

# Alitretynoina w leczeniu przewlekłego wyprysku kontaktowego – mechanizm działania

## Alitretinoin in treatment of chronic hand eczema – mechanism of action

Maria Matejko<sup>1</sup>, Beata Kręcisz<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Klinika Dermatologii Wojewódzkiego Szpitala Zespołowego w Kielcach

<sup>2</sup>Wydział Lekarski i Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Jana Kochanowskiego w Kielcach

Przeł Derm 2016, 103, 405–408

DOI: 10.5114/dr.2016.62893

### SŁOWA KLUCZOWE:

kontaktowe zapalenie skóry, wyprysk rąk oporny na leczenie, kwas 9-*cis*-retinowy, alitretynoina.

### KEY WORDS:

contact dermatitis, hand eczema refractory to treatment, 9-*cis*-retinoic acid, alitretinoin.

### ADRES DO KORESPONDENCJI:

lek. Maria Matejko  
Klinika Dermatologii  
Wojewódzki Szpital Zespołowy  
ul. Radiowa 7  
25-316 Kielce  
tel.: +48 602 588 678  
e-mail: maria@matejko.com

### STRESZCZENIE

Przewlekły wyprysk kontaktowy rąk to powszechne schorzenie, które wywiera negatywny wpływ na funkcjonowanie i psychikę chorego. Stosowanie dostępnych, tradycyjnych metod leczniczych, takich jak miejscowe glikokortykosteroidy, inhibitory kalcyneuryny, fototerapia, leki immunosupresyjne, jest często niesatysfakcjonujące ze względu na brak zadowalającego rezultatu lub skutki uboczne. Alitretynoina (kwas 9-*cis*-retinowy) to aktywna substancja z grupy retinoidów zarejestrowana do ogólnoustrojowej terapii przewlekłego wyprysku kontaktowego rąk opornego na leczenie miejscowe. Jest agonistą zarówno receptorów RAR (receptory kwasu retinowego), jak i RXR (receptory X retinoidów) oraz pełni funkcję przeciwzapalną i immunomodulującą, ingerując w reakcję zapalną na różnych jej odcinkach. Dobra tolerancja leku oraz potwierdzona w badaniach klinicznych skuteczność terapeutyczna wskazują, że alitretynoina może być korzystną alternatywą leczniczą dla pacjentów z przewlekłym wypryskiem rąk opornym na inne formy terapii.

### ABSTRACT

Hand eczema is a common skin disorder with significant functional and economic impacts. Conventional therapy options, such as topical corticosteroids, calcineurin inhibitors, phototherapy and systemic immunosuppressants, often give unsatisfactory results, due to lack of efficacy or predominant adverse effects. Alitretinoin (9-*cis*-retinoic acid) is an active substance from the group of retinoids and is licensed as a systemic drug for chronic and severe hand eczema refractory to topical treatment. It binds with high affinity to both retinoic acid receptor (RAR) and retinoid X receptor (RXR) receptors and presents anti-inflammatory and immunomodulatory activity. Due to its good tolerance and high efficacy, demonstrated in several large clinical studies, alitretinoin may be an option for patients with severe chronic hand eczema refractory to other treatment.

## WPROWADZENIE

Wyprysk kontaktowy rąk jest schorzeniem pojawiającym się u dużego odsetka populacji. Częstość jego występowania na świecie według różnych źródeł mieści się w granicach między 5% a 10%. Wyprysk dotyczy częściej kobiet [1]. Ostre zmiany u około 5-7% pacjentów przechodzą w formę przewlekłą, trwającą ponad 6 miesięcy, wyjątkowo oporną na leczenie [2]. W badaniach wykazano częsty wpływ warunków środowiska pracy na rozwój tej dermatozy. Według niektórych źródeł ponad 50% przypadków jest następnie kwalifikowanych jako zależne od czynników występujących w miejscu pracy [3]. Najbardziej narażeni są pracownicy zatrudnieni na stanowiskach, na których zwiększona jest ekspozycja na tzw. mokre środowisko pracy (ang. *wet work* – woda, detergenty, środki chemiczne lub praca w rękawicach okluzyjnych) [4]. Wyprysk przewlekły rąk może przyjmować wiele form: zmiany rumieniowe, rumieniowo-złuszczające, nadmierne wysuszenie, rogowacenie ze złuszczeniem i towarzyszącymi rozpadlinami. Zmianom towarzyszy zazwyczaj różnie nasilony świąd [5]. Rozpoznanie kliniczne nie następuje zwykle wielu trudności, jednak leczenie staje się niejednokrotnie długotrwałe, a zmiany skórne mimo terapii mają tendencję do nawrotowego przebiegu. Podstawą postępowania jest próba eliminacji przypuszczalnego czynnika wywołującego oraz ochrona skóry przez noszenie odpowiednich rękawic ochronnych. W działaniach profilaktycznych podkreśla się również rolę emolientów i środków barierowych [6, 7], natomiast lekami pierwszego rzutu w terapii są niezmiennie zewnętrzne glikokortykosteroidy, najczęściej II i III grupy. Dzięki nim uzyskuje się szybką poprawę stanu skóry i zmniejszenie subiektywnych dolegliwości, jednak ze względu na działania niepożądane, np. atrofię skóry, nie powinny być one stosowane przewlekłe [8-10]. Często dobre rezultaty daje terapia miejscowymi inhibitorami kalcyneuryny, jest to jednak tzw. terapia *off-label*. W leczeniu wyprysku rąk sprawdza się również fototerapia (*local* PUVA, UVB, UVA) [11, 12]. Gdy terapia miejscowa wydaje się niewystarczająca, kolejną opcją leczniczą jest włączenie systemowych preparatów glikokortykosteroidowych. W piśmiennictwie relacjonowane są także próby leczenia azatiopryną, cyklosporyną, mykofenolanem mofetylu czy acytretyną [13-16]. W każdym przypadku warto jednak indywidualnie rozważyć rachunek zysków i strat wynikających ze skutków ubocznych danej terapii ogólnej. Skuteczność terapeutyczna wymienionych metod jest często niesatysfakcjonująca i dlatego wciąż poszukiwane są nowe formy leczenia, pozwalające zminimalizować częstość występowania nawrotów i jednocześnie dobrze tolerowane przez pacjentów. Pewne nadzieje

wiąże się z wprowadzonym na rynek w 2008 roku preparatem alitretynoiny (nazwa handlowa Toctino®). Toctino jest obecnie zarejestrowany do stosowania w 24 krajach, w tym w Polsce.

## ALITRETYNOINA – MECHANIZM DZIAŁANIA

Alitretynoina, inaczej kwas 9-*cis*-retinowy, jest substancją z grupy retinoidów, czyli pochodnych witaminy A [7]. Retinoidy łączą się z dwoma klasami receptorów jądrowych: receptorami kwasu retinowego (ang. *retinoid acid receptor* – RAR) i receptorami X retinoidów (ang. *retinoid X receptors* – RXR), z których każdy występuje w różnych izoformach ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ). Główną rolą RAR jest regulacja podziału i różnicowania komórki, podczas gdy RXR odpowiada za kontrolowanie apoptozy [2, 17]. Alitretynoina wykazuje powinowactwo do obu receptorów jądrowych, jednak wykazano jej wyższe powinowactwo do RAR i w związku z tym bierze ona prawdopodobnie udział w regulacji apoptozy i hamowaniu proliferacji komórek [2].

Alitretynoina swoimi punktami uchwytu celuje w wiele poszczególnych mechanizmów wyprysku kontaktowego. Wpływa na proces różnicowania monocytu w komórkę dendrytyczną. Może także zmienić właściwości komórek dendrytycznych, takie jak: fenotyp, morfologia oraz możliwości proliferacyjne [18]. Ponadto hamuje ekspresję chemokiny w komórkach skóry. Chemokiny są niskocząsteczkowymi białkami należącymi do grupy cytokin, odgrywającymi dużą rolę w procesie migracji leukocytów. Są niezbędne w adhezji leukocytów do endotelium, a także w ich transmigracji z naczyń krwionośnych do kieszonki okołonaczyniowej i w konsekwencji do przestrzeni pod- lub śródskórnej. Alitretynoina, hamując ekspresję chemokiny, powoduje wygaszenie sygnału potrzebnego limfocytom do procesu migracji, co zmniejsza liczbę limfocytów w skórze, ograniczając tym samym proces zapalny [7]. Oddziałuje też hamująco na prezentację haptenu przez komórki dendrytyczne poprzez zmniejszenie aktywacji cząsteczek kostymulujących znajdujących się na komórkach dendrytycznych, a tym samym uniemożliwia pełną aktywację limfocytów. Efekt ten zależy od dawki leku [7].

Wyniki badań *in vitro* potwierdziły wpływ kwasu 9-*cis*-retinowego na preferencyjny rozwój limfocytów Th2 z nasyconych limfocytów T0, przy zmniejszeniu liczby komórek Th1. Mechanizm ten zakłada skuteczność alitretynoiny w leczeniu chorób autoimmunologicznych, w których główną rolę odgrywają limfocyty Th1. Dodatkowo preferencja linii Th2 może być w przyszłości wykorzystywana do ochrony przed zewnętrznymi patogenami [19-21]. Alitretynoina działa na linii niedojrzałych komó-

rek (blasty) poprzez zmniejszenie ich procentowego udziału we krwi obwodowej. Zmniejsza też istotnie ilość całkowitego IgE we krwi, nie powodując jednocześnie odchylenia w liczbie wszystkich dojrzałych limfocytów B [22]. Podczas terapii alitretynołą dochodzi do wyraźnej redukcji stężenia IL-17. Ponadto zmniejsza się liczba limfocytów CD4+ i Treg we krwi obwodowej, a wzrasta ich stężenie w obrębie skóry dotkniętej procesem zapalnym [22]. Przeciwwzpalny efekt alitretynoiny potęgowany jest również przez hamowanie wydzielania tlenu azotu oraz m.in. TNF- $\alpha$  i IL-1 $\beta$  [23, 24].

### **BADANIA KLINICZNE DOTYCZĄCE SKUTECZNOŚCI ALITRETYNOINY**

Pierwsze wyniki badania nad alitretynołą zostały opublikowane przez Bollaga i Otta w 1999 roku. Grupa badana składająca się z 38 pacjentów była leczona alitretynołą w dawce 20–40 mg przez 1–5 miesięcy. Skuteczność terapii sięgała 89% [25]. Kolejne dwa duże badania randomizowane z zastosowaniem podwójnie ślepej próby przeprowadzili Ruzicka i wsp. – pierwsze w grupie 319 pacjentów z równie obiecującymi wynikami [26] i następne nazwane akronimem BACH (ang. *Benefit of Alitretinoin in Chronic Hand Dermatitis*), z udziałem 1032 pacjentów ze 111 klinik w Europie i Kanadzie [27]. Pacjenci otrzymywali lek w dawce 30 mg/dobę, 10 mg/dobę lub placebo przez okres do 24 tygodni. Skuteczność terapii oceniano na podstawie skal: PGA (ang. *Physician's Global Assessment*) PaGA (ang. *Patient's Global Assessment*) i mTLSS (ang. *modified Total Lesion Symptom Score*). Stwierdzono całkowite lub prawie całkowite ustąpienie zmian u 48% leczonych największą dawką (30 mg/dobę) w porównaniu z 28% pacjentów leczonych dawką 10 mg/dobę i 17% pacjentów z grupy otrzymujących placebo [27]. W 2009 roku przeprowadzono dodatkowe badanie oceniające skuteczność powtórnego włączenia terapii alitretynołą u osób z nawracającym wypryskiem rąk i uzyskano obiecujące wyniki [28]. Wykazano również skuteczność leku w leczeniu odmian chłoniaków T-komórkowych skóry [29, 30] oraz ziarniniaka ropotwórczego [31].

### **WSKAZANIA TERAPEUTYCZNE, INTERAKCJE I OBJAWY NIEPOŻĄDANE**

Kwas 9-*cis*-retinowy jest zarejestrowany do doustnego leczenia przewlekłego wyprysku rąk opornego na terapię miejscową [6]. W formie żelu stosuje się go do leczenia miejscowego mięsaka Kaposiego u pacjentów chorych na AIDS (0,1% alitretynoina, nazwa handlowa Panretin®) [32]. Doustna alitretyno-

ina w formie tabletek jest obecnie dostępna w dwóch dawkach: 30 mg i 10 mg, które należy przyjmować razem z posiłkiem, najlepiej rano. Łączny czas trwania terapii wynosi 12–24 tygodni, możliwe jest jej przedłużenie w przypadku niepełnego ustąpienia zmian [7]. Zaleca się rozpoczęcie terapii od dawki 30 mg, a następnie stopniową redukcję dawki w zależności od poprawy klinicznej lub w przypadku występowania reakcji niepożądanych [33]. Czas półtrwania leku to 2–10 godzin [7]. Alitretynoina jest metabolizowana przez cytochrom P450 3A4 (CYP 3A4). Z tego względu może wchodzić w interakcję z ketokonazolem (ketokonazol jako inhibitor cytochromu CYP 3A4 zwiększa maksymalne stężenie alitretynoiny we krwi oraz nasila jej wchłanianie) oraz z simwastatyną (alitretynoina wpływa na metabolizm simwastatyny, prowadząc do zmniejszenia jej stężenia w organizmie) [7]. Możliwy jest wzrost ciśnienia śródczaszkowego przy łączeniu retinoidów z lekami z grupy tetracyklin [34]. Ze względu na wpływ alitretynoiny na proliferację komórek działa ona potencjalnie teratogennie i dlatego, jak każdy retinoid, jest bezwzględnie przeciwwskazana w ciąży i w okresie karmienia. Zaleca się stosowanie skutecznej antykoncepcji i przeprowadzanie testów ciążowych o odpowiedniej czułości przed leczeniem, w trakcie terapii i miesiąc po zakończeniu leczenia [7, 25]. Przed rozpoczęciem terapii, a także w jej trakcie ważne jest monitorowanie stężenia cholesterolu, transaminaz, hormonu tyreotropowego (TSH) oraz morfologii krwi. W razie wystąpienia odchyień w jednym z wyżej wymienionych parametrów należy przemyśleć konieczność kontynuowania terapii [34]. Stężenia cholesterolu i transaminaz mogą się zwiększyć w trakcie leczenia, a stężenie TSH może się zmniejszyć, jednak większość odchyień powraca do wartości sprzed leczenia po około 4 tygodniach od zakończenia terapii [7]. Subiektywne działania niepożądane zgłaszane przez pacjentów to najczęściej bóle głowy o charakterze ucisku, pojawiające się na początku terapii i mające tendencję do samoistnego ustępowania. Dolegliwości w postaci suchości śluzówek, obecne podczas terapii innymi retinoidami, są raczej mało wyrażone i nie stanowią problemu.

### **WNIOSKI**

Ze względu na dużą skuteczność alitretynoiny w przewlekłym wyprysku rąk opornym na inne metody terapeutyczne oraz rzadko obserwowane reakcje niepożądane lek ten wydaje się dobrą alternatywą dla dotychczasowego leczenia.

### **Konflikt interesów**

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

## Piśmiennictwo

1. Smit H.A., Burdorf A., Coenraads P.J.: Prevalence of hand dermatitis in different occupations. *Int J Epidemiol* 1993, 22, 288-293.
2. Diepgen T.L., Agner T., Aberer W., Berth-Jones J., Cam-bazard F., Elsner P. i inni: Management of chronic hand eczema. *Contact Dermatitis* 2007, 57, 203-210.
3. Diepgen T.L., Andersen K.E., Brandao F.M., Bruze M., Bruynzeel D.P., Frosch P. i inni: Hand eczema classification: a cross-sectional, multicentre study of the aetiology and morphology of hand eczema. *Br J Dermatol* 2009, 160, 353-358.
4. Diepgen T.L.: Occupational skin-disease data in Europe. *Int Arch Occup Environ Health* 2003, 76, 331-338.
5. McFadden J.: Hand eczema. Springer, Berlin, 2001.
6. English J., Aldridge R., Gawkrödger D.J., Kownacki S., Statham B., White J.M.: Consensus statement on the management of chronic hand eczema. *Clin Exp Dermatol* 2009, 34, 761-769.
7. Bissonnette R., Diepgen T.L., Elsner P., English J., Graham-Brown R., Homey B. i inni: Redefining treatment options in chronic hand eczema (CHE). *Br J Dermatol* 2010, 24 (Suppl 3), 1-20.
8. Veien N.K., Larsen P.O., Thestrup-Pedersen K., Schou G.: Long-term, intermittent treatment of chronic hand eczema with mometasone furoate. *Br J Dermatol* 1999, 140, 882-886.
9. Tadicherla S., Ross K., Shenefelt P.D., Fenske N.A.: Topical corticosteroids in dermatology. *J Drugs Dermatol* 2009, 8, 1093-1105.
10. Feldman S.: Tachyphylaxis to topical corticosteroids: the more you use them, the less they work? *Clin Dermatol* 2006, 24, 229-230.
11. Sjövall P., Christensen O.B.: Local and systemic effect of UVB irradiation in patients with chronic hand eczema. *Acta Derm Venereol* 1987, 67, 538-541.
12. Polderman M.C.A., Govaert J.C.M., le Cessie S.L., Pavel S.: A double-blind placebo-controlled trial of UVA-1 in the treatment of dishydrotic eczema. *Clin Exp Dermatol* 2003, 28, 584-587.
13. Berth-Jones J., Takwale A., Tan E., Barclay G., Agarwal S., Ahmed I. i inni: Azathioprine in severe adult atopic dermatitis: a double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *Br J Dermatol* 2002, 147, 324-330.
14. Grunlund H., Erkkö P., Eriksson E., Reitamo S.: Comparison of cyclosporine and topical betamethasone-17,21-dipropionate in the treatment of severe chronic hand eczema. *Acta Derm Venereol* 1996, 76, 371-376.
15. Van Coevorden A.M., Coenraads P.J., Svensson A., Bavinck J.N., Diepgen T.L., Naldi L. i inni; European Dermato-Epidemiology Network (EDEN): Overview of studies of treatments for hand eczema-the EDEN hand eczema survey. *Br J Dermatol* 2004, 151, 446-451.
16. Warshaw E.M.: Therapeutic options for chronic hand dermatitis. *Dermatol Ther* 2004, 17, 240-250.
17. Germain P., Chambon P., Eichele G., Evans R.M., Lazar M.A., Leid M. i inni: International Union of Pharmacology. LX. Retinoic acid receptors. *Pharmacol Rev* 2006, 58, 712-725.
18. Zapata-Gonzalez F., Rueda F., Petriz J., Domingo P., Villarroja F., de Madariaga A. i inni: 9-cis-retinoic acid (9cRA), a retinoid X receptor (RXR) ligand, exerts immunosuppressive effects on dendritic cells by RXR-dependent activation: inhibition of peroxisome proliferator-activated receptor gamma blocks some of the 9cRA activities, and precludes them to mature phenotype development. *J Immunol* 2007, 178, 6130-6139.
19. Iwata M., Eshima Y., Kagechika H.: Retinoic acids exert direct effects on T cells to suppress Th1 development and enhance Th2 development via retinoic acid receptors. *Int Immunol* 2003, 8, 1017-1025.
20. Dawson H.D., Collins G., Pyle R., Key M., Weeraratna A., Deep-Dixit V. i inni: Direct and indirect effects of retinoic acid on human Th2 cytokine and chemokine expression by human T lymphocytes. *BMC Immunology* 2006, 7, 27.
21. Stephensen C.B., Rasooly R., Jiang X., Ceddia M.A., Weaver C.T., Chandraratna R.A. i inni: Vitamin A enhances in vitro Th2 development via retinoid X receptor pathway. *J Immunol* 2002, 168, 4495-4503.
22. Schindler M., Drozdenko G., Köhl A., Worm M.: Immunomodulation in patients with chronic hand eczema treated with oral alitretinoin. *Int Arch Allergy Immunol* 2014, 165, 18-26.
23. Xu J., Drew P.D.: 9-cis-retinoic acid suppresses inflammatory responses of microglia and astrocytes. *J Neuroimmunol* 2006, 171, 135-144.
24. Cheng C., Michaels J., Scheinfeld N.: Alitretinoin: a comprehensive review. *Expert Opin Invest Drugs* 2008, 17, 437-443.
25. Bollag W., Ott F.: Successful treatment of chronic hand eczema with oral 9-cis-retinoic acid. *Dermatology* 1999, 199, 308-312.
26. Ruzicka T., Larsen F.G., Galewicz D., Horváth A., Coenraads P.J., Thestrup-Pedersen K. i inni: Oral alitretinoin (9-cis-retinoic acid) therapy for chronic hand dermatitis in patients refractory to standard therapy: results of randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Arch Dermatol* 2004, 140, 1453-1459.
27. Ruzicka T., Lynde C.W., Jemec G.B., Diepgen T., Berth-Jones J., Coenraads P.J. i inni: Efficacy and safety of oral alitretinoin (9-cis-retinoic acid) in patients with severe chronic hand eczema refractory to topical corticosteroids: results of randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Br J Dermatol* 2008, 158, 808-817.
28. Bissonnette R., Worm M., Gerlach B., Guenther L., Cam-bazard F., Ruzicka T. i inni: Successful retreatment with alitretinoin in patients with relapsed chronic hand eczema. *Br J Dermatol* 2008, 162, 420-426.
29. Molin S., Ruzicka T.: Possible benefit of oral alitretinoin in T-lymphoproliferative diseases: a report of two patients with palmoplantar hyperkeratotic-rhagadiform skin changes and mycosis fungoides or Sezary syndrome. *Br J Dermatol* 2009, 161, 1420-1422.
30. Bassiri-Tehrani S., Ba B.A., Cohen D.E.: Treatment of cutaneous T-cell lymphoma with alitretinoin gel. *Int J Dermatol* 2002, 41, 104-106.
31. Maloney D.M., Schmidt J.D., Duvic M.: Alitretinoin gel to treat pyogenic granuloma. *J Am Acad Dermatol* 2002, 47, 969-970.
32. Contract Pharmaceuticals Limited Niagara 2009: Panretin (alitretinoin). <http://us.eisai.com/wps/wcm/connect/eisai/Home/resources/88602a804dfdb699a252a2c7586bf6dd/PanretinPI.pdf>
33. English J.: Alitretinoin (Toctino): new oral retinoid for chronic hand eczema. *Prescriber* 2009, 20, 29-32.
34. Molin S., Ruzicka T.: Alitretinoin die erste spezifisch zugelassene Therapie für das chronische Handekzem. *Hautarzt* 2008, 59, 703-709.

Otrzymano: 4 V 2016 r.

Zaakceptowano: 20 VII 2016 r.