

Czy przewlekłe podtrzymujące leczenie miejscowe takrolimusem jest nową opcją terapeutyczną atopowego zapalenia skóry?

Could maintenance topical tacrolimus treatment be regarded as a new therapeutic option in atopic dermatitis?

Joanna Narbutt, Marcin Zakrzewski, Aleksandra Lesiak

Klinika Dermatologii i Wenerologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi
Kierownik: prof. dr hab. med. Anna Sysa-Jędrzejowska

Przegl Dermatol 2009, 96, 235–239

STRESZCZENIE

SŁOWA KLUCZOWE:

atopowe zapalenie skóry,
takrolimus, leczenie
podtrzymujące.

KEY WORDS:

atopic dermatitis, tacrolimus,
maintenance treatment.

Atopowe zapalenie skóry (AZS) jest przewlekłą zapalną dermatozą, u podłoża której leżą zaburzenia genetyczne i immunologiczne. W terapii AZS stosuje się emolienty, miejscowe leki przeciwzapalne, a w ciężkich przypadkach – foto(chemo)terapię lub leki ogólne o działaniu immunosupresyjnym. W ostatnim roku pojawiły się w piśmiennictwie prace dotyczące skuteczności podtrzymującej terapii AZS z zastosowaniem miejscowego takrolimusu, aplikowanego 2 lub 3 razy w tygodniu przez wiele miesięcy. W artykule przedstawiono dostępny stan wiedzy dotyczący tego zagadnienia, poruszono również kontrowersje związane z bezpieczeństwem stosowania miejscowych inhibitorów kalcyneuryny.

ABSTRACT

Atopic dermatitis (AD) is a chronic skin disease in which pathogenesis genetic and immunological disturbances are involved. Commonly, AD treatment includes: emollients, topical anti-inflammatory medications and, in severe cases, photo(chemo)therapy or systemic immunosuppressants. Recent literature data indicate the efficacy of maintenance treatment of AD with local tacrolimus applied 2-3 times weekly for several months. In the article current knowledge on this new therapeutic option is described. Moreover, controversies concerning safety of topical calcineurin inhibitors are discussed.

ADRES DO KORESPONDENCJI:

dr hab. med. Joanna Narbutt
Katedra i Klinika
Dermatologii i Wenerologii
Uniwersytetu Medycznego
ul. Krzemieniecka 5, 94-017 Łódź
e-mail: joanna.narbutt@onet.pl

Atopowe zapalenie skóry (AZS) jest zapalną, przewlekłą i nawrotową dermatozą, której towarzyszy nasilony i uporczywy świąd, a zmiany skórne mają typowy obraz i lokalizację [1]. Szacuje się, że obecnie na AZS choruje 10–15% populacji (10–20% dzieci, 1–2% dorosłych), a roczna zapadalność u dorosłych w krajach wysoko uprzemysłowionych wynosi 1–3% [2, 3].

U podłoża AZS leżą liczne, nie do końca poznane, interakcje między czynnikami genetycznymi i środowiskowymi. Rodzinne występowanie silnie przemawia za podłożem genetycznym [4]. Najbardziej charakterystycznymi klinicznymi objawami choroby, występującymi u większości pacjentów, jest nadmierna suchość skóry oraz uporczywy świąd. Ze względu na niecałkowi-

cie poznana patogenezę choroby terapia AZS sprawia klinicyście wiele trudności. Mimo leczenia obserwuje się częste nawroty choroby i w większości przypadków stosunkowo krótkie okresy remisji [5, 6]. W terapii AZS zasadnicze znaczenie ma edukacja chorego dotycząca unikania czynników wyzwalających, a także prawidłowa pielęgnacja skóry z zastosowaniem emolientów. W przypadku występowania aktywnych zmian chorobowych stosuje się w pierwszym rzucie miejscowe preparaty przeciwzapalne, do których zalicza się glikokortykosteroidy oraz miejscowe inhibitory kalcyneuryny. Przy braku skuteczności w kolejnym etapie można włączyć foto(chemo)terapię bądź leki o działaniu immunosupresyjnym, ze szczególnym wskazaniem na cyklosporynę A [7, 8].

Od lat 50. XX wieku „złotym standardem” leczenia zaostrzeń AZS jest stosowanie miejscowych glikokortykosteroidów [9]. Ich wysoka skuteczność w terapii tej choroby wynika z działania przeciwzapalnego, antyproliferacyjnego oraz immunosupresyjnego. Efekt przeciwzapalny wywierany jest poprzez hamowanie aktywności fosfolipazy A2 oraz syntezy cytokin prozapalnych, m.in. IL-4, IL-5, IL-1 i TNF- α [10]. Preparaty te mają ponadto zdolność do upośledzania migracji makrofagów, proliferacji limfocytów T i degranulacji eozynofili. Upośledzają one również funkcję komórek Langerhansa, co w konsekwencji prowadzi do supresji odpowiedzi typu komórkowego [11].

W badaniach prowadzonych w ostatnich latach wykazano, że w skórze chorych na AZS występuje zmniejszona ekspresja naturalnych peptydów przeciwbakteryjnych, m.in. hBD-2 i LL-37, co koreluje z nasileniem kolonizacji skóry przez gronkowce złociste [12]. W pojedynczych pracach stwierdzono natomiast, że monoterapia miejscowymi glikokortykosteroidami w istotny sposób zmniejsza kolonizację skóry przez ten patogen, co również uzasadnia ich stosowanie w leczeniu AZS [13]. Mimo wysokiej skuteczności terapeutycznej kortykosteroidów, nie mogą one być długo stosowane, zwłaszcza u małych dzieci [14]. Wynika to z występowania wielu działań niepożądanych obserwowanych podczas przewlekłej miejscowej glikokortykosteroidoterapii. Do najczęstszych powikłań należą: nadkażenia bakteryjne, grzybicze i wirusowe, teleangiektazje, scieńczenie i zanik skóry, nadmierne owłosienie, zapalenie skóry wokół ust, odbarwienia, przebarwienia skóry, trądzik posteroიდowy oraz rozstęp. Przy aplikacji glikokortykosteroidów miejscowych nowej generacji praktycznie nie obserwuje się opisywanych w przeszłości powikłań ogólnoustrojowych [15].

Opisane powyżej ograniczenia w stosowaniu preparatów kortykosteroidowych bez wątpienia przyczyniły się do poszukiwania nowych miejscowych leków przeciwzapalnych. Wynikiem tych badań było wprowadzenie do miejscowej terapii AZS inhibitorów kalcyneuryny, tj. kremu z pimekrolimusem i maści z takrolimusem.

Preparaty te są nowoczesnymi lekami immunomodulującymi. Mechanizm ich działania okazuje się złożony, a jego głównym efektem jest blokowanie kalcyneuryny, czego następstwem jest zmniejszenie procesu transkrypcji genów dla wielu cytokin prozapalnych Th-1 i Th-2-zależnych. Takrolimus wpływa również na funkcję innych komórek, hamuje m.in. uwalnianie mediatorów prozapalnych z komórek tucznych oraz hamuje aktywność i zmniejsza ekspresję na komórkach Langerhansa receptora IgE o wysokim powinowactwie [16].

Miejscowe inhibitory kalcyneuryny, w przeciwieństwie do kortykosteroidów, pozbawione są działań niepożądanych prowadzących do powstania atrofii lub rozstępów skóry. W badaniu Kyllönen i wsp. [17] wykazano nawet, że długotrwała miejscowa terapia takrolimusem prowadzi do cofania się steroidozależnych zaników skóry, a także zwiększenia syntezy kolagenu i grubości skóry. Jest to szczególnie ważne z powodu zwiększającego się w ostatnich latach problemu „fobii steroidowej”. Wyniki badań prowadzonych wśród chorych na AZS wykazały, że ponad 70% z nich obawia się stosowania preparatów steroidowych, przez co stosuje je niezgodnie z zaleceniami lekarskimi, a ponad 30% obawia się scieńczenia i zaników skóry [18]. Z tego też powodu miejscowe inhibitory kalcyneuryny stanowią cenną alternatywę leczenia AZS, zwłaszcza u dzieci, lub zmian chorobowych zlokalizowanych w obrębie skóry twarzy, szyi oraz fałdów [19].

Wykazano, że w okresie remisji klinicznej pozornie niezmieniona skóra chorych na AZS jest sucha, skłonna do podrażnień, a w badaniu histopatologicznym obserwuje się w skórze właściwej nacieki limfoidalne wokół naczyń, a także zwiększoną liczbę limfocytów Th2 wykazujących nadmierną ekspresję mRNA dla IL-4, IL-13 i zmniejszoną dla IFN- γ [20].

Obserwacje ostatnich lat potwierdzają, że genetycznie uwarunkowane uszkodzenie bariery naskórkowej odgrywa ważną rolę w rozwoju AZS, sprzyja wnikaniu alergenów, a także determinuje obraz kliniczny. Wykazano, że uszkodzenie bariery naskórkowej prowadzi do nadprodukcji m.in. TNF- α , IFN- γ , IL-1, GM-CSF, które indukują różnicowanie i wzrost keratynocytów, a także stymulują miejscowy i ogólny układ immunologiczny [21–23].

Z obserwacji wynika, że prawidłowa pielęgnacja skóry, a także – na podstawie najnowszych badań – przeciwzapalne leczenie podtrzymujące mogą mieć istotne znaczenie w utrzymywaniu długotrwałej, satysfakcjonującej poprawy klinicznej [24–28]. Z tego też powodu w ostatnich latach prowadzi się badania kliniczne z zastosowaniem takrolimusu aplikowanego 2 razy w tygodniu na skórę po ustąpieniu aktywnych zmian chorobowych (terapia proaktywna).

Wollenberg i wsp. [24] założyli, że długoterminowe leczenie przy zastosowaniu małej dawki czynników przeciwzapalnych może kontrolować ostrą fazę choroby

i zapobiegać jej nawrotom. W badaniu brało udział 257 dorosłych chorych na AZS o średnim bądź ciężkim nasileniu, u których stosowano początkowo maść z 0,1-procentowym takrolimusem 2 razy dziennie przez 6 tygodni, a następnie, po uzyskaniu istotnej poprawy klinicznej, przypadkowo dobrana grupa chorych ($n = 116$) aplikowała lek 2 razy w tygodniu przez 12 miesięcy, podczas gdy pozostali pacjenci ($n = 108$) stosowali w tym samym schemacie podłoże pozbawione substancji czynnej (33 osoby wyłączone z badań). W chwili zaostrzenia procesu chorobowego pacjenci z obu grup stosowali miejscowo takrolimus 2 razy dziennie w okresie od 1 do 6 tygodni, aż do ustąpienia wykwitów skórnych. Analizując uzyskane wyniki, stwierdzono, że w grupie chorych regularnie stosujących lek czas utrzymywania się remisji klinicznej był istotnie dłuższy niż w grupie stosującej podłoże. Ciekawa obserwacja dotyczyła liczby zaostrzeń choroby oraz czasu ich leczenia. W grupie stosującej takrolimus w terapii proaktywnej obserwowano zarówno zmniejszenie liczby zaostrzeń klinicznych, jak i istotnie krótszy czas ich leczenia. Porównując liczbę zdarzeń niepożądanych, w obu grupach nie wykazano między nimi różnic. W grupie chorych leczonych takrolimusem metodą proaktywną nie zaobserwowano zwiększonego ryzyka rozwoju infekcji bakteryjnych, grzybiczych oraz wirusowych czy innych działań niepożądanych. W ocenie pacjentów biorących udział w 12-miesięcznym badaniu z zastosowaniem 0,1-procentowego takrolimusu taki schemat terapeutyczny przyczynił się do istotnej poprawy jakości ich życia. Autorzy zwracają uwagę, że stosowanie leczenia podtrzymującego 2 razy w tygodniu, które umożliwia kontrolowanie procesu chorobowego, wywiera pozytywny efekt psychologiczny na pacjentów, co z kolei powoduje, że chorzy przestrzegają ściśle zaleceń lekarskich [24].

Ci sami autorzy w kolejnej pracy [25] przeprowadzili również ocenę ekonomiczną terapii proaktywnej w stosunku do terapii standardowej (leczenie 2 razy dziennie w okresie zaostrzenia choroby), stwierdzając istotnie mniejsze koszty leczenia podtrzymującego. Analogiczne badania z zastosowaniem metody proaktywnej przeprowadzili Thaci i wsp. [26]. W badaniu tym brało udział 267 dzieci powyżej 2. roku życia z AZS o średnim bądź ciężkim nasileniu, a lekiem była maść z 0,03-procentowym takrolimusem. Uzyskane wyniki również potwierdziły skuteczność tej metody leczenia, co autorzy tłumaczą utrzymującym się w skórze stanem zapalnym, mimo braku zmian chorobowych. Uważają oni, że przewlekłe stosowanie preparatów przeciwzapalnych w AZS jest uzasadnione, ponieważ prowadzi do zmniejszenia częstotliwości nawrotów choroby.

Kolejnym dowodem na skuteczność podtrzymującej terapii z zastosowaniem takrolimusu w maści są wyniki uzyskane przez Breneman i wsp. [27]. W badaniu tym brały udział zarówno dzieci (powyżej 2. roku życia), jak i dorośli, którzy po ustąpieniu zmian skórnych w trakcie

leczenia takrolimusem (0,03-procentowym u dzieci i 0,1-procentowym u dorosłych) aplikowanym 2 razy dziennie stosowali terapię podtrzymującą. Stężenie takrolimusu dobierano w zależności od wieku pacjenta, a aplikacje leku wykonywano 3 razy w tygodniu, łącznie przez 40 tygodni. Grupę porównawczą stanowili pacjenci, którzy po uzyskaniu remisji klinicznej stosowali podłoże. Również i w tym badaniu wykazano wysoką skuteczność i duże bezpieczeństwo terapii podtrzymującej, czego dowodzą wydłużenie czasu trwania remisji klinicznej i mniejsza liczba zaostrzeń choroby.

Ze względu na przewlekły charakter AZS uzasadnione jest jak najrzadsze, szczególnie u dzieci, stosowanie terapii systemowej i dlatego wydaje się, że prezentowana metoda leczenia podtrzymującego prawdopodobnie zajmie ważne miejsce w schematach terapeutycznych tej choroby. Bez wątpienia jej zaletami są: ograniczenie liczby zaostrzeń, prosta, nieobciążająca aplikacja (2 razy w tygodniu), poprawa jakości życia oraz globalne zmniejszenie kosztów leczenia. Należy jednak zwrócić uwagę, że w prowadzonych badaniach klinicznych w trakcie terapii podtrzymującej nie można było u chorych stosować jednocześnie fototerapii, leków immunosupresyjnych, innych miejscowych inhibitorów kalcyneuryny, dziegi oraz miejscowo i ogólnie kortykosteroidów. Zaleca się również określone okresy karencji między włączeniem takrolimusu a wcześniejszym stosowaniem innych metod leczenia. Najdłuższy okres (6 tygodni) odnosi się do fototerapii, a najkrótszy (3 dni) do aplikowanych miejscowo preparatów kortykosteroidowych lub innych miejscowych inhibitorów kalcyneuryny. Z kolei możliwe jest łączenie terapii proaktywnej z preparatami przeciwhistaminowymi, przeciwleukotrienowymi, antybiotykami stosowanymi miejscowo i ogólnie oraz kortykosteroidami wziewnymi. Wskazane jest uzupełnianie tej terapii emolientami aplikowanymi 2 godziny przed stosowaniem takrolimusu lub po jego stosowaniu [24, 26].

Najwięcej kontrowersji w stosunku do przewlekłego miejscowego stosowania inhibitorów kalcyneuryny dotyczy ich potencjalnego działania sprzyjającego rozwojowi raków i chłoniaków skóry. Dotychczas przeprowadzono kilka bardzo wnikliwych analiz [29, 30] dotyczących tego problemu i na podstawie badań statystycznych nie wykazano takiego związku. Ring i wsp. [31] sugerują, że bezpieczne, miejscowe stosowanie inhibitorów kalcyneuryny wiąże się z przestrzeganiem kilku zasad, do których należą:

- 1) niestosowanie tych leków u dzieci poniżej 2. roku życia oraz u kobiet w ciąży lub karmiących piersią,
- 2) terapia ciągła nie powinna przekraczać 6 tygodni,
- 3) niestosowanie miejscowo inhibitorów kalcyneuryny u pacjentów z upośledzoną odpornością oraz chorobami nowotworowymi lub u pacjentów, u których występują choroby prowadzące do zwiększonego wchłaniania ogólnoustrojowego (np. z zespołem Nethertona),

4) unikanie w trakcie terapii nadmiernej ekspozycji na słońce z jednoczesnym stosowaniem odpowiedniej fotoprotekcji,

5) udzielenie dokładnej informacji pacjentowi o możliwych działaniach niepożądanych stosowanego leku.

Przedstawione dane piśmiennictwa są zachęcające i być może miejscowe leczenie podtrzymujące inhibitorem kalcyneuryny stanie się przełomem w terapii AZS. Z praktyki klinicznej wiadomo, że proces ten jest żmudny i często nie przynosi oczekiwanych efektów, powodując frustrację nie tylko u pacjentów i ich rodzin, ale również u lekarzy.

Praca finansowana z funduszy pracy statutowej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi nr 503-1019-1.

Piśmiennictwo

1. **Leung D.Y., Nicklas R.A., Li J.T., Bernstein I.L., Blessing-Moore J., Boguniewicz M. i inni:** Disease management of atopic dermatitis: an updated practice parameter. Joint Task Force on Practice Parameters. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004, 93 (Suppl 2), S1-S21.
2. **Boguniewicz M., Eichenfield L.F., Hultsch T.:** Current management of atopic dermatitis and interruption of the atopic march. *J Allergy Clin Dermatol* 2003, 112 (Suppl 6), S140-S150.
3. **Turner J.D., Schwarz R.A.:** Atopic dermatitis. A clinical challenge. *Acta Dermatovenerol Alp Panonica Adriat* 2006, 15, 59-68.
4. **Cookson W.O., Moffatt M.F.:** The genetics of atopic dermatitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2002, 2, 383-387.
5. **Leung D.:** Atopic dermatitis: new insights and opportunities for therapeutic interventions. *J Allergy Clin Immunol* 2000, 105, 860-876.
6. **Wüthrich B., Schmid-Grendelmeier P.:** The atopic eczema/dermatitis syndrome. Epidemiology, natural course, and immunology of the IgE-associated ("extrinsic") and the nonallergic ("intrinsic") AEDS. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2003, 13, 1-5.
7. **Krakowski A.C., Eichenfield L.F., Dohil M.A.:** Management of atopic dermatitis in the pediatric population. *Pediatrics* 2008, 122, 812-824.
8. **Belloni B., Andres C., Ollert M., Ring J., Mempel M.:** Novel immunological approaches in the treatment of atopic eczema. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2008, 8, 423-427.
9. **Nicol N.H., Boguniewicz M.:** Successful strategies in atopic dermatitis management. *Dermatol Nurs* 2008, Suppl, 3-18.
10. **Narbutt J.:** Zastosowanie glikokortykosteroidów w leczeniu atopowego zapalenia skóry. *Terapia* 2007, 4, 68-73.
11. **Hoetzenecker W., Meingassner J.G., Ecker R., Stingl G., Stuetz A., Elbe-Bürger A.:** Corticosteroids but not pimecrolimus affect viability, maturation and immune function of murine epidermal Langerhans cells. *J Invest Dermatol* 2004, 122, 673-684.
12. **de Jongh G.J., Zeeuwen P.L., Kucharekova M., Pfundt R., van der Valk P.G., Blokx W. i inni:** High expression levels of keratinocyte antimicrobial proteins in psoriasis compared with atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 2005, 125, 1163-1173.
13. **Williams R.E.:** The antibacterial corticosteroid combination. What is its role in atopic dermatitis? *Am J Clin Dermatol* 2000, 1, 211-215.
14. **Furue M., Terao H., Rikihisa W., Urabe K., Kinukawa N., Nose Y. i inni:** Clinical dose and adverse effects of topical steroids in daily management of atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2003, 148, 128-133.
15. **Hanifin J.M., Cooper K.D., Ho V.C., Kang S., Krafchik B.R., Margolis D.J. i inni:** Guidelines of care for atopic dermatitis, developed in accordance with the American Academy of Dermatology (AAD)/American Academy of Dermatology Association "Administrative Regulations for Evidence-Based Clinical Practice Guidelines". *J Am Acad Dermatol* 2004, 50, 391-404.
16. **Wollenberg A., Sharma S., von Bubnoff D., Geiger E., Haberstock J., Bieber T.:** Topical tacrolimus (FK 506) leads to profound phenotypic and functional alterations of epidermal antigen-presenting dendritic cells in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2001, 107, 519-525.
17. **Kyllönen H., Remitz A., Mandelin J.M., Elg P., Reitamo S.:** Effects of 1-year intermittent treatments with topical tacrolimus monotherapy on skin collagen synthesis in patients with atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2004, 150, 1174-1181.
18. **Charman C.R., Moris A.D., Williams H.C.:** Topical corticosteroids phobia in patients with atopic eczema. *Br J Dermatol* 2000, 142, 931-936.
19. **Nakagawa H.:** Comparison of the efficacy and safety of 0.1% tacrolimus ointment with topical corticosteroids in adult patients with atopic dermatitis: review of randomized double-blind clinical studies conducted in Japan. *Clin Drug Investig* 2006, 26, 235-246.
20. **Boguniewicz M., Leung D.Y.:** Atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2006, 117, 475-480.
21. **Nickoloff B.J., Naidu Y.:** Perturbation of epidermal barrier function correlates with initiation of cytokine cascade in human skin. *J Am Acad Dermatol* 1994, 30, 535-546.
22. **Wood L.C., Jackson S.M., Elias P.M., Grunfeld C., Feingold K.R.:** Cutaneous barrier perturbation stimulates cytokine production in the epidermis of mice. *J Clin Invest* 1992, 90, 482-487.
23. **Wood L.C., Elias P.M., Calhoun C., Tsai J.C., Grunfeld C., Feingold K.R.:** Barrier disruption stimulates interleukin-1 alpha expression and release from a pre-formed pool in murine epidermis. *J Invest Dermatol* 1996, 106, 397-403.
24. **Wollenberg A., Reitamo S., Girolomoni G., Lahfa M., Ruzicka T., Healy E. i inni:** Proactive treatment of atopic dermatitis in adults with 0,1% tacrolimus ointment. *Allergy* 2008, 63, 742-750.
25. **Wollenberg A., Sidhu M.K., Odeyemi I., Dorsch B., Koehne-Volland R., Schaff M. i inni:** Economic evaluation of maintenance treatment with tacrolimus 0,1% ointment in adults with moderate to severe atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2008, 159, 1322-1330.
26. **Thaci D., Reitamo S., Gonzales Ensenat M.A., Moss C., Boccaletti V., Cainelli T. i inni:** European Tacrolimus Ointment Study Group. Proactive disease management with 0,03% tacrolimus ointment for children with atopic dermatitis: results of a randomized multicentre, comparative study. *Br J Dermatol* 2008, 159, 1348-1356.
27. **Breneman D., Fleischer A.B., Abramovits W., Zeichner J., Gold M.H., Kirsner R.S. i inni:** Tacrolimus Ointment Study Group. Intermittent therapy for flare prevention and long-term disease control in

- stabilized atopic dermatitis: randomized comparison of 3-times weekly applications of tacrolimus ointment versus vehicle. *J Am Acad Dermatol* 2008, 58, 990-999.
28. **Wolenberg A., Bieber T.:** Proactive therapy of atopic dermatitis-an emerging concept. *Allergy* 2009, 64, 276-278.
29. **Arellano F.M., Wentworth C.E., Arana A., Fernández C., Paul C.F.:** Risk of lymphoma following exposure to calcineurin inhibitors and topical steroids in patients with atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 2007, 127, 808-816.
30. **Margolis D.J., Hoffstad O., Bilker W.:** Lack of association between exposure to topical calcineurin inhibitors and skin cancer in adults. *Dermatology* 2007, 214, 289-295.
31. **Ring J., Möhrenschrager M., Henkel V.:** The US FDA "black box" warning for topical calcineurin inhibitors: an ongoing controversy. *Drug Saf* 2008, 31, 185-198.

Otrzymano: 23 II 2009 r.

Zaakceptowano: 31 III 2009 r.