

Profesor Zbigniew Samochocki przedstawia

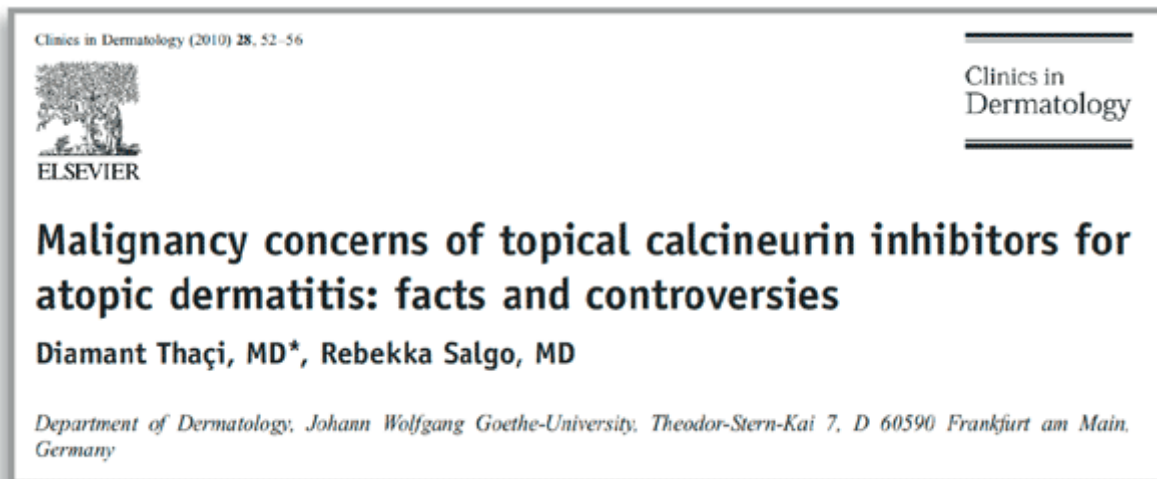
Wpływ na kancerogenezę miejscowo stosowanych inhibitorów kalcyneuryny u chorych na AZS – fakty i kontrowersje

Prof. nadzw. dr hab. n. med.

Zbigniew Samochocki

Katedra i Klinika
Dermatologiczna WUM
Kierownik Kliniki:
Prof. dr hab. n. med.
Wiesław Gliński

G Ł O S W D Y S K U S J I



Pomimo potencjalnych możliwości wywołania różnych powikłań, miejscowo aplikowane glikokortykosteroidy (GKS) były przez wiele lat, z powodu braku alternatywy, podstawowymi lekami w terapii atopowego zapalenia skóry (AZS). Wprowadzenie inhibitorów kalcyneuryny – takrolimusu i pimekrolimusu – do leczenia wyprysku atopowego było wielkim przełomem w terapii tej dermatozy. Miejscowo aplikowane IK pozbawione są bowiem ryzyka występowania charakterystycznych dla GKS powikłań takich jak zanik skóry, uszkodzenie jej naczyń, tachyfilaksja, efekt odbicia, nadwrażliwość kontaktowa czy działanie ogólnoustrojowe.

Opublikowane w Stanach Zjednoczonych przez fDA (food and Drug Administration) i poparte przez EMEA (European Medicines Agency) ostrzeżenie, że leki te stosowane miejscowo mogą być przyczyną wzrostu ryzyka rozwoju niemelanocytowych raków skóry jak i chłoniaków wzbudziło olbrzymie obawy. Wyraźnie zmniejszyła się liczba przepisywanych recept przez co pacjenci zostali pozbawieni możliwości bardzo efektywnego leczenia. Wyniki licznych badań wykazały jednak, że zarzuty te były bezpodstawne i nie miały potwierdzenia w naukowo udowodnionych obserwacjach. American College of Allergy, Asthma and Immunology, and the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology stwierdziła, że stosunek zagrożenie/ korzyść dla miejscowo aplikowanych IK u chorych na AZS jest podobny jak w przypadku

konwencjonalnej terapii. Ta sztucznie wygenerowana fobia jest jednak ciągle obserwowana w codziennej praktyce wśród lekarzy jak i pacjentów.

Artykuł Diamanta Thaciego i Rebeki Salgo jest kolejnym, interesującym głosem w dyskusji o bezpieczeństwie miejscowo stosowanych IK. Omawia on bowiem to zagadnienie w aspekcie błędnych założeń jakie przyjęli członkowie FDA i EMEA co doprowadziło do postawienia tak drastycznych zarzutów.

Główną przesłanką była obserwacja, że u pacjentów po przeszczepach narządów podawane ogólnie IK powodują immunosupresję co jest z kolei przyczyną częstego rozwoju w tej grupie chorych raków skóry jak i chłoniaków. Ponad to IK powodują zahamowanie apoptozy keratynocytów i hamują reparację DNA w tych komórkach co tłumaczy kolejny hipotetyczny mechanizm kancerogenezy. Obserwacje te potwierdzały badania doświadczalne na zwierzętach a koronnym dowodem były doniesienia o 20 chorych leczonych z powodu AZS miejscową aplikacją IK u których doszło do rozwoju chłoniaka lub raka skóry.

Wielkość cząsteczki IK waha się w granicach 810 Da– pimekrolimus a 822 Da – takrolimus. Powoduje to, że związki te nie penetrują przez skórę zdrową. W przypadku AZS, gdzie bariera naskórkowa jest uszkodzona przenikają one przez warstwę rogową i odkładają w naskórku jak i skórze. Temu zjawisku sprzyja wysoka lipofilność IK. Powoduje to, że związki te nie są absorbowane ze skóry do krążenia ogólnoustrojowego przez co nie mają immunosupresyjnego działania ogólnego.

Natomiast GKS, których wielkość cząsteczki jest mniejsza niż 500 Da penetrują nawet przez skórę zdrową i szybko mogą osiągnąć wysokie stężenie ogólnoustrojowe. liczne badania farmakokinetyczne potwierdziły, że stężenia IK po aplikacji na skórę są nieoznaczalne we krwi lub osiągają minimalne stężenia (dla pimekrolimusu mniej niż 1ng/ml a takrolimusu mniej niż 5 ng/ml). Nie zwiększały ich kilkukrotne w ciągu dnia aplikacje i opatrunki okluzyjne. U chorych po transplantacji stężenie w krwi jest wielokrotnie większe. Badania na zwierzętach pokazały natomiast, że zagrożenie kancerogenezą występuje dopiero, gdy koncentracja w krwioobiegu jest 30 wyższa niż obserwowana po miejscowej aplikacji.

Dokładna analiza 20 przypadków chorych u których miejscowe IK miały wywołać nowotwory okazały się doniesieniami źle udokumentowanymi a dokładna ich weryfikacja w żadnym wypadku nie potwierdziła takiego związku.

Autorzy artykułu zwracają uwagę, że niekiedy wykazanie związku chłoniaka z miejscową aplikacją IK u chorego na AZS może być związane z błędnym rozpoznaniem wyprysku atopowego. Zmiany o charakterze „eczema –like” występują bowiem w przebiegu chorób związanych z obniżeniem odporności (np. zespół Wiskotta-Aldrich) gdzie ryzyko rozwoju chłoniaka jest bardzo duże lub od początku są zmianami nowotworowymi (np. wczesne stadium ziarniniaka grzybiastego). Zastosowanie u tych chorych miejscowo aplikowanych IK może być interpretowane jako prowokacja nowotworu u chorego na AZS.

Wśród 10 000 leczonych takrolimusem nie zanotowano żadnego przypadku chłoniaka, a wśród 25 000 leczonych pimekrolimusem – dwa. W innych badaniach wykazano, że na 7 milionów przepisanych recept stwierdzono 50 przypadków chłoniaka. Dane te pokazują, że jest to mniej niż w całej populacji co potwierdza bezpieczeństwo IK. W badaniach na zwierzętach wykazano, że połączenie takrolimusu / pimekrolimusu i ekspozycji na UV nie zwiększa fotokancerogenezy i indukcji raków skóry. W innym doniesieni wykazano paradoksalnie, że częstość występowanie niemelanocytowych raków skóry u pacjentów chorych na AZS leczonych IK była mniejsza wśród tych u których zużyto więcej tubek IK.

Obserwacje wśród 15 666 chorych hospitalizowanych z powodu AZS w latach 1965 – 1999 pokazały co prawda relatywnie wyższe ryzyko rozwoju w tej grupie chorych nowotworów przełyku, płuc, mózgu, trzustki oraz chłoniaków ale w latach obserwacji nie stosowano u chorych na wyprysk atopowy IK w miejscowej aplikacji.

Przyczyna predyspozycji chorych na AZS, szczególnie o ciężkim przebiegu, do rozwoju nowotworów jest nie do końca wyjaśniona a wyniki badań są niekiedy sprzeczne.

Autorzy zwracają uwagę na czynniki mające wpływ na wyniki badań oceniających takie ryzyko dotyczące raków skóry i chłoniaków i wynikającą z tego dużą ostrożność w ich interpretacji. Zwracają uwagę na rolę miejscowego leczenia UV, dziegciami, GKS co często nie jest uwzględniane. Istotnym czynnikiem prowokującym mogą być także ogólnie podawane kortykosteroidy.

Dlatego też rozpoczęto długotrwałe, prawidłowo zaplanowane badania dotyczące ewentualnych zagrożeń związanych z kancerogenezą prowokowaną miejscową aplikacją IK u chorych na AZS na szerokiej populacji dzieci i dorosłych w porównaniu z grupą kontrolną. Należą do nich między innymi badania APPIES (Atopic Prospective Pediatric longitudinal Evaluation Study) i PEER (Pediatric Eczema Elective Registry).

Obecny stan wiedzy pozwala stwierdzić, że miejscowo aplikowane IK u chorych na AZS są bezpieczną metodą leczenia i w istotny sposób redukują zużycie miejscowych GKS. W przypadku lokalizacji zmian w obrębie twarzy, pach, pachwin, okolicy narządów płciowych są wręcz lekami podstawowymi ze względu na duże zagrożenie powikłaniami posterydowymi. Kolejnym przełomem w miejscowym leczeniu AZS było wprowadzenie terapii proaktywnej takrolimusem polegającej na aplikacji leku 2 x w tygodniu na skórę pozornie nie zmienioną po ustąpieniu zmian czynnych. W porównaniu ze standardową metodą polegającą na leczeniu zaostrzeń, stosowanie takrolimusu dwa razy w tygodniu istotnie zmniejszyło liczbę poważnych zaostrzeń zmian skórnych, wydłużyło okresy bezobjawowe oraz podniosło jakość życia chorych. Leczenie było dobrze tolerowane, a jego globalne koszty były niższe niż w metodzie reaktywnej bowiem istotnie zmniejszyła się częstość miejscowej aplikacji leku. □□

Piśmiennictwo ze str. 19: 1. Niesenbaum, I., Oral versus inhaled corticosteroid for chronic asthma. *Ann Allergy*, 1970. 28(8): p. 367-70. 2. O'Byrne, P.M., Global guidelines for asthma management: summary of the current status and future challenges. *Pol Arch Med Wewn.* 120(12): p. 511-7. 3. O'Byrne, P.M., et al., Severe exacerbations and decline in lung function in asthma. *Am J Respir Crit Care Med*, 2009. 179(1): p. 19-24. 4. Alangari, A.A., Genomic and non-genomic actions of glucocorticoids in asthma. *Ann Thorac Med.* 5(3): p. 133-9. 5. Stahn, C. and f. Buttgerit, Genomic and nongenomic effects of glucocorticoids. *Nat Clin Pract Rheumatol*, 2008. 4(10): p. 525-33. 6. Heitzer, M.D., et al., Glucocorticoid receptor physiology. *Rev Endocr Metab Disord*, 2007. 8(4): p. 321-30. 7. Lin, C.W., et al., trans-Activation and repression properties of the novel nonsteroid glucocorticoid receptor ligand 2,5-dihydro-9-hydroxy-10-methoxy-2,2,4-trimethyl-5-(1-methylcyclohexen-3-yl)-1H-[1]benzopyrano[3,4-f]quinoline (A276575) and its four stereoisomers. *Mol Pharmacol*, 2002. 62(2): p. 297-303. 8. Pascual, G. and C.K. Glass, Nuclear receptors versus inflammation: mechanisms of transrepression. *Trends Endocrinol Metab*, 2006. 17(8): p. 321-7. 9. Lowenberg, M., et al., Novel insights into mechanisms of glucocorticoid action and the development of new glucocorticoid receptor ligands. *Steroids*, 2008. 73(9-10): p. 1025-9. 10. Ito, K., P.J. Barnes, and I.M. Adcock, Glucocorticoid receptor recruitment of histone deacetylase 2 inhibits interleukin-1beta-induced histone H4 acetylation on lysines 8 and 12. *Mol Cell Biol*, 2000. 20(18): p. 6891-903. 11. Barnes, P.J., I.M. Adcock, and K. Ito, Histone acetylation and deacetylation: importance in inflammatory lung diseases. *Eur Respir J*, 2005. 25(3): p. 552-63. 12. Stellato, C., Post-transcriptional and nongenomic effects of glucocorticoids. *Proc Am Thorac Soc*, 2004. 1(3): p. 255-63. 13. Smith, I.K., R.R. Shah, and J.A. Cidlowski, Glucocorticoids modulate microRNA expression and processing during lymphocyte apoptosis. *J Biol Chem*. 285(47): p. 36698-708. 14. Croxtall, J.D., Q. Choudhury, and R.J. Flower, Glucocorticoids act within minutes to inhibit recruitment of signalling factors to activated EGf receptors through a receptor-dependent, transcription-independent mechanism. *Br J Pharmacol*, 2000. 130(2): p. 289-98. 15. Lowenberg, M., et al., Glucocorticoids cause rapid dissociation of a T-cell-receptor-associated protein complex containing ICK and fyn. *EMBO Rep*, 2006. 7(10): p. 1023-9. 16. Lowenberg, M., et al., Glucocorticoid signaling: a nongenomic mechanism for T-cell immunosuppression. *Trends Mol Med*, 2007. 13(4): p. 158-63. 17. Khor, Y.H., et al., Increased vascular permeability precedes cellular inflammation as asthma control deteriorates. *Clin Exp Allergy*, 2009. 39(11): p. 1659-67. 18. Buttgerit, f., et al., The molecular basis for the effectiveness, toxicity, and resistance to glucocorticoids: focus on the treatment of rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol*, 2005. 34(1): p. 14-21. 19. Galon, J., et al., Gene profiling reveals unknown enhancing and suppressive actions of glucocorticoids on immune cells. *fASEB J*, 2002. 16(1): p. 61-71. 20. Liberman, A.C., et al., Intracellular molecular signaling. Basis for specificity to glucocorticoid anti-inflammatory actions. *Ann N Y Acad Sci*, 2009. 1153: p. 6-13. 21. Donnelly, I.E., et al., Effects of formoterol and salmeterol on cytokine release from monocyte-derived macrophages. *Eur Respir J*. 36(1): p. 178-86. 22. Sionov, R.V., et al., Role of mitochondrial glucocorticoid receptor in glucocorticoid-induced apoptosis. *J Exp Med*, 2006. 203(1): p. 189-201. 23. Canonica, G.W., Treating asthma as an inflammatory disease. *Chest*, 2006. 130(1 Suppl): p. 21S-28S. 24. Chetta, A., et al., Vascular component of airway remodeling in asthma is reduced by high dose of fluticasone. *Am J Respir Crit Care Med*, 2003. 167(5): p. 751-7. 25. Barnes, P.J., Scientific rationale for inhaled combination therapy with long-acting beta2-agonists and corticosteroids. *Eur Respir J*. 2002. 19(1): p. 182-91. 26. Mendes, E.S., et al., Rapid corticosteroid effect on beta(2)-adrenergic airway and airway vascular reactivity in patients with mild asthma. *J Allergy Clin Immunol*, 2008. 121(3): p. 700-4. 27. Derendorf, H., et al., Relevance of pharmacokinetics and pharmacodynamics of inhaled corticosteroids to asthma. *Eur Respir J*. 2006. 28(5): p. 1042-50. 28. Erin, E.M., et al., Rapid effect of inhaled ciclesonide in asthma: a randomized, placebo-controlled study. *Chest*, 2008. 134(4): p. 740-5. 29. Luijk, B., et al., Duration of effect of single-dose inhaled fluticasone propionate on AMP-induced bronchoconstriction. *Eur Respir J*, 2004. 23(4): p. 559-64. 30. Parameswaran, K., et al., Protective effects of fluticasone on allergen-induced airway responses and sputum inflammatory markers. *Can Respir J*, 2000. 7(4): p. 313-9. 31. Erin, E.M., et al., Single dose topical corticosteroid inhibits IL-5 and IL-13 in nasal lavage following grass pollen challenge. *Allergy*, 2005. 60(12): p. 1524-9. 32. Frezza, G., et al., Rapid effect of inhaled steroids on nocturnal worsening of asthma.

Thorax, 2003. 58(7): p. 632-3. 33. Banno, M., et al., The Usefulness of Inspiratory flow Rate during Inhalation Corticosteroid Therapy in Asthma. Respiration, 2009. 78(4): p. 387-392. 34. Johnson, J.R., et al., Combined budesonide/formoterol therapy in conjunction with allergen avoidance ameliorates house dust mite-induced airway remodeling and dysfunction. Am J Physiol lung Cell Mol Physiol, 2008. 295(5): p. 1780-8. 35. Rodrigo, G.J., et al., Safety of regular use of long-acting beta agonists as monotherapy or added to inhaled corticosteroids in asthma. A systematic review. Pulm Pharmacol Ther, 2009. 22(1):p. 9-19. 36. Jatakanon, A., S. Iim, and P.J. Barnes, Changes in sputum eosinophils predict loss of asthma control. Am J Respir Crit Care Med, 2000. 161(1): p. 64-72. 37. Khor, y.H., et al., Airway cell and cytokine changes in early asthma deterioration after inhaled corticosteroid reduction. Clin Exp Allergy, 2007. 37(8): p. 1189-98. 38. Maneechotesuwan, K., et al., loss of control of asthma following inhaled corticosteroid withdrawal is associated with increased sputum interleukin-8 and neutrophils. Chest, 2007. 132(1): p. 98-105. 39. Barnes, P.J., et al., Exhaled nitric oxide in pulmonary diseases: a comprehensive review. Chest. 138(3): p. 682-92. 40. Zhang, J., et al., Exhaled carbon monoxide in asthmatics: a meta-analysis. Respir Res. 11: p. 50. 41. Montuschi, P., P.J. Barnes, and G. Ciabattoni, Measurement of 8-isoprostane in exhaled breath condensate. Methods Mol Biol. 594: p. 73-84. 42. Tonelli, M., et al., Predictors of symptom recurrence after low-dose inhaled corticosteroid cessation in mild persistent asthma. Respir Med, 2006. 100(4): p. 622-9. 43. Rodrigo, G.J., Rapid effects of inhaled corticosteroids in acute asthma: an evidence-based evaluation. Chest, 2006. 130(5): p. 1301-11.

Pracę nadesłano. 2011.05.18 Zaakceptowano do druku. 2011.05.23

[Zamknij](#)

[Drukuj](#)