

Fakty i mity na temat miejscowych inhibitorów kalcyneuryny

Facts and myths about topical calcineurin inhibitors

prof. dr hab. n. med. Magdalena Czarnecka-Operacz, dr Anna Sadowska-Przytocka
Katedra i Klinika Dermatologii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Zygmunt Adamski

Streszczenie: Inhibitory kalcyneuryny należą do leków o udokumentowanym działaniu przeciwzapalnym i przeciwalergicznym. Zarówno pimekrolimus, jak i takrolimus w postaci preparatów do stosowania miejscowego są zarejestrowane do leczenia chorych na atopowe zapalenie skóry, jednak z powodzeniem stosowane są również w innych dermatozach zapalnych. Odznaczają się dużą skutecznością i zazwyczaj są dobrze tolerowane przez pacjentów.

Abstract: Calcineurin inhibitors are well known anti-inflammatory and anti-allergic medications. Both pimecrolimus and tacrolimus in topical formulations are approved for atopic dermatitis, but they are also successfully used in other inflammatory skin disorders. They are both effective and generally well tolerated.

Słowa kluczowe: inhibitory kalcyneuryny, działania niepożądane, bezpieczeństwo
Key words: calcineurin inhibitors, adverse effects, safety

Wprowadzenie

Preparaty o działaniu immunosupresyjnym od kilkudziesięciu lat są stosowane w leczeniu chorób o podłożu zapalnym oraz w transplantologii w celu uzyskania długotrwałej tolerancji przeszczepionego narządu. W lecznictwie dermatologicznym główną grupą leków o działaniu immunosupresyjnym i przeciwzapalnym są glikokortykosteroidy (GKS). Ich długotrwałe stosowanie może się jednak przyczynić do wystąpienia działań niepożądanych, takich jak atrofia skóry, teleangiektazje, rozstępny, trądzik posterydowy, zaburzenia metaboliczne. Znane jest również zjawisko tachyfilaksji i pogorszenia stanu dermatologicznego po odstawieniu preparatu [1].

Przełomowym momentem w historii miejscowej terapii chorób zapalnych skóry było wprowadzenie miejscowych inhibitorów kalcyneuryny: takrolimusu i pimekrolimusu. Są to pochodne makrolaktamowe o silnym działaniu przeciwzapalnym. Związki te wyizolowano ze szczepów *Streptomyces tsukubaensis*

(takrolimus) i *Streptomyces hygroscopicus* (pimekrolimus) [2]. Pierwotnie uważano je za leki o potencjalnym działaniu przeciwgrzybiczym. Od ponad 10 lat preparaty takrolimusu i pimekrolimusu są zarejestrowane w Polsce. Omawiane leki, ze względu na udowodniony wpływ na układ immunologiczny, stosowane są w miejscowej terapii w wielu chorobach zapalnych skóry, a zwłaszcza w atopowym zapaleniu skóry (AZS), łuszczycy oraz łojotokowym zapaleniu skóry. Okazały się one szczególnie skuteczne i bezpieczne w leczeniu zmian skórnych umiejscowionych w obrębie twarzy i szyi [3], czyli w okolicach szczególnie narażonych na rozwój niepożądanych objawów posterydowych. Takrolimus w postaci ogólnej znalazł zastosowanie w profilaktyce odrzucania przeszczepów. Część pimekrolimusu została opracowana w celu wykorzystania leku do terapii miejscowej. Dostępność biologiczna pimekrolimusu przy zastosowaniu miejscowym jest minimalna i u większości osób stężenie leku w osoczu jest bardzo niskie.

S. aureus [8]. **Zatem należy uznać miejscowe stosowanie preparatu pimekrolimusu za nowe podejście terapeutyczne u chorych na AZS, u których jakże często rejestrujemy kolonizację skóry przez *S. aureus* i poważne tego skutki. Wydaje się, że zbyt mało uwagi poświęcono dotychczas temu aspektowi działania leku, koncentrując się zazwyczaj na jego pozycji we wczesnej interwencji oraz w leczeniu relatywnie łagodnych postaci AZS.**

Pimekrolimus w postaci kremu 1% jest przeznaczony dla pacjentów od 2. r.ż. z łagodnym lub umiarkowanym AZS, natomiast takrolimus zalecany jest osobom z rozpoznaniem AZS o umiarkowanym i ciężkim przebiegu. Jest dostępny w postaci maści 0,03% i 0,1%. Preparat 0,03% został dopuszczony do leczenia od 2. r.ż., maść 0,01% jest zalecana osobom dorosłym i dzieciom powyżej 16. r.ż. Miejscowe inhibitory kalcyneuryny w wielu krajach są dopuszczone do stosowania już od 3. miesiąca życia. **Wyniki pięcioletniego badania, opublikowane w 2012 r. przez Luger i wsp., wskazują na dużą skuteczność i bezpieczeństwo stosowania pimekrolimusu u niemowląt w wieku już od 3 do 12 miesięcy, w porównaniu z miejscowymi glikokortykosteroidami, w terapii atopowego zapalenia skóry [9].** Jest to niezwykle istotne badanie, które potwierdziło znane już wcześniej obserwacje, gdyż daje merytoryczne podstawy do skutecznego i bezpiecznego stosowania leku u młodszych dzieci. Oczywiście, decydując się na wdrożenie takiej terapii poza wiekiem rejestracyjnym dla pimekrolimusu w Polsce, jesteśmy zobowiązani do przedstawienia pełnej informacji rodzicom i uzyskania ich zgody.

Zastosowanie miejscowych inhibitorów kalcyneuryny

Skuteczność miejscowych inhibitorów kalcyneuryny w leczeniu AZS jest powszechnie znana i potwierdzona licznymi badaniami. Preparaty te mogą być stosowane u pacjentów zamiast średniej mocy GKS. Efekty leczenia zmian skórnych w przebiegu AZS skłoniły lekarzy do podjęcia prób zastosowania tych leków w innych jednostkach dermatologicznych o zapalnym tle powstawania objawów.

W wielu badaniach wykazano obecność subklinicznego stanu zapalnego, zaburzeń budowy i funkcji bariery skórnej w obrębie skóry nieobjętej procesem zapalnym – skóry pozornie niezmięnionej. Zgodnie z najnowszymi doniesieniami dotyczącymi miejscowej terapii AZS znane jest pojęcie terapii proaktywnej polegającej na stosowaniu leku dwa razy dziennie przez kilkanaście miesięcy w miejscach wcześniej

Tabela 1. Zastosowanie inhibitorów kalcyneuryny na podstawie danych literaturowych.

Kontaktowe zapalenie skóry	[10, 11]
Łuszczyca	[12, 13]
Łojotokowe zapalenie skóry	[14, 15]
Liszaj płaski	[16]
Liszaj twardzinowy	[17, 18]
Bielactwo	[19]
Twardzina ograniczona	[20]
Toczeń rumieniowaty	[21]
Trądzik różowaty	[22]

objętych procesem chorobowym. Skuteczność terapii proaktywnej potwierdzono w licznych badaniach, wykazały one zdecydowanie lepsze kontrolowanie zmian skórnych, ograniczenie kosztów leczenia oraz poprawę jakości życia pacjentów [23].

Działania niepożądane

Przewlekły i nawrotowy przebieg wielu schorzeń dermatologicznych wymaga stosowania preparatów przeciwwzapalnych. Dlatego tak istotne jest określenie profilu bezpieczeństwa stosowanych leków. W przypadku miejscowych inhibitorów kalcyneuryny jednym z najczęściej obserwowanych działań niepożądanych jest podrażnienie skóry oraz uczucie pieczenia po aplikacji. Jest to prawdopodobnie związane z miejscowym wydzielaniem substancji P i peptydu genu zależnego od kalcytoniny z aferentnych włókien nerwowych i związaną z tym degranulacją mastocytów. Przy dłuższym leczeniu dochodzi do wyczerpania zapasów neuropeptydów w zakończeniach nerwowych. Stąd też wspomniane działania utrzymują się przez mniej więcej tydzień. Dodatkowo, bezpośrednie działanie na komórki tuczne prowadzi do hamowania ich degranulacji zależnej od IgE, co również prowadzi do zmniejszenia świądu [24]. Opublikowane badania wykazały, że częstość uczucia pieczenia skóry wśród stosujących pimekrolimus 1% w kremie nie różniła się istotnie od częstości występowania tego objawu u osób stosujących tylko podłoże, natomiast w przypadku stosowania takrolimusu pacjenci częściej podawali występowanie uczucia pieczenia niż osoby stosujące tylko podłoże [25, 26]. Dotychczas nie stwierdzono powodowania przez inhibitory kalcyneuryny atrofii skóry lub spadku produkcji kolagenu, co może zachodzić podczas przewlekłego leczenia GKS [27]. Przeprowadzono kilka badań porównujących pimekrolimus i takrolimus pod wzglę-

dem skuteczności i bezpieczeństwa. W swoim badaniu Kempers i wsp. wykazali, że miejscowe reakcje o charakterze rumienia/podrażnienia oraz uczucie świądu w miejscu aplikacji występowały zdecydowanie rzadziej po pimekrolimusic niż po takrolimusic. Skuteczność obu preparatów była podobna [28]. Większą skuteczność takrolimusic w terapii AZS wykazali natomiast Paller i wsp. Jednak w odniesieniu do występowania miejscowych reakcji niepożądanych typu świąd/pieczenie w pierwszych dniach terapii lepszy okazał się pimekrolimus. Nie obserwowano istotnych różnic w nasileniu tych objawów w późniejszym okresie leczenia [29]. Badanie przeprowadzone przez Fleischer i wsp. wykazało większą skuteczność takrolimusic niż pimekrolimusic bez istotnych różnic w częstości występowania działań niepożądanych. Podobne wyniki badań podawali Kirsner i wsp. w 2010 r. [30, 31].

W 2005 r. amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) wydała komunikat, że wobec zgłaszania pojedynczych przypadków nowotworów u chorych stosujących takrolimus i pimekrolimus, w informacji o tych lekach powinno zostać umieszczone specjalne ostrzeżenie o tym jako możliwym działaniu niepożądanym. W odpowiedzi na komunikat FDA Europejska Agencja Leków (EMA, *European Medicines Agency*) zleciła analizę bezpieczeństwa miejscowego stosowania inhibitorów kalcyneuryny. Na podstawie badań stwierdzono, że takrolimus i pimekrolimus są bezpiecznymi lekami miejscowymi, i nie potwierdzono związku przyczynowego między ich stosowaniem a występowaniem chorób nowotworowych. Należy zwrócić uwagę, że doniesienie FDA oparto na wynikach badań na zwierzętach, w których stosowano 30–50-krotnie większe stężenia leku niż stosowane u ludzi, oraz na badaniach oceniających działanie leków podawanych ogólnie osobom po przeszczepieniu narządów [32]. W swojej pracy Arellano i wsp. przedstawili wyniki badań oceniających częstość występowania chłoniaków u chorych na AZS stosujących miejscowe inhibitory kalcyneuryny. Nie stwierdzono wpływu tych preparatów na rozwój *lymphoma* [33]. Inne badania nie potwierdziły zwiększonej częstości występowania infekcji skórnych ani zaburzenia odporności poszczepiennej [34].

W 2012 r. ukazały się wyniki metaanalizy przeprowadzonej przez Yin i wsp. Wykazała ona, że takrolimus w maści 0,1% u osób dorosłych powodował więcej działań niepożądanych, takich jak: pojawienie się rumienia, świądu, bólu, nadkażeń skóry i zmian o typie trądziku, niż pimekrolimus 1% w postaci kremu [35]. W przypadku osób po przeszczepieniach istotnym czynnikiem ryzyka rozwoju raków skóry oprócz syste-

mowej immunosupresji jest ekspozycja na promieniowanie UV. Dlatego istotne jest odróżnienie raka skóry indukowanego przez promieniowanie UV od nowotworu indukowanego przez immunosupresanty. Dotychczas nie udało się jednoznacznie potwierdzić, że miejscowe inhibitory kalcyneuryny mają związek z kancerogenezą. Wyniki badania Perotti i wsp., opublikowane w 2012 r., wykazały, że hamowanie NFATc2 przez cyklosporynę A ma wpływ na nasilenie apoptozy komórek czerniaka, co również nie potwierdza teorii FDA [36].

Miejscowe inhibitory kalcyneuryny odznaczają się dużą skutecznością terapeutyczną nie tylko w leczeniu AZS, ale również w terapii innych schorzeń dermatologicznych. Mechanizm działania preparatów różni się jednak w zależności do komórek docelowego ich wpływu, z czego wynikają nieco inne wskazania do stosowania (nasilenie procesu zapalnego skóry) oraz potencjalne indukowanie działań niepożądanych. Na podstawie dostępnych analiz można obecnie stwierdzić, że pimekrolimus w postaci kremu 1% jest lepiej tolerowany niż preparaty takrolimusic, przy podobnej skuteczności. W odniesieniu do bezpieczeństwa aktualnie dostępne dane nie budzą niepokoju, zwłaszcza w odniesieniu do miejscowego preparatu pimekrolimusic. Jednak dokładne analizy dotyczące pimekrolimusic oraz obu stężeń miejscowych preparatów takrolimusic (0,03% oraz 0,1%) dadzą nam pełną wiedzę w tym zakresie, dlatego oczekujemy ich z wielkim zainteresowaniem.

Piśmiennictwo:

1. Drake L.A., Dinehart S.M., Farmer E.R. et al.: *Guidelines for care for the use of topical glucocorticoids*. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1996, 35: 615-619.
2. Kino T., Hatanaka H., Hashimoto M. et al.: *FK-506, a novel immunosuppressant isolated from a Streptomyces*. II. *Immunosuppressive effect of FK-506 in vitro*. *J. Antibiot.* 1987, 40: 1256-1265.
3. Silny W., Czarnecka-Operacz M.: *Skuteczność i bezpieczeństwo miejscowych inhibitorów kalcyneuryny w leczeniu atopowego zapalenia skóry*. *Przegl. Dermatol.* 2009, 96: 99-103.
4. Bochen D., Rudin M., Sauter A.: *Calcineurin inhibitors FK506 and SDZ ASM 981 alleviate the outcome of focal cerebral ischemic/reperfusion injury*. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1999, 288: 653-659.
5. Kempers S., Boguniewicz M., Carter E. et al.: *A randomized investigator-blinded study comparing pimecrolimus cream 1% with tacrolimus ointment 0,03% in the treatment of pediatric patients with moderate atopic dermatitis*. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2004, 51: 515-525.

6. Spergel J.M.: Immunology and treatment of atopic dermatitis. *Am. J. Clin. Dermatol.* 2008, 9: 233-244.
7. Nowicki R. et al.: Pimecrolimus w atopowym zapaleniu skóry. *Terapia* 2012, 12: 17-19.
8. Buchau A.S., Schaubert J., Hultsch T., Stuetz A., Gallo R.L.: Pimecrolimus enhances TLR2/6 – induced expression of antimicrobial peptides in keratinocytes. *J. Invest. Dermatol.* 2008, 128: 2646-2654.
9. Luger T., Nieto A.: Pimecrolimus cream 1% in infants with mild-to moderate atopic dermatitis: efficacy and safety results from a 5-year randomized study. *EADV 2012, PRA12-0252.*
10. Schurmeyer-Horst F., Luger T.A., Bohm M.: Long-term efficacy of occlusive therapy with topical pimecrolimus in severe dyshidrosiform hand and foot eczema. *Dermatology* 2007, 214(1): 99-100.
11. Schliemann S., Kelterer D., Bauer A. et al.: Tacrolimus ointment in the treatment of occupationally induced chronic hand dermatitis. *Contact Dermatitis* 2008, 58: 299-306.
12. Canpolat F., Cemil B.C., Tatlican S. et al.: Pimecrolimus 1% cream is effective in the treatment of psoriasis in an infant. *Eur. J. Dermatol.* 2009, 19: 168-169.
13. Freeman A.K., Linowski G.J., Brady C. et al.: Tacrolimus ointment for the treatment of psoriasis on the face and intertriginous areas. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2003, 48: 564-568.
14. Ang-Tiu C.U., Meghrajani C.F., Maano C.C.: Pimecrolimus 1% cream for the treatment of seborrheic dermatitis: a systematic review of randomized controlled trials. *Expert Rev. Clin. Pharmacol.* 2012, 5: 91-97.
15. Braza T.J., DiCarlo J.B., Soon S.L. et al.: Tacrolimus 0.1% ointment for seborrhoeic dermatitis: an open-label pilot study. *Br. J. Dermatol.* 2003, 148: 1242-1244.
16. Samyia M., Lin A.N.: Efficacy of topical calcineurin inhibitors in lichen planus. *J. Cutan. Med. Surg.* 2012, 16: 221-229.
17. Kim C.Y., Kim J.G., Oh C.W.: Treatment of oral lichen sclerosus with 1% pimecrolimus cream. *Ann. Dermatol.* 2010, 22: 326-329.
18. Sotiriou E., Apalla Z., Patsatsi A. et al.: Topical tacrolimus for recalcitrant vulvar lichen sclerosus. *Eur. J. Dermatol.* 2009, 19: 515-516.
19. Wong R., Lin A.N.: Efficacy of topical calcineurin inhibitors in vitiligo. *Int. J. Dermatol.* 2013, 52(4): 491-6.
20. Vilela F.A., Carneiro S., Ramos-e-Silva M.: Treatment of morphea or localized scleroderma: review of the literature. *J. Drugs Dermatol.* 2010, 9: 1213-1219.
21. Khondker L., Wahab M.A., Khan S.I.: Efficacy of topical application of Pimecrolimus cream in the treatment of discoid lupus erythematosus. *Mymensingh. Med. J.* 2012, 21: 259-264.
22. Kim M.B., Kim G.W., Park H.J. et al.: Pimecrolimus 1% cream for the treatment of rosacea. *J. Dermatol.* 2011, 38: 1135-1139.
23. Czarnecka-Operacz M., Jenerowicz D.: Topical calcineurin inhibitors in the treatment of atopic dermatitis: an update on safety issues. *J. Dtsch. Dermatol. Ges.* 2012, 10: 167-172.
24. Ständer S., Luger T.A.: Antipruritische Wirkung von Pimecrolimus und Tacrolimus. *Autarzt.* 2003, 54: 413-417.
25. Ho V.C., Gupta A., Kaufmann R. et al.: Safety and efficacy of nonsteroid pimecrolimus cream 1% in the treatment of atopic dermatitis in infants. *J. Pediatr.* 2003, 142: 155-162.
26. Luger T., Van Leent E.J., Graeber M. et al.: SDZ ASM 981: an emerging safe and effective treatment for atopic dermatitis. *Br. J. Dermatol.* 2001, 144: 788-794.
27. Queille-Roussel C., Paul C., Duteil L. et al.: The new topical ascomycin derivative SDZ ASM 981 does not induce skin atrophy when applied to normal skin for 4 weeks: a randomized, double-blind controlled study. *Br. J. Dermatol.* 2001, 144: 507-513.
28. Kempers S., Boguniewicz M., Carter E. et al.: A randomized investigator-blinded study comparing pimecrolimus cream 1% with tacrolimus ointment 0.03% in the treatment of pediatric patients with moderate atopic dermatitis. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2004, 51: 515-525.
29. Paller A.S., Lebwohl M., Fleischer A.B. Jr. et al.: Tacrolimus ointment is more effective than pimecrolimus cream with a similar safety profile in the treatment of atopic dermatitis: results from 3 randomized, comparative studies. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2005, 52: 810-822.
30. Fleischer A.B. Jr., Abramovits W., Breneman D. et al.: Tacrolimus ointment is more effective than pimecrolimus cream in adult patients with moderate to very severe atopic dermatitis. *J. Dermatolog. Treat.* 2007, 18: 151-157.
31. Kirsner R.S., Heffernan M.P., Antaya R.: Safety and efficacy of tacrolimus ointment versus pimecrolimus cream in the treatment of patients with atopic dermatitis previously treated with corticosteroids. *Acta Derm. Venereol.* 2010, 90: 58-64.
32. Naylor M., Elmets C., Jaracz E. et al.: Non melanoma skin cancer in patients with atopic dermatitis treated with topical tacrolimus. *J. Dermatol. Treat.* 2005, 16: 149-153.
33. Arellano F.M., Wentworth C.E., Arana A. et al.: Risk of lymphoma following exposure to calcineurin inhibitors and topical steroids in patients with atopic dermatitis. *J. Invest. Dermatol.* 2007, 127: 808-816.
34. Papp K.A., Breuer K., Meurer M. et al.: Long-term treatment of atopic dermatitis with pimecrolimus cream 1% in infants does not interfere with the development of protective antibodies after vaccination. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2005, 52: 247-253.
35. Yin Z.Q., Zhang W.M., Song G.X. et al.: Meta-analysis on the comparison between two topical calcineurin inhibitors in atopic dermatitis. *J. Dermatol.* 2012; 39: 520-526.
36. Perotti V., Baldassari P., Bersani I. et al.: NFATc2 is a potential therapeutic target in human melanoma. *J. Invest. Dermatol.* 2012, 132: 2652-2660.

Wkład pracy autorów/Authors contributions:
według kolejności

Adres do korespondencji:

**prof. dr hab. Magdalena Czarnecka-Operacz,
dr Anna Sadowska-Przytocka**

Katedra i Klinika Dermatologii, Uniwersytet Medyczny
im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

60-355 Poznań, ul. Przybyszewskiego 49

e-mail: mczarnec@ump.edu.pl; czarneckam@op.pl