

Działanie kancerogenne miejscowych inhibitorów kalcyneuryny – rzeczywiste zagrożenie czy nieuzasadnione obawy

Carcinogenic effect of topical calcineurin inhibitors – a real threat or invalid concerns?

Małgorzata Sokołowska-Wojdyło¹, Alicja Góralczyk², Wioletta Barańska-Rybak¹, Aneta Szczerkowska-Dobosz¹

¹Katedra i Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego
Kierownik: prof. dr hab. med. Roman Nowicki

²Studentka, Koło Naukowe przy Katedrze Dermatologii, Wenerologii i Alergologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego
Kierownik: dr hab. n. med. Małgorzata Sokołowska-Wojdyło

Przeł Dermatol 2012, 99, 625–631

STRESZCZENIE

SŁOWA KLUCZOWE:

takrolimus, pimekrolimus, atopowe zapalenie skóry, nowotwory.

KEY WORDS:

tacrolimus, pimecrolimus, atopic dermatitis, malignancy.

Miejscowe inhibitory kalcyneuryny (ang. *topical calcineurin inhibitors* – TCIs) są szeroko stosowane w leczeniu chorób skóry o podłożu immunologicznym. Zatwierdzonym wskazaniem do terapii takrolimusem lub pimekrolimusem jest atopowe zapalenie skóry (AZS), zarówno u dorosłych, jak i u dzieci. Oba leki są skuteczną i dobrze tolerowaną przez pacjentów alternatywą dla miejscowych glikokortykosteroidów. Wykazano, że terapia proaktywna za pomocą TCIs zapobiega zaostrzeniom AZS, a także zmniejsza ich nasilenie. Doniesienia o rozwoju nowotworów złośliwych związanych z aplikacją TCIs budzą obawy dotyczące bezpieczeństwa stosowania tej grupy leków. Podstawą oceny potencjalnego efektu kancerogennego miejscowych immunomodulatorów są: mechanizm działania leków, wyniki badań na zwierzętach i zgłaszane przypadki nowotworów u pacjentów leczonych TCIs. W artykule przedstawiono przegląd dostępnego piśmiennictwa dotyczącego zwiększonego ryzyka zapadalności na nowotwory wśród osób chorych na AZS stosujących takrolimus lub pimekrolimus. Obecny stan wiedzy jest niewystarczający, aby potwierdzić przyczynowy związek między terapią TCIs a rozwojem nowotworów. W badaniach nad farmakokinetyką wykazano minimalną systemową absorpcję miejscowych inhibitorów kalcyneuryny, nie ma również dowodów świadczących o ich ogólnym działaniu immunosupresyjnym. Ponadto nasilenie choroby oraz inne sposoby leczenia AZS mogą stanowić czynniki ryzyka zwiększonej zapadalności na nowotwory u tych pacjentów. Uważa się, że stosunek korzyści do ryzyka podczas stosowania TCIs jest pozytywny, niezbędne są jednak długotrwałe badania kliniczne, aby ocenić bezpieczeństwo przedłużonej terapii takrolimusem lub pimekrolimusem.

ABSTRACT

The topical calcineurin inhibitors (TCIs) are broadly used in the treatment of the immunologically mediated skin diseases. Tacrolimus and pimecrolimus are approved for the therapy of atopic dermatitis (AD) in adults and children. Both drugs are effective and well-tolerated alternatives to topical glucocorticosteroids. Proactive therapy with TCIs has been shown to prevent atopic dermatitis exacerbations and to

ADRES DO KORESPONDENCJI:

dr hab. n. med.
Małgorzata
Sokołowska-Wojdyło
Katedra i Klinika Dermatologii,
Wenerologii i Alergologii
Gdański Uniwersytet
Medyczny
ul. Dębinki 7, 80-211 Gdańsk
e-mail: mwojd@gumed.edu.pl

reduce their severity. New reports on the association between the use of TCIs and the occurrence of malignancy lead to concerns about their safety. The potential cancerogenic effect of the topical immunomodulators is based on their mechanism of action, data from animal studies and single case reports of neoplasia in patients applying TCIs. This article provides an overview of the available literature data concerning the increased risk of malignancy in patients with AD under treatment with tacrolimus or pimecrolimus. Current knowledge is insufficient to confirm the causal link between the therapy with TCIs and development of neoplasia. Pharmacokinetic studies have demonstrated minimal systemic absorption of TCIs and evidence of systemic immunosuppression has not been found. Moreover, risk factors of increased occurrence of malignancy in patients with AD may involve severity of disease and other treatment regimens. Even though the benefit-risk ratio of TCIs is thought to be favourable, long-term clinical studies are essential to assess the safety of prolonged application of tacrolimus and pimecrolimus.

MECHANIZM DZIAŁANIA I ZASTOSOWANIE MIEJSCOWYCH INHIBITORÓW KALCYNEURYNY

Takrolimus i pimecrolimus należą do inhibitorów kalcyneuryny. Są to leki immunomodulujące, wpływające na nieprawidłową odpowiedź immunologiczną leżącą u podstaw przewlekłego stanu zapalnego w wielu dermatozach. Związki te łączą się z wewnątrzkomórkowym receptorem (makrofiliną 12), blokując aktywację enzymu kalcyneuryny oraz defosforylację i translokację czynnika transkrypcyjnego (ang. *nuclear factor of activated T cells* – NF-AT) w zaktywowanych limfocytach T. Hamowana jest wówczas synteza i uwalnianie cytokin prozapalnych, takich jak: interleukiny 2, 3, 4, 5 (IL-2, IL-3, IL-4, IL-5), czynnik martwicy nowotworów α (ang. *tumour necrosis factor α* – TNF- α), czynnik pobudzający kolonie granulocytów i monocytów (ang. *granulocyte monocyte colony stimulating factor* – GM-CSF) oraz interferon γ (IFN- γ) [1, 2]. Mechanizm działania opiera się również na blokowaniu wydzielania mediatorów stanu zapalnego przez mastocyty, bazoofile i eozynofile. Aktywność wobec komórek Langerhansa polega na zmniejszeniu ekspresji receptorów IgE [3].

Aplikacja miejscowych inhibitorów kalcyneuryny (ang. *topical calcineurin inhibitors* – TCIs) stanowiła przełom w terapii atopowego zapalenia skóry (AZS), które pozostaje głównym wskazaniem do stosowania tych leków. Podstawowymi miejscowymi preparatami w leczeniu zaostrzeń tej dermatozy są glikokortykosteroidy (GKS), jednak TCIs są istotną alternatywą w przypadku zmian na twarzy, szyi, okolicach zgięciowych i płciowych, gdzie aplikacja GKS jest niewskazana. Ponadto długotrwałe stosowanie GKS

wiąże się z działaniami niepożądanymi, takimi jak: atrofia skóry, teleangiektazje, przebarwienia i odbarwienia skóry, rozstępy, trądzik posteroიდowy, efekt odbicia oraz tachyfilaksja [4]. Miejscowe inhibitory kalcyneuryny nie wywołują tych powikłań oraz charakteryzują się bardziej specyficznym działaniem, dzięki czemu ograniczają potrzebę użycia miejscowych GKS. Jest to szczególnie cenne w obliczu zauważalnego w ostatnim czasie problemu „fobii steroidowej” [5]. U pacjentów poddanych długotrwałej monoterapii takrolimusem stwierdzono zwiększenie grubości skóry i syntezy kolagenu w miejscach objętych steroidozależnymi zanikami [6].

Pimecrolimus w postaci 1% kremu przeznaczony jest dla osób dorosłych i dzieci od 2. roku życia do leczenia AZS o łagodnym i średnim przebiegu. Takrolimus, zalecany w terapii zmian o średnim i ciężkim nasileniu, dostępny jest w postaci maści w dwóch stężeniach: 0,03% maść dopuszczona do leczenia od 2. roku życia i 0,1% maść dla osób dorosłych i młodzieży powyżej 16. roku życia.

SKUTECZNOŚĆ TERAPII

Omawiane leki cechują się skutecznym działaniem terapeutycznym i są zazwyczaj dobrze tolerowane przez pacjentów, dlatego stosuje się je również w innych dermatozach o podłożu immunologicznym, takich jak łuszczyca, łojotokowe zapalenie skóry i choroby pęcherzowe [7].

Skuteczność TCIs w terapii AZS wykazano w licznych badaniach wielośrodkowych z randomizacją przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, porównując ich działanie z placebo i GKS [3, 4].

Korzystny efekt terapeutyczny potwierdzają badania krótkoterminowe, a także długoterminowe, takie jak czteroletnia obserwacja Reitamo i wsp. [8], określające skuteczność i bezpieczeństwo leczenia takrolimusem.

Postępem w leczeniu AZS jest terapia proaktywna zalecana w wybranych przypadkach w konsensusie Europejskiej Akademii Dermatologii i Wenerologii dotyczącym diagnozowania i leczenia AZS [9]. Stosując takrolimus 2 razy w tygodniu w okresach remisji w miejscach po ustąpieniu aktywnych zmian skórnych, uzyskuje się redukcję liczby zaostrzeń oraz krótszy czas ich leczenia w porównaniu z terapią wyłącznie zaostrzeń [10, 11]. Powyższe postępowanie uzasadniają badania wykazujące obecność zmian histopatologicznych oraz zaburzeń immunologicznych w skórze pozornie niezmienionej u pacjentów z AZS [12].

DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Szacuje się, że w krajach rozwiniętych na AZS choruje 10–20% dzieci oraz 1–3% dorosłych [13]. W 85% przypadków pierwsze objawy występują przed 5. rokiem życia [14]. Przewlekły i nawrotowy charakter dermatozy powoduje konieczność długotrwałego leczenia. W związku z powyższym określenie profilu bezpieczeństwa stosowania takrolimusu i pimekrolimusu jest niezwykle istotne.

Na początku leczenia często występuje miejscowe podrażnienie skóry w formie pieczenia, świądu i zaczerwienienia o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu. Dolegliwości te tłumaczy się wydzielaniem pod wpływem TCIs substancji P i peptydu genu zależnego od kalcytoniny z aferentnych włókien nerwowych oraz związaną z tym degranulacją mastocytów. Objawy podmiotowe zazwyczaj ustępują po tygodniu kuracji w wyniku wyczerpania neuropeptydów w wolnych zakończeniach nerwowych oraz bezpośredniego działania leku na komórki tuczne. Wśród efektów ubocznych zaobserwowano również objawy grypopodobne i infekcje wirusem opryszczki (*Herpes virus* – HSV) [15], jednak w badaniach nie wykazano u pacjentów zwiększonej podatności na skórne zakażenia bakteryjne, wirusowe i grzybicze w trakcie przedłużonego leczenia takrolimusem w porównaniu z grupą kontrolną chorych aplikujących jedynie podłoże maściowe [16]. Powyższe wyniki uzyskano u dzieci i dorosłych podczas czteroletniej obserwacji [8]. Dodatkowo stwierdzono oddziaływanie pimekrolimusu na funkcje keratynocytów jako elementu odporności wrodzonej w skórze. W eksperymencie Buchau i wsp. uzyskano zwiększenie ekspresji białek przeciwbakteryjnych w ludzkich keratynocytach pod wpływem leku [17]. Reitamo i wsp. [8] w czte-

roletnim badaniu obserwacyjnym wykazali zmniejszenie częstości występowania skutków ubocznych w miarę trwania leczenia takrolimusem i poprawy stanu pacjenta, jednocześnie nie stwierdzając zmniejszenia skuteczności leku w trakcie terapii. Nie zaobserwowano również innych działań niepożądanych ponad te udokumentowane w badaniach krótkotrwałych [8].

POTENCJALNA KANCEROGENNOŚĆ TAKROLIMUSU I PIMEKROLIMUSU

Najwięcej kontrowersji wzbudza problem potencjalnego ryzyka rozwoju nowotworów wywołanych przewlekłym leczeniem miejscowymi inhibitorami kalcyneuryny.

Szerokie stosowanie miejscowych immunomodulatorów poza zatwierdzonymi wskazaniami, zwłaszcza u dzieci poniżej 2. roku życia, skłoniło Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (ang. *Food and Drug Administration* – FDA) do opublikowania w 2006 roku ostrzeżenia dotyczącego stosowania TCIs i ich potencjalnego efektu kancerogenego [18]. Podobny komunikat wydała Europejska Agencja Leków (ang. *European Medicines Agency* – EMA), podkreślając znaczenie obowiązujących wytycznych mających na celu zmniejszenie potencjalnego ryzyka związanego z terapią takrolimusem i pimekrolimusem.

Za podstawę możliwego efektu TCIs jako czynnika ryzyka rozwoju nowotworów FDA uznało mechanizm działania oraz występowanie chorób nowotworowych u pacjentów po przeszczepach narządów leczonych ogólnie inhibitorami kalcyneuryny. Do sformułowania ostrzeżenia doprowadziły również wyniki badań na zwierzętach oraz pojedyncze przypadki nowotworów zdiagnozowanych podczas miejscowej terapii takrolimusem lub pimekrolimusem [19, 20].

Przesłanki przyjęte przez członków FDA spotkały się z krytyką towarzystw dermatologicznych i alergologicznych. Zwrócono wówczas uwagę na wywołanie nieuzasadnionej fobii wśród pacjentów opartej na nie do końca naukowo udowodnionych obserwacjach [19]. Niestety związek przyczynowy między miejscowo stosowanymi immunomodulatorami a występowaniem chorób nowotworowych nadal nie został jednoznacznie wykluczony, a kolejne doniesienia o przypadkach nowotworów złośliwych (raka skóry, skórnego chłoniaka z komórek T, układowych nowotworów złośliwych) są wciąż przyczyną obaw. Po weryfikacji w żadnym ze zgłoszonych do FDA przypadków nowotworów nie potwierdzono, aby TCIs były bezpośrednią przyczyną transformacji neoplastycznej [18]. Badacze podkreślają możliwość błędnego początkowego rozpo-

znania wyprysku atopowego i wynikającego stąd niewłaściwego zastosowania leku [19, 21, 22]. Zaleca się stosowanie TCIs przez lekarzy mających doświadczenie w diagnozowaniu i leczeniu AZS. Jeżeli po 2 tygodniach terapii miejscowymi immunomodulatorami nie obserwuje się poprawy stanu pacjenta, konieczna jest weryfikacja wstępnego rozpoznania. Szczególną ostrożność należy zachować zwłaszcza w przypadku rozwinięcia objawów przypominających AZS u osoby dorosłej, ponieważ wczesna postać skórno-łłoniaka z komórek T przypomina tę dermatozę [23]. Miejscowe inhibitory kalcyneuryny, poprzez oddziaływanie na limfocyty T w skórze, mogą wywołać obniżenie nadzoru immunologicznego. Tym samym nie można wykluczyć ich wpływu na rozwój lub progresję zmian skórnych o charakterze przednowotworowym lub nowotworów na wczesnym etapie zaawansowania [21].

W trwającym 104 tygodnie badaniu stwierdzono zwiększoną częstość rozwoju chłoniaków u myszy, którym aplikowano TCIs. Statystycznie istotny wzrost zapadalności obserwowano jednak przy dawkach znacznie przekraczających maksymalne stosowane dawki u ludzi – odpowiednio dla takrolimusu 26 razy, dla pimekrolimusu 47 razy [4]. W innych doświadczeniach na modelu mysim uzyskano sprzeczne wyniki. Miejscowe stosowanie takrolimusu wywoływało wzrost częstości rozwoju brodawczaków, co jest sprzeczne z danymi o hamowaniu kancerogenezy przez ten lek [24, 25]. Należy również mieć na uwadze różnice w budowie skóry zwierząt i możliwość większej absorpcji preparatu w porównaniu z ludźmi [26]. Próby na zwierzętach dostarczają cennych informacji, lecz ich bezpośrednio odniesienie do ludzi nie jest możliwe [20].

Wpływ połączenia TCIs i ekspozycji na promieniowanie ultrafioletowe (UV) na indukcję fotokancerogenezy nie jest znany. Wykazano statystycznie istotne skrócenie czasu do wystąpienia nowotworu skóry i zwiększenie liczby nowotworów u bezwłosych myszy, u których przez 40 tygodni stosowano takrolimus równocześnie z naświetlaniem promieniowaniem UV [3]. Inne próby nie potwierdzają natomiast fotokancerogennej aktywności TCIs w kombinacji z promieniowaniem UVA [27]. Na podstawie redukcji powstawania dimerów tyminy w skórze myszy stwierdzono, że TCIs zmniejszają uszkodzenia DNA indukowane przez UVB [28]. Wobec sprzeczności powyższych doniesień oraz braku długotrwałych obserwacji klinicznych zaleca się fotoprotekcję skóry leczonej takrolimusem lub pimekrolimusem. Łączenie terapii tymi preparatami z leczeniem UVB lub PUVA nie jest wskazane [4].

Farmakokinetyczne właściwości TCIs potwierdzają bezpieczeństwo miejscowego stosowania inhibitorów kalcyneuryny. Leki te mają dużą masę czą-

steczkową (pimekrolimus – 810 Da, takrolimus – 822 Da), charakteryzują się wysoką lipofilnością, a co za tym idzie – znacznym powinowactwem do skóry i w związku z tym są bardzo słabo wchłaniane do krążenia ogólnego. Stężenia omawianych leków we krwi wynoszą poniżej 1 ng/ml lub są nieoznaczalne w odróżnieniu od dużych stężeń u pacjentów po przeszczepach [29]. Ponadto ustępowanie stanu zapalnego w trakcie kuracji zmniejsza przenikanie preparatu do skóry [30]. Zwiększenie wchłaniania TCIs do krwiobiegu może wystąpić w chorobach ze znacznym zaburzeniem bariery naskórkowej, takich jak zespół Nethertona, rybia łuska blaszkowata, skórna postać choroby przeszczep przeciw gospodarzowi [31, 32]. W tych przypadkach nie zaleca się stosowania preparatów z omawianej grupy. W badaniach nie zaobserwowano kumulacji TCIs w organizmie. Uważa się również, że leki te nie wywołują ogólnoustrojowego działania immunosupresyjnego. Potwierdza to prawidłowa reakcja układu odpornościowego na infekcje oraz skuteczność szczepień ochronnych [33–35].

U pacjentów po przeszczepach leczonych ogólnie inhibitorami kalcyneuryny wykazano zwiększoną częstość zapadania na niemelanocytowe nowotwory skóry, chłoniaki nieziarnicze i mięsaka Kaposiego [36]. Nowotwory limfoproliferacyjne związane z przewlekłą systemową immunosupresją wyróżniają się pewnymi cechami. Są to zwykle chłoniaki nieziarnicze z komórek B, rozwijające się w pierwszych 2 latach po transplantacji. Charakteryzują się polimorfizmem oraz integracją materiału genetycznego wirusa Epsteina-Barr z ludzkim genomem [37, 38]. Niektórzy badacze sugerują zwiększone ryzyko zachorowania na chłoniaka T-komórkowego u pacjentów stosujących miejscowo takrolimus [39]. Hui i wsp. [39] objęli retrospektywnym badaniem 953 044 chorych na AZS. W grupie osób leczonych TCIs stwierdzono 16 przypadków chłoniaka z komórek T, z czego 4 zostały wykluczone z podejrzeniem obecności zmian nowotworowych przed włączeniem terapii miejscowymi immunomodulatorami. Współczynnik ryzyka (ang. *hazard ratio* – HR) dla takrolimusu wynosił 5,44 (95% CI 2,51–11,79; $p < 0,001$), jednocześnie nie wykazano istotnego statystycznie wzrostu ryzyka dla żadnego innego nowotworu [39]. Schneeweiss i wsp. [40] na podstawie bazy danych chorych zaobserwowali zwiększone ryzyko wystąpienia chłoniaka w związku z miejscową aplikacją pimekrolimusu, takrolimusu, a także GKS o średniej i dużej sile działania. Istotne statystycznie różnice wykazano jedynie w porównaniu z populacją osób zdrowych, nie stwierdzając ich w stosunku do grupy osób z dermatozą nieleczoną tymi preparatami. Średni czas obserwacji wynosił 1,3 roku [40]. Autorzy obu publikacji [39, 40] pod-

kreślają możliwy wpływ wielu czynników na uzyskane dane, konieczność ostrożnej interpretacji wyników i przeprowadzenia długoterminowych obserwacji.

Uważa się, że przewlekły stan zapalny charakteryzujący AZS może predysponować do rozwoju nowotworu poprzez długotrwałą stymulację układu immunologicznego i indukcję mutacji proonkogennych [41]. Wyniki badań epidemiologicznych wykazują większą zapadalność na nowotwory złośliwe u chorych na AZS, podając nawet 2,5-krotny wzrost ryzyka zachorowania na chłoniaka. Hagströmer i wsp. obserwowali także większą częstość występowania raka przełyku, trzustki, płuc oraz guzów mózgu w porównaniu z populacją ogólną Szwecji [42]. Wiele z tych badań nie wyklucza jednak wpływu przebiegu choroby, metod leczenia o możliwym działaniu kancerogennym oraz innych czynników ryzyka (genetycznych i środowiskowych) predysponujących do rozwinięcia nowotworu [41, 42].

Arellano i wsp. [22] przeanalizowali wpływ ciężkości choroby, czasu i sposobu leczenia (TCIs, GKS podawane ogólnie, miejscowo lub w skojarzeniu z TCIs) na ryzyko rozwoju chłoniaka. W grupie 293 253 chorych na AZS stwierdzono 294 przypadki chłoniaków, w tym 81 u osób poniżej 20. roku życia. Wśród histopatologicznie sklasyfikowanych nowotworów przeważał skórny chłoniak z komórek T (18,4% wszystkich chłoniaków), natomiast w 66% przypadków nie było możliwe określenie typu wzrostu limfatycznego. Jako główny czynnik ryzyka rozwoju *lymphoma* wskazano nasilenie procesu chorobowego [iloraz szans (ang. *odds ratio* – OR) 2,4], zaznaczając jednocześnie trudność w oddzieleniu wpływu ciężkości choroby od efektu zastosowanych leków. W badaniu nie udowodniono przyczynowego związku między monoterapią TCIs i występowaniem chłoniaka (OR 0,8) [22].

Dane z piśmiennictwa nie potwierdzają, aby takrolimus lub pimekrolimus stanowiły czynnik prowokujący rozwój niemelanocytowego raka skóry [43, 44]. W jednym z badań analizowano 9813 pacjentów z AZS leczonych takrolimusem. Średni czas terapii wynosił 208 dni, natomiast maksymalny czas obserwacji – 1479 dni. U 13 osób (średni wiek 61 lat) zdiagnozowano niemelanocytowy nowotwór skóry, jednak w żadnym przypadku nie wykazano zależności z leczeniem miejscowym immunomodulatorem [44]. Potencjalnego działania kancerogennego nie stwierdzono również w czteroletnim badaniu dotyczącym terapii AZS za pomocą takrolimusu (0,1% maść) w grupie osób w wieku 2–72 lat. Średni czas obserwacji wynosił 1422 dni [8].

Z oceny bezpieczeństwa stosowania takrolimusu przeprowadzonej przez Komitet ds. Produktów

Lecniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) wynika, że stosunek korzyści do ryzyka jest nadal pozytywny, jeśli przestrzegane są obowiązujące zalecenia. Sprawdzeniu podlegały wyniki badań przedklinicznych, klinicznych i epidemiologicznych oraz doniesienia o przypadkach nowotworów złośliwych po dopuszczeniu preparatu do obrotu. Na ich podstawie nie potwierdzono bezpośredniego związku między aplikacją takrolimusu a wystąpieniem nowotworu. Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające zostało zaktualizowane w czerwcu 2011 roku [45].

Niezbędne do wiarygodnego określenia występowania poważnych działań niepożądanych podczas przewlekłego stosowania takrolimusu i pimekrolimusu wydają się właściwie zaplanowane i przeprowadzone badania kliniczne IV fazy. Obecnie prowadzone są dwa długoterminowe prospektywne badania obserwacyjne wśród chorych na AZS: APPLES (ang. *Prospective Pediatric Longitudinal Evaluation Study*) i PEER (ang. *Pediatric Eczema Elective Registry*). Kryterium włączenia pacjenta do badania jest wiek poniżej 16 lat w czasie pierwszego zastosowania TCIs i czas terapii co najmniej 6 tygodni [19].

ZALECENIA DOTYCZĄCE ZMNIEJSZENIA POTENCJALNEGO RYZYKA DZIAŁANIA KANCEROGENNEGO

Podczas stosowaniu takrolimusu lub pimekrolimusu istotne jest przestrzeganie aktualnych zaleceń. W świetle obowiązujących wytycznych miejscowymi lekami pierwszego wyboru w zaostrzeniach AZS są GKS, z wykluczeniem zmian w obrębie twarzy. Miejscowe immunomodulatory stosuje się w przypadku braku skuteczności lub nietolerancji leczenia konwencjonalnego, pamiętając o dokładnym ustaleniu rozpoznania. W trakcie terapii proaktywnej po 12 miesiącach należy ocenić stan pacjenta i zweryfikować konieczność kontynuacji leczenia podtrzymującego. Omawianych preparatów nie należy stosować u osób z upośledzoną odpornością [46].

Miejscowe inhibitory kalcyneuryny charakteryzują się dużą skutecznością terapeutyczną, wpływają na redukcję objawów AZS i poprawę jakości życia pacjentów. Obecnie ocena odległych skutków długotrwałego leczenia nie jest możliwa, jednak wobec braku jednoznacznych danych świadczących o działaniu kancerogennym TCIs powinny one nadal zajmować ważne miejsce w dermatologii, stanowiąc bowiem cenną, często jedyną alternatywę dla stosowanych zewnętrznie GKS.

Rola Małgorzaty Sokołowskiej-Wojdyło i Alicji Góralczyk w przygotowaniu pracy była równorzędna.

Piśmiennictwo

1. **Nghiem P., Pearson G., Langley R.G.:** Tacrolimus and pimecrolimus: from clever prokaryotes to inhibiting calcineurin and treating atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2002, 46, 228-241.
2. **Meingassner J.G., Grassberger M., Fahrngruber H., Moore H.D., Schuurman H., Stutz A.:** A novel anti-inflammatory drug, SDZ ASM 981, for the topical and oral treatment of skin diseases: in vivo pharmacology. *Br J Dermatol* 1997, 137, 568-576.
3. **Rustin M.H.A.:** The safety of tacrolimus ointment for the treatment of atopic dermatitis: a review. *Br J Dermatol* 2007, 157, 861-873.
4. **Kalavala M., Dohil M.A.:** Calcineurin inhibitors in pediatric atopic dermatitis: a review of current evidence. *Am J Clin Dermatol* 2011, 12, 15-24.
5. **Charman C.R., Moris A.D., Williams H.C.:** Topical corticosteroids phobia in patients with atopic eczema. *Br J Dermatol* 2000, 142, 931-936.
6. **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.
7. **Kalb R.E., Bagel J., Korman N.J., Lebwohl M.G., Horn E.J., Van Voorhees A.S.:** Treatment of intertriginous psoriasis: from the Medical Board of the National Psoriasis Foundation. *J Am Acad Dermatol* 2009, 60, 120-124.
8. **Reitamo S., Rustin M., Harper J., Kalimo K., Rubins A., Cambazard F. i inni:** 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, 942-951.
9. **Darsow U., Wollenberg A., Simon D.:** ETFAD/EADV eczema task force 2009 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis. *J EADV* 2010, 24, 317-328.
10. **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.
11. **Thaci D., Reitamo S., Gonzalez Ensens M.A., Moss C., Boccaletti V., Cainelli T. i inni:** 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, 1148-1156.
12. **Boguniewicz M., Leung D.Y.:** Atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2006, 117, 475-480.
13. **Larsen F.S., Hanifin J.M.:** Epidemiology of atopic dermatitis. *Immunol Allergy Clin North Am* 2002, 22, 1-24.
14. **Rudikoff D., Lebwohl M.:** Atopic dermatitis. *Lancet* 1998, 351, 1715-1721.
15. **Reitamo S., Wollenberg A., Schöpf E., Perrot J.L., Marks R., Ruzicka T. i inni:** Safety and efficacy of 1 year of tacrolimus ointment monotherapy in adults with atopic dermatitis. The European Tacrolimus Ointment Study Group. *Arch Dermatol* 2000, 136, 999-1006.
16. **Fleischer A.B., Ling M., Eichenfield L., Satoi Y., Jaracz E., Rico M.J. i inni:** Tacrolimus ointment for the treatment of atopic dermatitis is not associated with an increase in cutaneous infections. *J Am Acad Dermatol* 2002, 47, 562-570.
17. **Buchau A.S., Schaubert J., Hultsch T., Stuetz A., Gallo R.L.:** Pimecrolimus enhances TLR 2/6-induced expression of antimicrobial peptides in keratinocytes. *J Invest Dermatol* 2008, 128, 2646-2654.
18. **Fonacier L., Charlesworth E.N., Spergel J.M., Leung D.Y.:** The black box warning for topical calcineurin inhibitors: looking outside the box. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006, 97, 117-120.
19. **Thaci D., Salgo R.:** Malignancy concerns of topical calcineurin inhibitors for atopic dermatitis: facts and controversies. *Clin Dermatol* 2010, 28, 52-56.
20. **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.
21. **Patel T.S., Greer S.C., Skinner R.B.:** Cancer concerns with topical immunomodulators in atopic dermatitis: overview of data and recommendations to clinicians. *Am J Clin Dermatol* 2007, 8, 189-194.
22. **Arellano F.M., Wentworth C.E., Arana A., Fernandez 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.
23. **Berger T.G., Duvic M., Van Voorhees A.S., Frieden I.J.:** The use of topical calcineurin inhibitors in dermatology: safety concerns. Report of the American Academy of Dermatology Association Task Force. *J Am Acad Dermatol* 2006, 54, 818-823.
24. **Niwa Y., Terashima T., Sumi H.:** Topical application of the immunosuppressant tacrolimus accelerates carcinogenesis in mouse skin. *Br J Dermatol* 2003, 149, 960-967.
25. **Jiang H., Yamamoto S., Nishikawa K., Kato R.:** Anti-tumor-promoting action of FK506, a potent immunosuppressive agent. *Carcinogenesis* 1993, 14, 67-71.
26. **Simon G.A., Maibach H.I.:** Relevance of hairless mouse as an experimental model of percutaneous penetration in man. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol* 1998, 11, 80-86.
27. **Lerche C.M., Philipsen P.A., Poulsen T., Wulf H.C.:** Topical pimecrolimus and tacrolimus do not accelerate photocarcinogenesis in hairless mice after UVA or simulated solar radiation. *Exp Dermatol* 2009, 18, 246-251.
28. **Tran C., Lübke J., Sorg O., Doelker L., Carraux P., Antille C. i inni:** Topical calcineurin inhibitors decrease the production of UVB-induced thymine dimers from hairless mouse epidermis. *Dermatology* 2005, 211, 341-347.
29. **Undre N.A., Moloney F.J., Ahmadi S., Stevenson P., Murphy G.M.:** Skin and systemic pharmacokinetics of tacrolimus following topical application of tacrolimus ointment in adult with moderate to severe atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2009, 160, 665-669.
30. **Rubins A., Gutmane R., Valdmane N., Stevenson P., Foster C., Undre N.:** Pharmacokinetics of 0.1% tacrolimus ointment after first and repeated application to adults with moderate to severe atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 2005, 125, 68-71.
31. **Allen D.M., Esterly N.B.:** Significant systemic absorption of tacrolimus after topical application in a patient with lamellar ichthyosis. *Arch Dermatol* 2002, 138, 1259-1260.
32. **Allen A., Siegfried E., Silverman R., Williams M.L., Elias P.M., Szabo S.K. i inni:** Significant absorption of topical tacrolimus in 3 patients with Netherton syndrome. *Arch Dermatol* 2001, 137, 747-750.
33. **Elias P.M.:** An appropriate response to the black-box warning: corrective, barrier repair therapy in atopic dermatitis. *Clin Med Dermatol* 2009, 2, 1-3.
34. **Hofman T., Cranswick N., Kuna P., Boznanski A., Latos T., Gold M. i inni:** Tacrolimus ointment does not affect the immediate response to vaccination, the generation of immune memory, or humoral and cell-mediated immunity in children. *Arch Dis Child* 2006, 91, 905-910.
35. **Papp K.A., Breuer K., Meurer M., Ortonne J.P., Potter P.C., de Prost Y. i inni:** 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.
36. **Jensen P., Hansen S., Moller B., Leivestad T., Pfeffer P., Geiran O. i inni:** Skin cancer in kidney and heart transplant

- recipients and different long-term immunosuppressive therapy regimens. *J Am Acad Dermatol* 1999, 40, 177-186.
37. **Opelz G., Döhler B.:** Lymphoma after solid organ transplantation: a collaborative transplant study report. *Am J Transplant* 2004, 4, 222-230.
 38. **Ghobrial I.M., Habermann T.M., Macon W.R., Ristow K.M., Larson T.S., Walker R.C. i inni:** Differences between early and late post transplant lymphoproliferative disorders in solid organ transplant patients: are they two different diseases? *Transplantation* 2005, 79, 244-247.
 39. **Hui R.L., Lide W., Chan J., Schottinger J., Yoshinaga M., Millares M.:** Association between exposure to topical tacrolimus or pimecrolimus and cancers. *Ann Pharmacother* 2009, 43, 1956-1963.
 40. **Schneeweiss S., Doherty M., Zhu S., Funch D., Schlienger R.G., Fernandez-Vidaurre C. i inni:** Topical treatments with pimecrolimus, tacrolimus and medium- to high-potency corticosteroids, and risk of lymphoma. *Dermatology* 2009, 219, 7-21.
 41. **Arana A., Wentworth C.E., Fernandez-Vidaurre C., Schlienger R.G., Conde E., Arellano F.M.:** Incidence of cancer in the general population and in patients with or without atopic dermatitis in the U.K. *Br J Dermatol* 2010, 163, 1036-1043.
 42. **Hagströmer L., Ye W., Nyrén O., Emtestam L.:** Incidence of cancer among patients with atopic dermatitis. *Arch Dermatol* 2005, 141, 1123-1127.
 43. **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.
 44. **Naylor M., Elmets C., Jaracz E., Rico J.M.:** Non-melanoma skin cancer in patients with atopic dermatitis treated with topical tacrolimus. *J Dermatol Treat* 2005, 16, 149-153.
 45. Protopic: EPAR – Summary for the public. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000374/WC500046825.pdf
 46. Protopic (tacrolimus ointment): US prescribing information. Deerfield (IL): Astellas Pharma US Inc., 2006 Jan.

Otrzymano: 6 VII 2012 r.

Zaakceptowano: 25 IX 2012 r.