcus aureus*, Herpes simplex vírus, papiloma vírus, pox vírus), opakujúca sa konjunktivitída, keratokonus, predná kapsulárna katarakta, začiatok choroby v rannom detstve, svrbenie po spotení, neznášanlivosť vlny a tukových rozpúšťadiel, neznášanlivosť niektorých potravín, vplyv vonkajších a vnútorných faktorov, biely dermatografizmus, pozitívne včasné reakcie kožných testov (I. typ), zvýšená hladina IgE v sére.

Priebeh choroby sa rozdeľuje do troch fáz:

- **Forma dojčenská**

Typicky začína v 3. mesiaci života výsevom červených pupienkov až pluzgierikov so šupinami alebo mokvaním v strede líc, brade, ale môže sa šíriť na trup, končatiny a celú hlavu. Choroba je sprevádzaná urputným až záchvatovým svrbením, čo spôsobuje poruchy spánku.

- **Forma detská**

Ekzém sa postupne sťahuje z tváre na miesta typické pre túto fázu, t. j. do laktových a podkolenných jamiek. Na zápästí začínajú byť jemné známky zhrubnutia a popraskania kože. Svrbením a následným škriabaním dochádza ku vzniku nových kožných prejavov.

- **Forma dospelých**

U 10% pacientov môže atopický ekzém začať až v dospelosti. Miesta postihnutej kože sú rovnaké ako pri detskej forme, ale navyše býva postihnutá koža tváre a krku a môže dochádzať k rozsevu ekzémových zmien po celom kožnom povrchu (Erythrodermia).

Liečba atopickej dermatitídy je pre zložitosti jej etiopatogenézy veľmi náročná. Je potrebné uskutočniť celý rad opatrení, ktoré by zabránili rozvoju klinických prejavov. Komplex opatrení, cieľom ktorých je riadiť priebeh choroby tak, aby bola zdravotne a sociálne únosná sa nazýva *manažment choroby*.

Liečba atopickej dermatitídy predstavuje dôležitú časť manažmentu. Liečba musí byť komplexná, ale zohľadňujúca osobitosti každého chorého (vek, rozsah postihnutia prudkosť zápalu a infiltrát ložísk). Je celková a miestna. Liečbou ovplyvňujeme vždy prítomné patogenetické zmeny klinicky sa prejavujúce svrbením, suchosťou, zápalom. Choroba má chronický a recidivujúci priebeh, preto je dôležité ošetrovanie aj po odznení prejavov.

Liečba chorých s atopickou dermatitídou je zameraná na odstránenie základných porúch a chorobných prejavov. Je zameraná na tri hlavné etiopatogenetické oblasti:

A. obnovu kvality stavby a funkcií pokožky

1. kúpele (antibakteriálne - KMnO_4 , hydratujúce – olejové prísady)
2. emolienciá (s mierne kyslým pH alebo s ureou)

B. ovplyvnenie zápalových zmien v koži

1. zabránenie uvoľňovania histamínu stabilizáciou bunkových membrán buniek tvoriacich histamín (ketotifén)
2. zabránenie účinku už uvoľneného histamínu v tkanivách (antihistaminiká)
3. ovplyvnenie tvorby sekundárnych mediátorov zápalu (glukokortikoidy)
4. ovplyvnenie patologického infiltrátu v koži (topické kortikoidy, deriváty vitamínu D3 - calcipotriol a tacalcitol, systémové alebo topické antibiotiká, kyselina salicylová, urea, systémové alebo topické antivirotiká)

C. úpravu odchýliek v imunitnom systéme

1. imunomodulanciá (tacrolimus, pimecrolimus)

2. fyzikálna liečba (UVA, UVA1, UVB 311 nm)
3. imunosupresívne lieky (glukokortikoidy, cytostatiká)
4. biologická liečba (dupilumab, nemolizumab)

1. Súbor pacientov, u ktorých boli prípravky použité:

Ambulantní pacienti s Dermatitis atopica s niektorým z nasledujúcich nálezov:

- a. výrazný pruritus ako jeden z hlavných znakov atopickej dermatitídy
- b. chronicky a dlhodobo prebiehajúca atopická dermatitída negatívne ovplyvňujúca kvalitu života pacientov
- c. nepravidelne sa objavujúce epizódy bakteriálnej superinfekcie ložísk atopickej dermatitídy

Podmienkou pre zaradenie do súboru bola dočasná neprítomnosť bakteriálnej alebo vírusovej infekcie na ložiskách atopickej dermatitídy ako aj na iných častiach kožného povrchu.

Prípravky sa nepodávali u pacientov vo fáze akútneho vzplanutia základného ochorenia a vo fáze prítomnej bakteriálnej alebo vírusovej infekcie a aplikovali iba v štádiách dočasnej remisie základného ochorenia. Používali sa iba u spolupracujúcich pacientov (a ich rodičov v prípade detských pacientov), u ktorých bola zabezpečená opakovaná kontrola na našom pracovisku.

Prípravky sa nepodávali na iné formy kožných chorôb, než je uvedené v bode 1). Podávanie prípravkov bolo pre pacienta dobrovoľné a po podpise informovaného súhlasu.

2. Súbor pacientov:

- a. forma dojčenská (n = 9)
- b. forma detská (n = 16)
- c. forma dospelých (n = 8)

Spolu: **33 pacientov (traja (3) pacienti štúdiu nedokončili)**

Dĺžka trvania liečby u jednotlivých pacientov: **od 2 týždňov do 2 mesiacov**

Celková doba používania prípravkov na pracovisku: **9 mesiacov**

3. Použité prípravky:

Pacienti používali po predchádzajúcom dôkladnom vysvetlení nasledujúce prípravky:

- a. CAPRADERM® Balneum GW (kúpeľová prísada s obsahom kožej srvátky)
- b. CAPRADERM® Balneum GM (kúpeľová prísada s obsahom kozieho mlieka)
- c. CAPRADERM® Atopicol GC (sérum s obsahom kozieho kolostra)
- d. Capramilk® tobolky (tobolky s obsahom 100% kozieho kolostra)

4. Výsledky liečby:

Pri hodnotení výsledkov liečby sme analyzovali, či prípravky s obsahom kozieho kolostra a srvátky z kozieho mlieka ovplyvňujú tri hlavné etiopatogenetické oblasti, na ktoré sa zameriava liečba chorých s atopickou dermatitídou.

A. obnova kvality stavby a funkcií pokožky

1. kúpele (dezinfekčné - CAPRADERM® Balneum GW, hydratujúce – CAPRADERM® Balneum GM)

B. ovplyvnenie zápalových zmien v koži

1. zabránenie uvoľňovania histamínu stabilizáciou bunkových membrán buniek tvoriacich histamín (CAPRADERM® Balneum GW, CAPRADERM® Atopicol GC)
2. zabránenie účinku už uvoľneného histamínu v tkanivách (CAPRADERM® Balneum GW, CAPRADERM® Atopicol GC)
3. ovplyvnenie tvorby sekundárnych mediátorov zápalu (CAPRADERM® Balneum GW, CAPRADERM® Atopicol GC)
4. ovplyvnenie patologického infiltrátu v koži (CAPRADERM® Atopicol GC)

C. úprava odchýliek v imunitnom systéme

1. imunomodulancia (Capramilk® tobolky)
2. obdoba biologickej liečby (Capramilk® tobolky, CAPRADERM® Atopicol GC)

Laktoferín, ako hlavná účinná látka obsiahnutá vo všetkých prípravkoch (tvorí súčasť kozieho kolostra) pôsobí ako významný, účinný a silný inhibítor migrácie eozinofilov a preto má potenciál efektívne ovplyvňovať infiltráciu atopických zápalových prejavov eozinofilmi.²

Laktoferín pôsobí tiež ako účinný a silný protizápalový proteín v mieste lokálneho kožného zápalu vrátane respiračného a gastrointestinálneho traktu.⁸ Protizápalová aktivita laktoferínu môže byť výsledkom priameho účinku na moduláciu produkcie cytokínov neutrofilmi, monocytmi, makrofágmi a lymfocytmi prostredníctvom signálnych dráh sprostredkovaných receptorom.⁸ Laktoferín môže znižovať zápalové reakcie zvyšovaním expresie Th2, Th17 a regulačných T buniek, čo vedie k inhibícii aktivácie T buniek a znižovaniu uvoľňovania zápalových faktorov (IL-5 a IL-17) a následne k zmierneniu stupňa zápalu.

Laktoferín znižuje zápalovú reakciu vyvolanú expozíciou mikroorganizmom. Tento ochranný účinok laktoferínu zahŕňa inhibíciu produkcie niekoľkých prozápalových cytokínov vrátane tumor necrosis factor alpha (TNF α), interleukínu-1 β (IL-1 β) a IL-6 a s nárastom protizápalových cytokínov vrátane IL-10.^{9,10}

Navyše laktoferín je účinný aj v prevencii vírusových infekcií¹¹ inhibíciou infekcie HSV¹² a šírením HSV z bunky do bunky.¹³

Prvá antimikrobiálna vlastnosť laktoferínu je bakteriostatické pôsobenie. Baktericídna aktivita súvisí so schopnosťou laktoferínu viazať sa priamo na vonkajšiu membránu Gram-negatívnych baktérií, čo spôsobuje rýchle uvoľnenie lipopolysacharidov (LPS) s následným zvýšením priepustnosti a poškodenia membrány mikroorganizmov.¹⁴

Cytokín IL-1 je nevyhnutný na spustenie a zosilnenie imunitných odpovedí a tak sa usudzuje, že akútna imunitná odpoveď je ovplyvňovaná interakciou kože hostiteľa komezálnych baktérií. Kolonizácia *Staphylococcus aureus* bariérovo narušenej koži zvyšuje expresiu IL-1 β , IL-6 a TNF- α , čo dokazuje kľúčovú úlohu *Staphylococcus aureus* pri podpore zápalu kože pri atopicknej dermatitíde. Adaptívna imunitná odpoveď sa neobjavuje osamotene, je len rozšírením vrodenej imunitnej odpovede. Zvýšenie produkcie IL-1 nasleduje produkcia IL-17 a interferónu- γ (IFN- γ) z dermálnych T buniek.¹⁵

Pri hodnotení výsledkov liečby sme okrem antibakteriálneho efektu v mieste aplikácie prípravkov pozorovali aj možné ovplyvnenie črevného a kožného mikrobiómu, čím by sa mohlo zabrániť spusteniu aktivácie imunitnej cesty vyvolávajúcej atopickú dermatitídu (T_H17/IL-23 a spoločná p40 podjednotka IL-12/IL-23)¹⁶.

5. Zhrnutie výsledkov liečby:

a. Nežiaduce účinky a komplikácie⁺

1. závažné nežiaduce účinky: **žiadne**
2. vedľajšie nežiaduce účinky celkové (akékoľvek): **žiadne**
3. vedľajšie nežiaduce účinky lokálne (zápal, infekcia, prejavy neznášanlivosti, macerácia, alergické prejavy, zhoršenie resp. zväčšenie rozsahu lézií alebo zhoršenie stavu či akákoľvek degradácia tkaniva a pod.): **žiadne**
4. vedľajšie nežiaduce účinky subjektívne (pocit pálenia alebo štipania): **3 pacienti**

b. Prejavy možných terapeutických efektov^{*}

U väčšiny pacientov (cca 88%) sme pozorovali niektorý z nasledovných prejavov, ktorý bolo možné pripísať aj na vrub efektu prípravkov:

1. **potlačenie pocitu svrbenia^{**}** (91%). Pacienti 24–48 hodín po prvom kúpeli CAPRADERM[®] Balneum GW pozorovali ústup svrbenia do takého stupňa, že postupne vysadili ketotifén (ak ho používali) a mohli **znižit' až vysadiť antihistaminiká**.
2. **zlepšenie hydratácie a premastenia kože^{**}** (86%). V prípade, po kúpeľoch CAPRADERM[®] Balneum GW pacienti pozorovali presušenie kože, aplikovali alternatívne kúpele CAPRADERM[®] Balneum GM, ktoré **zabezpečujú hydratáciu a premastenie kože**.
3. **znaky ústupu prejavov zápalu^{**}** (84%). V priebehu liečby sme pozorovali ústup prejavov zápalu za 7-10 dní. Pacienti **neboli nútení používať kortikoidy**.
4. **zabraňovanie vzniku prejavov sekundárnej bakteriálnej superinfekcie^{**}** (91%). Počas celej doby používania sledovaných prípravkov sme nezaznamenali epizódy sekundárnej bakteriálnej alebo vírusovej superinfekcie. Pacienti **neboli nútení používať antibiotiká alebo virostatiká**.
5. **výrazné zlepšenie kvality života^{**}** (v rôznej miere u všetkých pacientov)

Poznámky:

⁺nežiaduce účinky a komplikácie sa vyhodnocovali na podklade cielenej anamnézy, údajov pacienta, klinického vyšetrenia lekárom, fotodokumentácie (ak pacient súhlasil) a laboratórnych ukazovateľov, štandardne realizovaných pri ambulantných kontrolách pacientov (corneometria – hodnotenie hydratácie a premastenia kože).

^{*}prípravky sa pridávali k štandardnej liečbe po predošlom vysvetlení charakteru prípravkov a po súhlase pacienta. Nevytvárali sme neliečené resp. placebom liečené skupiny. Indikácia aj kontroly počas podávania prípravkov boli pod dohľadom lekárov zaoberajúcich sa liečbou atopickej dermatitídy. Prípravky sa pacientom vydávali zdarma a dobrovoľne.

^{**}liečebný efekt sa vyhodnocoval na podklade klinického vyšetrenia lekárom, fotodokumentácie (ak pacient súhlasil) a laboratórnych ukazovateľov, štandardne realizovaných pri ambulantných kontrolách pacientov (corneometria – hodnotenie hydratácie a premastenia kože). Pri hodnotení efektu sa u pacientov bral do úvahy aj vývoj hojenia (dynamika) z obdobia pred aplikáciou prípravkov. Na hodnotenie sa používal skórovací systém SCORAD a jeho patientska modifikácia PO-SCORAD.

Súhrn:

Prípravky sa javia ako bezpečné a zdravotne nezávadné. Počas používania neboli zistené žiadne nežiaduce účinky, komplikácie či nežiaduce lokálne reakcie až na 3 prípady subjektívneho pocitu štipania alebo pálenia (kúpeľové prísady). Prípravky v kombinácii so štandardnou liečbou vykazujú priaznivý efekt pri hojení chronických kožných prejavov atopickej dermatitídy a to najmä potláčaním pocitu svrbenia, protizápalovým účinkom,

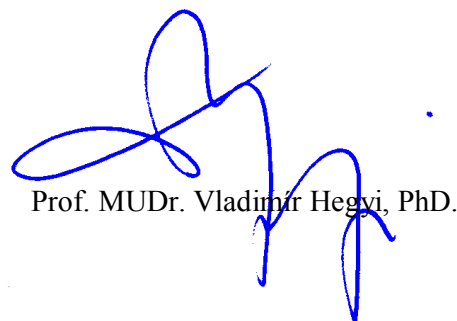
hydratáciou a premastením vysušenej kože, zmenšovaním plochy postihnutia chorobným procesom a zlepšovaním kvality života atopických pacientov.

U prípravkov je možné tiež predpokladať antibakteriálny efekt, ktorý by mohol prispievať k zabraňovaniu spustenia aktivácie imunitnej cesty vyvolávajúcej atopickú dermatitídu. Práca s prípravkami bola jednoduchá a aplikáciu bez problémov zvládli aj samotní pacienti.

Záver:

Prípravky odporúčame ako adjuvantnú liečbu pri liečbe chronickej zápalovej a imunitným systémom sprostredkovanej chorobe kože – atopickej dermatitídy (atopického ekzému). Prípravky tiež odporúčame ako adjuvantnú liečbu pri prevencii akútneho vzplanutia atopickej dermatitídy a zabezpečení nutnej hydratácie a premasťovania vysušenej, popraskanej a svrbíacej kože atopikov.

V Bratislave 08.12.2018



Prof. MUDr. Vladimír Hegyi, PhD.

Literatúra:

1. Dreno B, Araviiskaia E, Berardesca E, Gontijo G, Sanchez VM, Xiang LF, et al. Microbiome in healthy skin, update for dermatologists. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016 Dec;30(12):2038-47.
2. Bournazou I, Mackenzie KJ, Duffin R, Rossi AG, Gregory CD. Inhibition of eosinophil migration by lactoferrin. *Immunol Cell Biol* 2010 Feb;88(2):220-3.
3. Ganju P, Nagpal S, Mohammed MH, Nishal KP, Pandey R, Natarajan VT, et al. Microbial community profiling shows dysbiosis in the lesional skin of Vitiligo subjects. *Sci Rep* 2016 Jan 13;6:18761.
4. Williams HC. Is the prevalence of atopic eczema increasing? *Clin. Exp Dermatol*, 1992; 17: 385–391.
5. Shimazaki K, Kushida T. A preliminary approach to creating an overview of lactoferrin multi-functionality utilizing a text mining method. *Biometals* 2010 Jun;23(3):453-63.
6. Tong PL, West NP, Cox AJ, Gebiski VJ, Watts AM, Dodds A, et al. Oral supplementation with bovine whey-derived Ig-rich fraction and lactoferrin improves SCORAD and DLQI in atopic dermatitis. *J Dermatol Sci* 2017 Feb;85(2):143-6.
7. Hanifin JM, Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)* 1980; 92: 44–47.
8. Conneely OM. Antiinflammatory activities of lactoferrin. *J Am Coll Nutr.* 2001 Oct;20(5 Suppl):389S-395S.
9. Haversen L, Ohlsson BG, Hahn-Zoric M, Hanson LA, Mattsby-Baltzer I. Lactoferrin down-regulates the LPS-induced cytokine production in monocytic cells via NF-kappa B. *Cell Immunol* 2002 Dec;220(2):83-95.
10. Machnicki M, Zimecki M, Zagulski T. Lactoferrin regulates the release of tumour necrosis factor alpha and interleukin 6 in vivo. *Int J Exp Pathol* 1993 Oct;74(5):433-9.
11. Wakabayashi H, Oda H, Yamauchi K, Abe F. Lactoferrin for prevention of common viral infections. *J Infect Chemother.* 2014 Nov;20(11):666-71.
12. Andersen JH, Jenssen H, Gutteberg TJ. Lactoferrin and lactoferricin inhibit Herpes simplex 1 and 2 infection and exhibit synergy when combined with acyclovir. *Antiviral Res.* 2003 May;58(3):209-15.
13. Jenssen H, Sandvik K, Andersen JH, Hancock RE, Gutteberg TJ. Inhibition of HSV cell-to-cell spread by lactoferrin and lactoferricin. *Antiviral Res.* 2008 Sep;79(3):192-8.
14. Ellison RT, III, Giehl TJ, LaForce FM. Damage of the outer membrane of enteric gram-negative bacteria by lactoferrin and transferrin. *Infect Immun* 1988 Nov;56(11):2774-81.
15. Naik S, Bouladoux N, Wilhelm C, Molloy MJ, Salcedo R, Kastenmuller W, et al. Compartmentalized control of skin immunity by resident commensals. *Science* 2012;337(6098):1115–9.
16. Boguniewicz M. Biologic Therapy for Atopic Dermatitis: Moving Beyond the Practice Parameter and Guidelines. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017 Nov - Dec;5(6):1477-1487.