

Miejscowe stosowanie takrolimusu jako alternatywna terapia łojotokowego zapalenia skóry – badanie pilotażowe

Topical therapy with tacrolimus as an alternative therapy for seborrheic dermatitis – a pilot study

Grażyna Kamińska-Winciorek, Ligia Brzezińska-Wcisło

Katedra i Klinika Dermatologii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach, kierownik Katedry i Kliniki: prof. dr hab. n. med. Ligia Brzezińska-Wcisło

Post Dermatol Alergol 2007; XXIV, 5: 211–214

Streszczenie

Takrolimus należy do grupy makrolidów o właściwościach przeciwzapalnych. Mechanizm jego działania w porównaniu z glikokortykoidami jest wysoce selektywny i bezpieczny. Miejscowa skuteczność tego leku skłoniła autorów niniejszej pracy do podjęcia próby wykorzystania go w terapii wybranych schorzeń dermatologicznych, charakteryzujących się obecnością procesów zapalnych, m.in. łojotokowego zapalenia skóry. Ze względu na niewielką liczbę doniesień klinicznych dotyczących zastosowania takrolimusu (w postaci maści 0,1-procentowej) autorzy pracy postanowili ocenić efekty terapii łojotokowego zapalenia skóry z zastosowaniem tego preparatu. Takrolimus podawano 4 chorym z łojotokowym zapaleniem skóry, 2 razy dziennie, maksymalnie przez miesiąc lub krócej – w zależności od poprawy klinicznej. U wszystkich pacjentów uzyskano całkowite ustąpienie ognisk chorobowych. Wśród objawów niepożądanych najczęściej stwierdzano świąd i pieczenie w miejscu aplikacji preparatu. Takrolimus może stanowić nową opcję terapeutyczną łojotokowego zapalenia skóry.

Słowa kluczowe: łojotokowe zapalenie skóry, inhibitory kalcyneuryny, takrolimus.

Abstract

Tacrolimus is a macrolactam and has anti-inflammatory properties. Compared to glucocorticosteroids, it is characterized by a high level of selectivity and safety. The topical efficacy of this drug allows it to be used in the therapy of selected inflammatory dermatoses, including seborrheic dermatitis. Because of the few clinical reports in the literature concerning application of tacrolimus (ointment 0.1%), the authors observed its use as a therapy of seborrheic dermatitis. Tacrolimus was applied twice daily in 4 patients with seborrheic dermatitis for up to month, which resulted in clearance of skin lesions. In all the patients, total disappearance of skin lesions was noted. The most common side effects were itching and burning at the sites of application. Tacrolimus seems to be a new therapeutic option in the management of seborrheic dermatitis.

Key words: seborrheic dermatitis, calcineurin inhibitor, tacrolimus.

Wprowadzenie

Łojotokowe zapalenie skóry (łac. *dermatitis seborrhoica*) należy do dermatoz o przewlekłym i nawrotowym przebiegu, z tendencją do zaostrzeń. Charakteryzuje się nasilonym złuszczeniem, rumieniami w obrębie twarzy, owłosionej skóry głowy oraz klatki piersiowej. Zmianom skórnym bardzo często towarzyszą świąd i pieczenie.

W leczeniu łojotokowego zapalenia skóry stosuje się glikokortykoidy – miejscowo, miejscowe leki przeciwgrzy-

bicze, głównie pochodne azolowe, a także erytromycynę, metronidazol oraz naświetlania TL-01 [1, 2].

Dotychczas takrolimus, który zalicza się do grupy inhibitorów kalcyneuryny, charakteryzujący się wysoką skutecznością kliniczną, brakiem efektów ubocznych typowych dla glikokortykoidów, wykorzystywano w terapii atopowego zapalenia skóry u dorosłych i dzieci, wydłużając okres remisji oraz zmniejszając częstość nawrotów tego schorzenia [3]. Wysoka miejscowa skuteczność te-

Adres do korespondencji: dr n. med. Grażyna Kamińska-Winciorek, Katedra i Klinika Dermatologii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego, ul. Francuska 20/24, 40-024 Katowice, tel./faks +48 32 256 11 82, e-mail: gagakaminska@wp.pl

Tab. 1. Obserwacja zmian skórnych w przebiegu łojotokowego zapalenia skóry u pacjentów leczonych podczas terapii miejscowej takrolimusem w skali nasilenia objawów (0–6)

1. pacjent								
dzień	0.	3.	5.	7.	10.	14.	21.	30.
rumień	5	6	1	0	1	0	0	0
złuszczenie	5	5	0	0	0	0	0	0
2. pacjent								
dzień	0.	3.	5.	7.	10.	14.	21.	30.
rumień	5	1	6	1	1	0	0	0
złuszczenie	4	0	0	0	0	0	0	0
3. pacjent								
dzień	0.	3.	5.	7.	10.	14.	21.	30.
rumień	4	2	1	0	0	0	0	0
złuszczenie	4	2	1	0	0	0	0	0
4. pacjent								
dzień	0.	3.	5.	7.	10.	14.	21.	30.
rumień	2	0	0	0	0	0	0	0
złuszczenie	6	0	0	0	0	0	0	0

go leku skłoniła autorów niniejszej pracy do podjęcia próby wykorzystania go w terapii wybranych schorzeń dermatologicznych, charakteryzujących się obecnością procesów zapalnych. Takrolimus może stanowić rozwiązanie terapeutyczne w przypadku wystąpienia efektów ubocz-

nych przyjmowania glikokortykoidów, bardzo często wykorzystywanych w leczeniu miejscowym łojotokowego zapalenia skóry.

Cel pracy

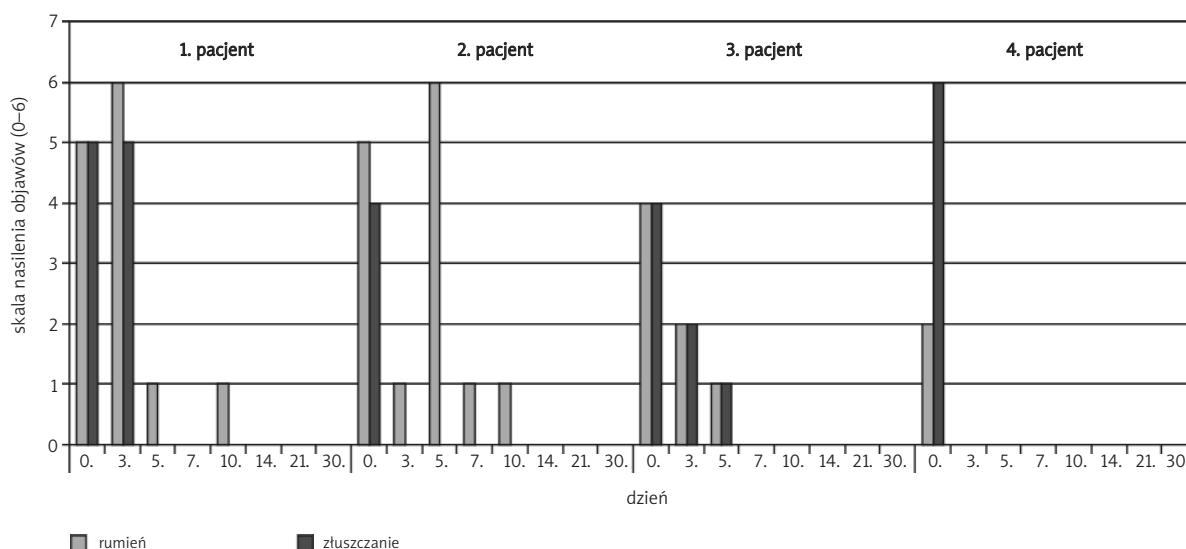
Celem pracy była ocena efektów miejscowego leczenia łojotokowego zapalenia skóry za pomocą takrolimusu (w postaci maści 0,1-procentowej).

Materiał i metody

Do badania zakwalifikowano pacjentów chorujących na łojotokowe zapalenie skóry, u których stwierdzono brak poprawy klinicznej po dotychczas stosowanych preparatach miejscowych, zawierających glikokortykoidy, antybiotyki, chemioterapeutyki (przez min. 3 mies. przed zastosowaniem takrolimusu).

U pacjentów zastosowano miejscowo takrolimus w postaci 0,1-procentowej maści, 2 razy dziennie, maksymalnie przez miesiąc – w zależności od poprawy klinicznej. Leczenie zakończono przed upływem 4 tyg. w przypadku całkowitej poprawy klinicznej (pełna remisja) lub wystąpienia nasilonych objawów ubocznych, albo pogorszenia stanu miejscowego. W miejscu aplikowania takrolimusu nie były stosowane żadne inne preparaty, ani leki o działaniu systemowym podawane ogólnie.

Podczas wizyt kontrolnych dokonano oceny efektów klinicznych – w kolejnych dniach obserwacji 3., 5., 7., 10., 14., 21. i 30. Na podstawie ankiety określono objawy niepożądane (świąd, pieczenie, obrzęk, rumień) oraz stopień poprawy klinicznej.

**Ryc. 1.** Poprawa kliniczna u pacjentów z łojotokowym zapaleniem skóry leczonych miejscowo takrolimusem



Ryc. 2. Zmiany rumieniowo-złuszczające w przebiegu łojotokowego zapalenia skóry u 1. pacjenta przed włączeniem leczenia (dzień 0.)



Ryc. 3. Pełne ustąpienie ognisk o charakterze łojotokowego zapalenia skóry u 1. chorego w 21. dniu terapii

Wyniki

Leczeniu poddano 4 pacjentów (mężczyzn) z rozpoznaniem klinicznym łojotokowym zapaleniem skóry. Wiek chorych wynosił 26–44 lat (średnio 33 lata). Choroba trwała 1–5 lat, a do zaostrzeń dochodziło średnio 4–10 razy w roku. Zmiany skórne miały charakter rumieniowo-złuszczający, lokalizowały się głównie w obrębie policzków (w 2 przypadkach), nosa (1) oraz łuków brwiowych (1). Nasilenie rumienia i złuszczenia określono w skali 1–6. Szybkość ustępowania zmian obrazuje tab. 1. i ryc. 1. Rumień i złuszczenie mijały najszybciej między 3.–7. dniem terapii miejscowej takrolimusem, a pełną remisję odnotowano u wszystkich 4 pacjentów. Pełne ustąpienie zmian stwierdzono u wszystkich chorych – w 2 przypadkach po 3 i 7 dniach, w pozostałych 2 przypadkach po 14 dniach. Terapię podtrzymującą stosowano jeszcze przez 7 dni po ustąpieniu zmian skórnych. Poprawę kliniczną obrazują ryc. 2. i 3. u 1. pacjenta (stan kolejno w 0. i 21. dniu obserwacji).

Tab. 2. Działania niepożądane u pacjentów z łojotokowym zapaleniem skóry podczas terapii miejscowej takrolimusem w skali nasilenia objawów (0–6)

1. pacjent								
dzień	0.	3.	5.	7.	10.	14.	21.	30.
rumień napadowy	0	6	0	0	0	1	1	0
świąd	0	6	0	1	0	0	0	0
pieczenie	0	6	1	0	1	1	0	0
obrzęk	0	0	0	0	0	0	0	0
dyskomfort	0	6	2	0	0	1	0	0
nadwrażliwość na UV	0	0	0	0	0	0	0	0
2. pacjent								
dzień	0.	3.	5.	7.	10.	14.	21.	30.
rumień napadowy	0	0	0	1	1	0	0	0
świąd	0	0	0	0	0	0	0	0
pieczenie	0	1	0	0	0	0	0	0
obrzęk	0	0	0	0	0	0	0	0
dyskomfort	0	0	0	0	0	0	0	0
nadwrażliwość na UV	0	0	0	0	0	0	0	0
3. pacjent								
dzień	0.	3.	5.	7.	10.	14.	21.	30.
rumień napadowy	0	1	1	0	0	0	0	0
świąd	1	1	0	0	0	0	0	0
pieczenie	0	0	0	0	0	0	0	0
obrzęk	0	0	0	0	0	0	0	0
dyskomfort	0	0	0	0	0	0	0	0
nadwrażliwość na UV	0	0	0	0	0	0	0	0
4. pacjent								
dzień	0.	3.	5.	7.	10.	14.	21.	30.
rumień napadowy	0	3	0	0	0	0	0	0
świąd	0	3	0	0	0	0	0	0
pieczenie	0	1	0	0	0	0	0	0
obrzęk	0	0	0	0	0	0	0	0
dyskomfort	0	0	0	0	0	0	0	0
nadwrażliwość na UV	0	0	0	0	0	0	0	0

W tab. 2. przedstawiono działania niepożądane w postaci rumienia napadowego, obrzęku, pieczenia, uczucia dyskomfortu i nadwrażliwości na promieniowanie ultrafioletowe. Objawy uboczne o największym nasileniu pojawiały się zazwyczaj między 3.–5. dniem stosowania

takrolimusu. Najczęściej obserwowano pojawianie się rumienia napadowego w miejscu aplikacji, świądu i pieczenia. W jednym przypadku pacjent odczuwał nasilony dyskomfort. U innego chorego wystąpił rumień po spożyciu alkoholu. Żaden z pacjentów nie podawał nadwrażliwości na promieniowanie ultrafioletowe (wynikało to z konieczności ochrony przed UV).

Omówienie wyników

Takrolimus należy do grupy makrolidów – inhibitorów kalcyneuryny. Po raz pierwszy wyizolowano go w 1984 r. ze szczepu *Streptomyces tsukubaensis* [3]. Działanie tego leku polega na hamowaniu wczesnej aktywacji limfocytów T przez połączenie z białkiem wiążącym (makrofiliną) FK506 [3, 4]. Inhibitory kalcyneuryny (takrolimus oraz pimekrolimus) wykorzystywano głównie w leczeniu atopowego zapalenia skóry [3]. W piśmiennictwie istnieją doniesienia nt. dobrych efektów terapeutycznych w leczeniu łojotokowego zapalenia skóry za pomocą pimekrolimusu w postaci 1-procentowego kremu [5, 6] oraz takrolimusu [7–9]. Pozytywny efekt terapeutyczny stosowanego takrolimusu w leczeniu *dermatitis seborrhoica* wynika nie tylko z jego działania przeciwzapalnego, ale również przeciwgrzybiczego w stosunku do *Malassezia furfur* [7, 10].

W badaniu Meshkinpour i wsp. [8] grupę 18 pacjentów z łojotokowym zapaleniem skóry leczono takrolimusem w postaci maści 0,1-procentowej przez 28 dni. U 11 (61%) chorych uzyskano całkowite ustąpienie zmian skórnych. U 9 badanych wystąpiły objawy niepożądane – pieczenie i podrażnienia [8].

Obserwacje Braza i wsp. [9] również potwierdziły skuteczność takrolimusu w terapii *dermatitis seborrhoica*. Takrolimus stosowano raz dziennie do czasu ustąpienia zmian, po czym leczenie kontynuowano jeszcze przez 7 dni. Zmiany skórne w postaci rumienia u 13 chorych uległy poprawie o 66,1% w 2. tyg. oraz o 70,9% w 6. tyg. Ponadto stwierdzono zmniejszenie tłuszczenia oraz odnotowano ogólną poprawę stanu skóry [9]. Nie obserwowano poważnych działań ubocznych, poza świądem i pieczeniem w miejscu aplikacji (u 5 z 13 badanych).

Wśród objawów niepożądanych związanych ze stosowaniem takrolimusu miejscowo wymienia się najczęściej pieczenie i świąd w miejscu aplikacji, które ustępują w ciągu kilku dni [11]. Obserwuje się również wystąpienie rumienia po spożyciu alkoholu, jednakże mechanizm tego zjawiska nie został dotychczas poznany [4]. U jednego pacjenta odnotowano takie właśnie działanie niepożądane. Inhibitory kalcyneuryny mogą nasilać efekt immunosupresyjny promieniowania ultrafioletowego, dlatego ważne jest unikanie ekspozycji na UV podczas leczenia takrolimusem [4]. W 2006 r. *Food and Drug Administration* (FDA) przyjęła uzupełniony tekst informacji o lekach z grupy inhibitorów kalcyneuryny dotyczącej możliwego, ale niepewnego ryzyka rozwoju raka i chłoniaka skóry [12]. Większość dermatologicznych towarzystw naukowych

(m.in. *American Academy of Dermatology* – AAD, *European Academy of Dermatology and Venereology* – EADV) uznało, że zaniepokojenie FDA ryzykiem pojawienia się ww. nowotworów jest bezpodstawne i nie zostało poparte odpowiednimi dowodami klinicznymi [13].

Wnioski

Wstępne obserwacje autorów potwierdzają, że stosowanie takrolimusu w postaci 0,1-procentowej maści może być alternatywną terapią łojotokowego zapalenia skóry. Pozytywne wyniki leczenia wiążą się z brakiem atrofogennego działania takrolimusu oraz tworzenia rumienia i teleangiektazji jako typowych efektów niepożądanych glikokortykoterapii.

Piśmiennictwo

1. Brzezińska-Wcisło L. Co nowego w etiopatogenezie i leczeniu łojotokowego zapalenia skóry? *Post Dermatol Alergol* 2005; 1: 10-3.
2. Rigopoulos D, Ioannides D, Kalogeromitros D, et al. Pimecrolimus cream 1% vs. betamethasone 17-valerate 0.1% cream in the treatment of seborrheic dermatitis. A randomized open-label clinical trial. *Br J Dermatol* 2004; 151: 1071-5.
3. Wolska H, Błaszczak M. Takrolimus i pimecrolimus w dermatologii. Cz. I. Leczenie atopowego zapalenia skóry. *Przegl Dermatol* 2004; 3: 199-208.
4. Reitamo S, Remitz A. Miejscowe leczenie immunomodulujące u chorych na atopowe zapalenie skóry. *Post Dermatol Alergol* 2004; 4: 159-65.
5. High WA, Pandya AG. Pilot trial of 1% pimecrolimus cream in the treatment of seborrheic dermatitis in African American adults with associated hypopigmentation. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54: 1083-8.
6. Rallis E, Nasiopoulou A, Kouskoukis C, et al. Pimecrolimus cream 1% can be an effective treatment for seborrheic dermatitis of the face and trunk. *Drugs Exp Clin Res* 2004; 30: 191-5.
7. Wolska H, Błaszczak M. Takrolimus i pimecrolimus w dermatologii. Cz. II. Leczenie innych niż AZS chorób skóry. *Przegl Dermatol* 2004; 5: 371-82.
8. Meshkinpour A, Sun J, Weinstein G. An open pilot study using tacrolimus ointment in the treatment of seborrheic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49: 145-7.
9. Braza TJ, DiCarlo JB, Soon SL, McCall CO. Tacrolimus 0.1% ointment for seborrheic dermatitis: an open-label pilot study. *Br J Dermatol* 2003; 148: 1242-4.
10. Nagagawa H, Etoh T, Yakota Y, et al. Tacrolimus has antifungal activities against *Malassezia furfur* isolated from healthy adults and patients with atopic dermatitis. *Clin Drug Invest* 1996; 12: 245-50.
11. Furue M, Uchi H, Moroi Y, et al. Topical tacrolimus in the management of atopic dermatitis in Japan. *Dermatol Ther* 2006; 19: 118-26.
12. Ring J, Barker J, Behrendt H, et al. Review of the potential photo-carcinogenicity of topical calcineurin inhibitors: position statement of the European Dermatology Forum. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2005; 19: 663-71.
13. Fowler J. Pimecrolimus a topical calcineurin inhibitor for atopic dermatitis and other inflammatory skin diseases. *Expert Rev Dermatol* 2006; 3: 343-53.