

# Bezpieczeństwo stosowania miejscowych inhibitorów kalcyneuryny

Prof. dr hab. n. med.  
**Anna Sysa-  
Jędrzejowska**

Kierownik Katedry i Kliniki  
Dermatologii i Wenerologii  
UM w Łodzi

T E R A P I A

## The safety of topical calcineurin inhibitors

### S U M M A R Y

Topically applied calcineurin inhibitors have been said to have some benefit in the treatment of immunologically mediated skin diseases and mucosal disorders, This paper reviews current evidence of the efficacy and safety of these agents. Current literature data suggests that topical tacrolimus and pimecrolimus are minimally absorbed through the oral mucosa and skin and give rise to few clinically significant local or systemic adverse side effects. According to the latest knowledge there is no scientific evidence of an increase risk of malignancy due to topical treatment with calcineurin inhibitors. Even though the incidence of malignancy development is low the need for long lasting follow-up is pointed out.

**Miejscowe stosowanie inhibitorów kalcyneuryny ma zastosowanie w leczeniu chorób skóry i błon śluzowych o podłożu immunologicznym. W artykule przedstawiono obecny stan wiedzy na temat wskazań i bezpieczeństwa stosowania tych leków. Dane literatury wskazują, że takrolimus i pimecrolimus stosowane miejscowo ze względu na słabe wchłanianie przez skórę i błony śluzowe nie mają działania ogólnoustrojowego. Do chwili obecnej brak jest dowodów wskazujących na zwiększone ryzyko rozwoju nowotworów u osób stosujących miejscowo inhibitory kalcyneuryny. Pomimo niskiego ryzyka rozwoju nowotworów skóry istnieje wskazanie prowadzenia dalszych obserwacji w dłuższym horyzoncie czasowym.**

Sysa-Jędrzejowska A.: Bezpieczeństwo stosowania miejscowych inhibitorów kalcyneuryny. *Alergia*, 2011, 1: 17-20

W chorobach, w patogenezie których reakcje immunologiczne odgrywają zasadniczą rolę, znajdują zastosowanie leki o działaniu przeciwzapalnym i immunosupresyjnym. Ponieważ te dwa zjawiska często nakładają się na siebie wskazania do stosowania leków o tym działaniu pokrywają się (1, 2). Historia miejscowych leków immunosupresyjnych jest bardzo zbliżona. Inhibitory kalcyneuryny takie jak Tacrolimus i Pimecrolimus zostały wprowadzone do leczenia początkowo w transplantologii, celem zapobiegania odrzuceniu przeszczepów. W kolejnych latach podjęto próbę wdrożenia ich do leczenia w postaci aplikacji miejscowej. Zastosowanie Cyklosporyny A w dermatologii nie dało spodziewanych efektów terapeutycznych, co tłumaczy się dużą jej cząsteczką i słabą penetracją w głąb skóry. Na przełomie roku 2000 zarejestrowano dwa inhibitory kalcyneuryny (TCIs) w formie miejscowej. Tacrolimus w postaci maści 0,1% i 0,03% oraz

Pimecrolimus krem 1%. Ich siła działania przeciwzapalnego i immunosupresyjnego jest istotnie większa niż silnie działających glikokortykosteroidów (GKS) (1).

### **Ich zasadniczy mechanizm działania polega na**

- **hamowaniu antygenowo swoistych i nieswoistych limfocytów T skóry poprzez blokowanie transkrypcji genów dla cytokin prozapalnych oraz obniżeniu ekspresji receptorów IgE o wysokim powinowactwie, znajdujących się na komórkach Langerhansa**
- **hamowaniu wydzielania mediatorów stanu zapalnego z mastocytów, leukocytów kwaso- i zasadochłonnych.**

### **Tacrolimus hamuje również uwalnianie i syntezę de novo prostaglandyny D2 z mastocytów aktywowanych IgE (3).**

Ocenia się (4, 5), że Tacrolimus jest jednym z najlepiej przebadanych leków stosowanych w chorobach skóry. Ponad 19 000 pacjentów, w tym 7 600 dzieci brało udział w badaniach klinicznych tego leku [4].

W leczeniu miejscowym AZS lekiem pierwszego rzutu są GKS. Ze względu jednak na przewlekłość i nawrotowość procesu chorobowego z jednej strony i możliwość rozwoju objawów niepożądanych z drugiej – istnieją pewne ograniczenia dotyczące zarówno czasu aplikacji jak i okolic szczególnie predysponowanych do rozwoju objawów ubocznych.

### **TCIs jako leki o wysokim powinowactwie do receptora, nie powodujące rozwoju zaników i wykazujące słabe wchłanianie do skóry są niezwykle przydatne w długotrwałej aplikacji oraz w przypadku leczenia okolic, w których wchłanianie jest wielokrotnie zwiększone, a więc twarzy, fałdów i okolic płciowych (6, 7).**

Na bezpieczeństwo terapii składa się jej skuteczność i charakter objawów niepożądanych.

Najwięcej doniesień o skuteczności leków z tej grupy dotyczy leczenia atopowego zapalenia skóry. Na podkreślenie zasługuje fakt, że liczebność grup badawczych była bardzo duża. Podsumowanie wyników leczenia w grupie 240 osób dorosłych i dzieci w okresie 6 miesięcy wykazało poprawę stanu klinicznego u większości chorych (8). Podobnie Reitamo i wsp (5) w czteroletniej obserwacji u chorych na AZS z BSA pomiędzy 5% i 60% u 782 chorych, z których 50% ukończyło badanie a średni czas follow-up wynosił 1422 dni zdecydowaną poprawę stanu miejscowego obserwowali u 90% chorych. Podobny dobry efekt terapeutyczny potwierdzony był w licznych publikacjach (9, 10, 11, 12).

## **Objawy uboczne w przebiegu leczenia TCIs**

Świąd jest zasadniczym objawem AZS. Nie leczony prowadzi do nasilenia odruchu drapania, którego skutkiem jest m.in. zaostrzenie objawów klinicznych wyprysku. Podkreśla się dużą przydatność TCIs w szybkiej redukcji tego objawu (13).

Istnieje zgodność obserwacji dotyczącej dobrej tolerancji TCIs. Najczęstszym odnotowywanym objawem ubocznym jest świąd i pieczenie, które występuje u 30 do 50% leczonych. Dotyczy częściej osób dorosłych niż dzieci i ustępuje w ciągu kilku (ok. 7) pierwszych dni leczenia (4, 5, 14).

Wyraźne zmniejszenie ich nasilenia obserwuje się w przypadku aplikacji leku na osuszoną skórę. Wy tłumaczeniem tego zjawiska są badania eksperymentalne Stander a i

wsp. (15). Badacze wykazali, że u myszy z wywołanym kontaktowym zapaleniem skóry, miejscowe stosowanie Pimecrolimusu i Tacrolimusu powodowało wydzielanie substancji P i peptydu genu zależnego od kalcytoniny z afferentnych włókien nerwowych w początkowym okresie stanu zapalnego. Wiązanie neuropeptydów z mastocytami powodowało ich degranulację i uwalnianie mediatorów takich jak histamina i tryptaza, które poprzez odpowiednie receptory obecne na czuciowych włóknach nerwowych powodowały ich drażnienie.

Zaskakującym jest brak zwiększonej predyspozycji do rozwoju miejscowych, bakteryjnych zakażeń skóry w trakcie leczenia miejscowego. Częstość występowania impetiginizacji ocenia się na 3-21% (4, 16, 17, 18) co nie różni się od częstości zakażeń występujących w grupach chorych nieleczonych miejscowo Tacrolimusem i Pimecrolimusem. Istotny jest również brak wzrostu częstości zakażeń w trakcie przedłużonego leczenia. Obserwacje te potwierdzili Reitamo i wsp (5) w pierwszych ogólnoeuropejskich badaniach obejmujących dzieci i osoby dorosłe w okresie 4-letniej obserwacji. Autorzy wykazali również, że świąd i pieczenie częściej występowały w okolicach leczonych, natomiast rozwój zmian bakteryjnych dotyczył raczej okolic nieleczonych.

**Tłumaczy to badanie eksperymentalne, w którym stwierdzono nasilenie ekspresji naturalnych białek przeciwbakteryjnych w ludzkich keratynocytach pod wpływem działania Pimecrolimusu. Związek ten również miał działanie bakteriostatycznie w stosunku do Staphylococcus aureus, które zależne było od dawki (19).**

Należy jednak zaznaczyć, że podobnie jak w przypadku GKS istnieje możliwość rozwoju nadwrażliwości kontaktowej na TCIs. Aczkolwiek do chwili obecnej opisano pojedyncze przypadki kontaktowego zapalenia skóry wywołane Pimecrolimusem, to podobieństwo budowy chemicznej Tacrolimusu nie wyklucza reakcji kontaktowej również i na ten lek (20).

## Terapia proaktywna

W badaniach nad patogenezą AZS istotnym przełomem było wykazanie, że w przebiegu choroby w skórze pozornie niezmienionej obecne są zarówno zaburzenia dotyczące budowy jak i funkcji immunologicznej (21). Wiele danych potwierdza, że są one w znacznym stopniu zależne od mutacji genu filagryny (22). Obserwacje te w istotny sposób wpłynęły na zmianę filozofii postępowania terapeutycznego w AZS. Wyrazem tego jest wprowadzenie terapii proaktywnej polegającej na kontynuacji przerywanego, przewlekłego stosowania Tacrolimusu w okresie remisji klinicznej w okolicach, w których zwykle występuje największe nasilenie zmian chorobowych lub w okolicach, w których były obecne zmiany wypryskowe w trakcie ostatniego zaostrzenia (17, 23, 24, 25, 26, 27). O uznanej skuteczności i bezpieczeństwie tej formy leczenia świadczy fakt, że terapia proaktywna jest rekomendowana w ostatnim konsensusie Europejskiej Akademii Dermatologii i Wenerologii z 2009 roku dotyczącej leczenia AZS. Należy podkreślić, że dotyczy to zarówno osób dorosłych jak i dzieci (28).

## Zastosowanie TCIs w innych chorobach skóry dermatologicznych

Aczkolwiek głównym wskazaniem leczniczym TCIs jest atopowe zapalenie skóry, to ich siła działania przeciwzapalnego i bezpieczeństwo terapeutyczne skłoniło do zastosowania leków z tej grupy w innych chorobach skóry o podłożu zapalnym. Opisano korzystny efekt leczniczy zapalenia skóry powiek zarówno o nieswoistym charakterze (21 osób) jak i zmian kontaktowych tej okolicy (20 osób). U 80% uzyskano istotną poprawę stanu miejscowego. W obu opisanych grupach świąd i pieczenie zgłaszane było jako jedyne

objawy uboczne. Nie wykazano wzrostu ciśnienia śródgałkowego, które może rozwijać się w przebiegu terapii kortykosteroidowej (29, 30).

Do niezwykle trudnych terapeutycznie przypadków należy liszaj zanikowy (lichen sclerosus), ze względu zarówno na wiek, bowiem dotyczyć może dzieci, jak i lokalizacji, ponieważ w większości przypadków rozwija się w obrębie błon śluzowych okolic płciowych. Lekiem pierwszego rzutu są miejscowe GKS, ale ze względu na przeciwwskazania do przewlekłego stosowania na te okolice jak też niejednokrotnie oporność na leczenie alternatywą są miejscowe inhibitory kalcyneuryny. Opisano ustąpienie zmian subiektywnych i klinicznych okolicy anogenitalnej u 71 letniej kobiety z długoletnim wywiadem chorobowym w trakcie sześciotygodniowej terapii (31). Sukces terapeutyczny i brak istotnych objawów niepożądanych obserwowano u trojga dzieci i trzech osób dorosłych (32). Lek aplikowano 1x dziennie a okres obserwacji po ustąpieniu zmian wynosił jeden rok. W tym czasie nie obserwowano rozwoju nowych wykwitów chorobowych. Kolejny opis dotyczył 19-letniej kobiety, u której zmiany trwały od 6 miesięcy (33). Tacrolimus stosowano 2x dziennie na okolice sromu. W ciągu 6 pierwszych tygodni leczenia ustąpił ból i pieczenie a zmiany chorobowe wchłonęły się w ciągu 4 miesięcy. Istotnym jest, że pomimo kilkumiesięcznego stosowania leku na okolice, w których wchłanianie jest istotnie zwiększone, nie odnotowano objawów niepożądanych poza przejściowym pieczeniem tej okolicy. Nie stwierdzono żadnych odchyień w badanych parametrach krwi i moczu. 12 miesięcy po zakończeniu leczenia nie stwierdzono nawrotu zmian chorobowych.

Podobny problem leczniczy dotyczy chorych na łuszczycę, u których grudki i tarczki łuszczycowe zlokalizowane są w okolicach pachwin, innych fałdów skóry oraz twarzy (7, 34). Również i w tych przypadkach stosowanie miejscowych, silnie działających GKS może powodować nieodwracalne uszkodzenie skóry. Stąd w 2009 roku Komitet Naukowy Narodowej Fundacji Na Rzecz Chorych na Łuszczycę (Medical Board of the National Psoriasis Foundation) Tacrolimus rekomenduje jako alternatywną metodę leczenia łuszczycy okolicy fałdów i twarzy w przypadku konieczności stosowania terapii przewlekłej (6).

## Promieniowanie UV a TCIs

Kontrowersyjny jest wpływ promieniowania UV na procesy biologiczne wywołane działaniem inhibitorów kalcyneuryny. W badaniach na modelu mysim wykazano, że zarówno Tacrolimus jak i Pimecrolimus istotnie redukują produkcję dimerów tyminy w skórze, które są markerem uszkodzenia DNA wywołanego promieniowaniem UVB (35). Ogawa i wsp. (36) uzyskali zmniejszenie nasilenia rumienia w okolicach poddanych uprzednio działaniu Tacrolimusu a następnie naświetlanych promieniowaniem UVB (37). W innych badaniach natomiast miejscowo stosowany lek nie zapobiegał ani nie przyspieszał rozwoju rumienia indukowanego promieniowaniem UVB. Autorzy zjawisko to tłumaczą m.in. nieznacznym wchłanianiem leku przez skórę oraz tym, że kluczowe znaczenie w rozwoju rumienia indukowanego UV ma histamina i prostaglandyny, które uwalniane są na drodze reakcji IgE niezależnej. Autorzy podkreślają, że obecnie brak jest dowodów silniejszego kancerogennego działania Tacrolimusu łącznie stosowanego ze światłem w porównaniu do samego promieniowania ultrafioletowego. Stąd uznają, że dopuszczalne jest kojarzenie tych dwóch metod leczenia, np. w bielactwie. Skuteczność tego leczenia była potwierdzona w licznych obserwacjach klinicznych (38, 39). Ze względu jednak na brak odległych obserwacji w przeciwwskazaniach znajdujących się w ulotce zawarte jest wskazanie unikania ekspozycji na promieniowanie UV.

## Czy miejscowe stosowanie inhibitorów kalcyneuryny ma działanie ogólnoustrojowe?

Niezwykle ważne z punktu widzenia bezpieczeństwa stosowanego leczenia jest stopień wchłaniania leku przez skórę do krwiobiegu i jego działa ogólnoustrojowe. Badania klinicznie i farmakokinetyczne przeprowadzone u chorych na AZS z rozległymi zmianami zapalnymi wykazały niewielki stopień wchłaniania Tacrolimusu osiagającego stężenie w krążeniu nieistotne klinicznie (4, 5, 14, 40, 41, 42). Potwierdza to brak działania ogólnoustrojowego w przypadku miejscowego stosowania leku. Podobne obserwacje uzyskali Sehgal i wsp. (20) badając grupę 1133 dzieci w wieku od 3 do 23 miesięcy w trakcie leczenia Pimecrolimusem obejmującego dwa lata. U 80% pacjentów oznaczalne stężenie leku wynosiło poniżej 1ng/ml (nieistotne klinicznie). Nie wykazano również różnic w absorpcji leku przez skórę zależnego od wieku dziecka. Nie odnotowano także zwiększonego ryzyka rozwoju zakażeń ogólnoustrojowych i miejscowych. Odpowiedz immunologiczna na wykonywane w tym czasie szczepienia była prawidłowa, co potwierdziło jedynie miejscowe działanie leku.

Undre i wsp (42) z zastosowaniem najnowszych technik badawczych określili dystrybusje Tacrolimusu w skórze i surowicy po aplikacji na rozległe powierzchnie skóry. Autorzy wykazali stopniowe obniżanie stężenia leku w skórze wraz z głębokością a retencja leku była krótka po jego odstawieniu. Nie potwierdzono również ogólnoustrojowego działania leku, bowiem u 64% badanych stężenie jego było poniżej 1ng/ml, a w 30% było nieoznaczalne.

**Na podkreślenie zasługuje również fakt, że największe przenikanie leku jest w okresie początkowym leczenia, w którym stan zapalny jest największy. W miarę ustępowania zmian chorobowych i odbudowy bariery naskórkowej stopień przenikania w głąb skóry zmniejsza się (4, 43).**

Zwiększone ryzyko rozwoju nowotworów u osób po przeszczepach narządów, leczonych ogólnie inhibitorami kalcyneuryny było przesłanką do prowadzenia obserwacji u pacjentów stosujących te leki w postaci miejscowej (4). Uznany jest wpływ leczenia immunosupresyjnego na zwiększenie ryzyka rozwoju Non Melanoma Skin Cancer (NMSC) i lymphoma. Badanie skórnej kancerogenezy na zwierzętach doświadczalnych wykazały rozbieżne wyniki. 20-tygodniowa aplikacja Tacrolimusu w różnych grupach badawczych powodowała wzrost częstości rozwoju brodawczaków, brak wzrostu częstości rozwoju raków skóry, a u niektórych zwierząt obserwowano działanie odwrotne leku, powodujące hamowanie rozwoju guzów nowotworowych (44). Należy jednak zaznaczyć, że rozwój lymphoma u myszy był indukowany dawką 26-47 krotnie wyższą niż stosuje się u ludzi jak też stopień wchłaniania przez skórę zwierząt jest istotnie wyższy niż u ludzi.

Wpływ poszczególnych leków immunosupresyjnych na rozwój nowotworów jest różny. Dowodem tego są wyniki eksperymentalne prowadzone przez Wulffa i wsp. (45), którzy u myszy promieniowaniem UVB w ciągu 15 tygodni indukowali rozwój niemelanocytowych raków skóry, a następnie stosowali Cyklosporynę A, Sirolimus i leczenie skojarzone tymi lekami. Wykazano, że Cyklosporyna A nasilała wzrost i progresję raków skóry, natomiast Sirolimus w monoterapii i leczeniu skojarzonym powodował hamowanie tego procesu.

**Inni autorzy podkreślają, że ryzyko rozwoju lymphoma dotyczy osób, które są leczone ogólnie inhibitorami kalcyneuryny w sposób przewlekły.**

Przypadki lymphoma opisane u osób leczonych preparatami miejscowymi są odmienne od tych występujących u osób po przeszczepach, gdzie mają zwykle charakter B-cell non Hodkin lymphoma, częściej związane są z węzłami chłonnymi a w komórkach nowotworowych stwierdzana jest klonalna integracja z wirusem Epsteina-Barra. Rozwija się zwykle w ciągu dwóch pierwszych lat leczenia po wykonanej transplantacji (4, 46, 47).

Podkreśla się również wpływ przewlekłego procesu zapalnego na rozwój nowotworów (4). Istnieją dowody, że chorzy na AZS, reumatoidalne zapalenie stawów i łuszczycę mają nawet 2,5 razy większe ryzyko rozwoju lymphoma. Badania prowadzone u pacjentów hospitalizowanych z powodu AZS wykazały, aczkolwiek nieistotną statystycznie, ale tendencję wzrostową ryzyka rozwoju raków skóry w trakcie 15 kolejnych lat obserwacji (47). Autorzy podkreślają jednak, że nie można wykluczyć wpływu innych stosowanych dotychczas metod leczenia o działaniu kancerogennym takich jak fototerapia i inne leki immunosupresyjne stosowane ogólnie.

Obserwacje te w stosunku do leków stosowanych miejscowo nie potwierdziły tych zależności. Badania porównawcze 4000 chorych z zapaleniem skóry, którzy byli leczeni miejscowymi inhibitorami kalcyneuryny i nie otrzymywali tych leków nie wykazały zależności pomiędzy sposobem leczenia i rozwojem NMSC (48, 49).

Interesujące dane dotyczące ryzyka rozwoju lymphoma przedstawił Arrelano i wsp. (50). Badaniem objęto 293 253 chorych na AZS, którzy leczeni byli różnymi metodami. W ocenie statystycznej uwzględniono grupy wiekowe nasilenie procesu chorobowego, czas trwania leczenia oraz stosowane GKS ogólnie i miejscowo (z uwzględnieniem siły działania) jak też miejscowe inhibitory kalcyneuryny.

**Wykazano, że największym czynnikiem ryzyka rozwoju lymphoma było nasilenie procesu chorobowego. W kolejności były to GKS stosowane ogólnie, miejscowo lub w skojarzeniu z TCIs. Inhibitory kalcyneuryny stosowane w monoterapii natomiast okazały się stanowić najniższe ryzyko rozwoju tego nowotworu.**

Autorzy w podsumowaniu podkreślają, że nie potwierdzili aby stosowanie leków z tej grupy w postaci miejscowej stanowiło ryzyko rozwoju lymphoma u chorych na AZS. Również inni autorzy podkreślają, że obecnie nie ma naukowych dowodów na zwiększone ryzyko rozwoju nowotworów u chorych leczonych miejscowo inhibitorami kalcyneuryny (51). Podobne wyniki uzyskał Schneeweiss i wsp. (52), którzy na podstawie bazy danych chorych leczonych Tacrolimusem, Pimecrolimuses i GKS o średniej i dużej sile działania, w porównaniu do odpowiednio dobranych grup kontrolnych, w trakcie długoletniej obserwacji nie stwierdzili zwiększonej częstości rozwoju lymphoma u osób leczonych.

Pewne teoretyczne przesłanki o zwiększonym ryzyku rozwoju nowotworów u chorych leczonych TCIs jak też wyniki obserwacji klinicznych i badań eksperymentalnych spowodowało, że w 2005 roku grupa ekspertów podpisała konsensus dotyczący profilu bezpieczeństwa TCIs. Stwierdzono w nim jednoznacznie, że obecnie brak jest dowodów zwiększonego ryzyka rozwoju nowotworu jak też kancerogennego działania TCIs, co związane jest z ograniczonym wchłanianiem tych leków stosowanych miejscowo i to zarówno u dorosłych jak i dzieci (53).

Kolejnym problemem terapeutycznym są choroby o podłożu immunologicznym, w przebiegu których współistnieją zmiany na błonach śluzowych. Liczne doniesienia literatury potwierdziły skuteczność Tacrolimusu i Pimecrolimusu w uzupełniającym leczeniu miejscowym takich chorób jak: pęcherzyca, pemfigoid, GVHR czy liszaj czerwony płaski (3). Podobnie do zmian skórnych do najczęściej obserwowanych działań ubocznych należy pieczenie w obrębie błon śluzowych (które może być również spowodowane podłożem), rzadziej przejściowe zaburzenie smaku i przebarwienia. Podkreśla się, że objawy te zmniejszają się lub ustępują całkowicie w trakcie kontynuacji leczenia.

Analiza zbiorcza wyników opublikowanych badań potwierdziła wysoką skuteczność TCIs oraz bezpieczeństwo wynikające z ograniczonego wchłaniania leku w aplikacji miejscowej. Aczkolwiek większość autorów podkreśla, że do chwili obecnej brak jest obiektywnych danych wskazujących na zwiększone ryzyko rozwoju nowotworów błon

śluzowych wywołanych TCIs to jednak szczególnego omówienia wymagają przypadki rozwoju raka kolczystokomórkowego w miejscu aplikacji leku (54). Pierwszy przypadek dotyczył 56-letniej kobiety z 6-letnim wywiadem nadżerkowej postaci liszaja płaskiego leczonej przez 3 lata Tacrolimusem. Drugi przypadek to rozwój SCC u 57-letniego mężczyzny z zapaleniem żołądki trwającego dwa lata, u którego nowotwór rozwinął się po 2,5 miesiącach leczenia. Należy jednak zaznaczyć, że rozpoznanie nie było weryfikowane badaniem histopatologicznym przed podjęciem leczenia. Nie można więc wykluczyć, że nowotwór we wczesnym okresie rozwoju mógł być przyczyną błędnego rozpoznania (3).

**Stąd obecna rekomendacja Europejskiej Agencji Lekowej (European Medicines Agency) obejmuje: celowość stosowania leczenia przerywanego Tacrolimusem, korzyści ze stosowanego leczenia miejscowego TCIs muszą przewyższać spodziewane ryzyko a rozpoznanie winno być ściśle określone przed podjęciem leczenia, celem wykluczenia błędnych rozpoznań, zwłaszcza w odniesieniu do liszaja płaskiego nadżerkowego błon śluzowych (3).**

Reasumując należy podkreślić, że pomimo wysokiej skuteczności i bezpieczeństwa stosowania miejscowych inhibitorów kalcyneuryny potwierdzonych licznymi danymi, prowadzenie dalszych randomizowanych badań jest konieczne celem uzyskania odległych obserwacji



Piśmiennictwo:

- Berth-Jones J. Topical therapy. In: Rook's Text-book of Dermatology. Breathnal S, Cox N, Griffiths C. (eds) Blackwell Sci. Ltd. Oxford 2004; 75.1-75.35
- Callen JP. Immunomodulators. In: Dermatology. Bologna JL, Lorizzo JL, Rapini RP (eds) Mosby Elsevier 2009; 1973-1991
- Johani K, Hegarty A, Porter S, et al.: Calcineurin inhibitors in oral medicine. J Am Acad Dermatol 2009; 61: 829-40
- Rustin M. The safety of tacrolimus ointment for the treatment of atopic dermatitis: a review. Br J Dermatol; 157: 861-873
- Reitamo C, Rustin M, Harper J, et al. 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
- Kalb R, Bagel J, Korman N et al. Treatment of intertriginous psoriasis: from the Medical Board of the National Psoriasis Foundation. J Am Acad Dermatol 2009; 60: 120-124
- Lam J, Polifka, Dohil M. Safety of dermatologic drugs used in pregnant patients with psoriasis and other inflammatory skin diseases. J Am Acad Dermatol 2008; 59: 295-315
- Remitz A, Harper J, Kustin M et al. Long-term safety and efficacy of tacrolimus ointment for the treatment of atopic dermatitis in children. Acta Derm Venereol 2007; 87: 54-62
- Kalavala M, Dohil MA. Calcineurin inhibitors in pediatric atopic dermatitis: a review of current evidence. Am J Clin Dermatol 2011; 12: 15-24
- Kubota Y, Yoneda K, Nakai K et al. Effect of sequential applications of topical tacrolimus and topical corticosteroids in the treatment of pediatric atopic dermatitis: An open-label pilot study. J Am Acad Dermatol 2009; 60: 212-217
- Chen SL, Yan J, Wang FS. Two topical calcineurin inhibitors for the treatment of atopic dermatitis in pediatric patients. J Dermatol Treat 2010; 21: 144-156
- Kirsner RS, Heffernan MP, Antaya R. Safety and efficacy of tacrolimus ointment versus pimecrolimus cream in the treatment of patients with atopic dermatitis. Acta Derm Venereol 2010; 90: 58-64
- Fleischer AB, Boguniewicz M. An approach to pruritus in atopic dermatitis: a critical Systemic review of the tacrolimus ointment literature. Drugs Dermatol 2010; 9: 488-98
- Hultsch T, Kapp A, Spengel J. Immunomodulation and safety of topical calcineurin inhibitors for the treatment of atopic dermatitis. Dermatology 2005; 211: 174-187
- Stander S, Stander H, Seelinger S et al. Topical pimecrolimus and tacrolimus transiently induce neuropeptide release and mast cell degranulation in murine skin. Br J Dermatol 2007; 156: 1020-1026
- Fleischer AB, Ling M, Eichenfeld L et al. 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
- Wollenberg A, Reitamo S, Sirolomoni G. Proactive treatment of atopic dermatitis in adults with 0,1% tacrolimus ointment. Allergy 2008; 63: 742-750
- Narbutt J, Zakrzewski M, Lesiak A. Czy przewlekłe podtrzymujące leczenie miejscowe takrolimusem jest nową opcją terapeutyczną atopowego zapalenia skóry? Przegl Dermatol 2009; 96: 235-239
- Buchau A, SChaubert J, Hultsch T et al. Pimecrolimus enhances TLR 2/6-induced expression of antimicrobial peptides in keratinocytes. J Invest Dermatol 2008; 128: 2646-2654
- Sehgal V, Pahwa M. Pimecrolimus, yet another intriguing topical immunomodulator. J Dermatol Treat 2007; 18: 147-150
- Cork M, Danby S, Vasilopoulos Y et al.: Epidermal barrier dysfunction in atopic dermatitis. J Invest Dermatol 2009; 129: 1892-1908
- Jakasa I, Koster E, Calkoen F et al. Skin barrier function in healthy subjects and patients with atopic dermatitis in relation to filaggrin loss-of-function mutations. J Invest Dermatol 2011; 131: 540-542
- Thaci C, Reitamo S, Euseinat G et al. Proactive disease management with 0,03% tacrolimus ointment for children with atopic dermatitis: results of a randomized multicentre, comparative study. J Dermatol 2008; 159: 1348-1356
24. Breneman D, Fleischer A, Abramowitz W et al. Intermittent therapy for flare prevention and longterm disease control in stabilized atopic dermatitis: a randomized comparison of 3-times-weekly applications of tacrolimus ointment versus vehicle. J Am Acad Dermatol 2008; 58: 990-999
25. Thaci C, Chambers C, Sidhu M et al. Twice-weekly treatment with tacrolimus 0,03% ointment in children with atopic dermatitis: clinical efficacy and economic impact over 12 months. J Eur Acad Dermatol Venereol 2010; 24: 1040-1046
26. Mc Collum AD, Daik A, Eichenfeld LF. The safety and efficacy of tacrolimus ointment in pediatric patients with atopic dermatitis. Pediatr Dermatol 2010; 27: 425-436
27. Schmitt J, Von Kobyletzki L, Svensson A. Efficacy and tolerability of proactive treatment with topical corticosteroids and calcineurin inhibitors for atopic eczema: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Br J. Dermatol 2011; 164: 415-428
28. Darsow U, Wollenberg A, Simon D. ETFAD/EADV eczema task force 2009 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis. J Eur Acad Dermatol Venereol 2010; 24: 317-328
29. Frieman AK, Serle J. van Veldhuisen p et al. Tacrolimus ointment in the eyelid dermatitis. Cutis 2004; 73: 267-271
30. Katsaron A, Armenaka M, Vosynioti V et al. Tacrolimus ointment 0,1% in the treatment of allergic contact eyelid dermatitis. J Eur Dermatol Venereol 2009; 23: 382-387
31. Assmann T, Becker-Wegerich P, Grewe M et al. Tacrolimus ointment for the treatment of vulvar lichen sclerosus. J Am Acad Dermatol 2003; 48: 935-937
32. Bohm M, Frieling U, Luger T et al. Successful treatment of anogenital lichen sclerosus with topical Tacrolimus. Arch Dermatol 2003; 139: 922-924
33. Kunsfeld R, Kirnbauer R, Stingl G. Successful treatment of vulvar lichen sclerosus with topical Tacrolimus. Arch Dermatol 2003; 139: 850-852
34. Ortone JP, Kerkhof P, Prinz J et al. 0,3% Tacrolimus gel and 0,5% Tacrolimus cream show efficacy in mild to moderate plaque psoriasis: result of a randomized, open-label, observer-blind study. Acta Derm Venereol 2006; 86: 29-33
35. Grone D, Kuhn G, Zimmermann R et al. Successful treatment of nodular actinic reticulosis with Tacrolimus ointment. Dermatology 2006; 23: 376-380
36. Ogawa Y, Adachi A, Tomita Y. The successful use of topical tacrolimus treatment for a chronic actinic dermatitis patient with complications of idiopathic leukopenia. J Dermatol 2005; 30: 805-9
37. Gambichler T, Norwig S, Moussa G et al. Topical tacrolimus neither prevents nor abolishes ultraviolet-induced erythema. J Am Acad Dermatol 2006; 55: 882-885
38. Nicolaidou E, Antoniou C, Stratigos A et al. Narrowband UVB phototherapy and 308nm excimer-laser in the treatment of vitiligo. A review. J Am Acad Dermatol 2008; 60: 470-477
39. Esfandiarpour J, Ekhlesi A, Farajzadeh S et al. The efficacy of pimecrolimus 1% cream plus narrow-band ultraviolet B in the treatment of vitiligo: A double-blind, placebo-controlled clinical trial. J Dermatol Treat 2009; 20: 14-18
40. Wahn U, Bos JD, Goodfield M et al. Efficacy and safety of pimecrolimus in the long-term management of atopic dermatitis in children. Paediatrics 2002; 110: 602-607
41. Papp KA, 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 accination. J Am Acad Dermatol 2005; 52: 247-253
42. Undre NA, Moloney FJ, Ahmadi S et al. 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
43. Smit N, Van Rossum H, Romijn F et al. Calcineurin activity and inhibition in skin and (epi)dermal cell cultures. J Invest Dermatol 2008; 128: 1686-1690
44. Patel A, Karagas M, Perry A et al. Gene-drug interaction at the glucocorticoid receptor increases risk of squamous cell skin cancer. J Invest Dermatol 2007; 127: 1868-1870
45. Wulff B, Kusewitt D, VanBaskirk A et al. Sirolimus reduces the incidence and progression of UVB-induced skin cancer in SKH mice even with co-administration of Cyclosporin A. J Invest Dermatol 2008; 128: 2467-2473
46. Opelz G,

Dohler B. Lymphoma after solid organ transplantation: a collaborative transplant study report. *Am J Transpl* 2003; 4: 222-230 47. Hangstomer L, Ye W, Nyren O et al. Incidence of cancer among patients with atopic dermatitis. *Arch Dermatol* 2005; 141: 1123-1127 48. Margolis D, Bilker W, Hennessy S et al. The risk of malignancy associated with psoriasis. *Arch Dermatol* 2001; 137: 778-783 49. Margolis D, Hoffstad O, Bilker W. Lack of association between exposure to topical calcineurin inhibitors and skin cancer in adults. *Dermatology* 2007; 214: 289-295 50. Arrellano F, Wentworth C, 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 51. Thaci D, Salgo R. Malignancy concerns of topical calcineurin inhibitors for atopic dermatitis: facts and controversies. *Clin Dermatol* 2010; 28: 52-56 52. Schneeweis S, Doherty M, Zhu S et al. Topical treatment with Pimecrolimus, Tacrolimus and medium to high-potency corticoids and risk of lymphoma. *Dermatology* 2005; 2: 7-21 53. Bieber T, Cork M, Ellis C et al. Consensus statement on the safety profile of topical calcineurin inhibitors. *Dermatology* 2005; 24: 77-78 54. Mattsson U, Magnusson B, Jontell M. Squamous cell carcinoma in a patient with oral lichen planus treated with topical application of tacrolimus. *Oral Surg Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2010; 110: 19-25

[Zamknij](#)[Drukuj](#)