

Takrolimus w terapii AZS – AD 2012

Prof. dr hab. n. med.

Andrzej Emeryk¹

dr n. med.

Małgorzata Bartkowiak-Emeryk²

¹ Klinika Chorób Płuc i Reumatologii Dziecięcej UM w Lublinie

Kierownik:
Prof. dr hab. n. med. Andrzej Emeryk

² Katedra i Zakład Immunologii Klinicznej UM w Lublinie

Kierownik:
Prof. dr hab. n. med. Jacek Roliński

T E R A P I A

Takrolimus – atopický dermatitis – 2012

S U M M A R Y

This paper presents current knowledge of the efficacy and safety of topical tacrolimus, which is a macrolide calcineurine inhibitor. Topical tacrolimus is very important drug in the treatment of atopic dermatitis in children and adults. The most common side effects are itching and burning at the sites of application. According to the latest knowledge, there is no scientific evidence of an increased risk for malignancy (skin cancers or lymphomas) in patients with atopic dermatitis due to a topical treatment with tacrolimus. .

W pracy przedstawiono obecny stan wiedzy na temat efektywności i i bezpieczeństwa stosowania miejscowego takrolimusu, który jest makrolidowym inhibitorem kalcyneuryny.

Miejscowo stosowany takrolimus jest bardzo ważnym lekiem w terapii atopowego zapalenia skóry u dzieci i dorosłych. Najczęściej występujące objawy uboczne to świąd i pieczenie w miejscu aplikacji preparatu. W świetle najnowszych danych brak jest naukowych dowodów wskazujących na zwiększone ryzyko rozwoju nowotworów (raków skóry lub chłoniaków) u chorych na atopowe zapalenie skóry stosujących miejscowo takrolimus.

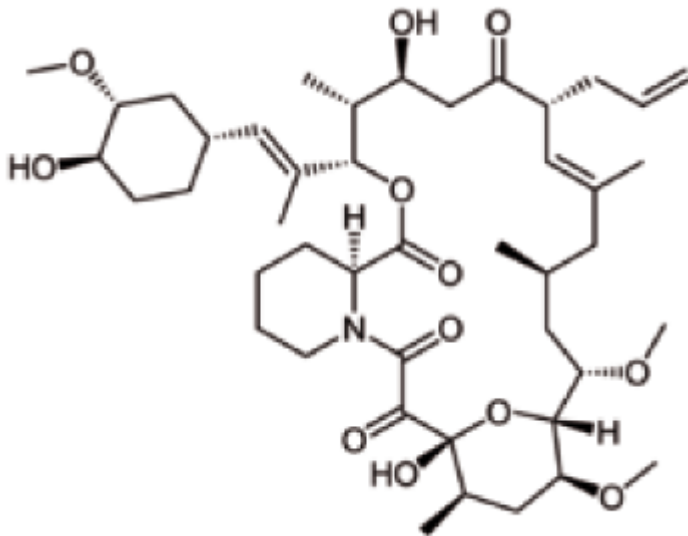
Emeryk A.: Takrolimus w terapii atopowego zapalenia skóry – AD 2012. Alergia, 2012, 3: 11-15

Mechanizm działania w atopowym zapaleniu skóry.

Takrolimus (tacrolimus, FK-506, fujimycyn, ATC: L 04 AD 02) jest **organicznym związkiem chemicznym** o wzorze sumarycznym C₄₄H₆₉NO₁₂ (ryc.1). Takrolimus został wyizolowany po raz pierwszy w 1984 roku z bakterii *Streptomyces tsukubaensis* pozyskanych z próbki ziemi znalezionej w północnej Japonii (1).

Takrolimus zaliczany jest do grupy inhibitorów **kalcyneuryny (IK)**. Są to związki chemiczne o strukturze **makrolidów** laktonowych wywierające działanie **immunosupresyjne** i przeciwzapalne. Obok takrolimusu najbardziej znanymi inhibitorami kalcyneuryny są cyklosporyna A i pimekrolimus.

RYC. 1 Wzór chemiczny takrolimusu



W dermatologii, a szczególnie w miejscowej terapii atopowego zapalenia skóry (AZS) znaczenia ma jedynie takrolimus i pimekrolimus. Cyklosporyna A ze względu na dość duży rozmiar cząsteczki (około 1200 Da) nie jest w stanie przeniknąć do głębszych przestrzeni międzykomórkowych naskórka – stąd jest wykorzystywana przede wszystkim w terapii systemowej (doustnej, parenteralnej) różnych chorób tkanki łącznej i skóry, w tym także ciężkich postaci AZS (2). Kalcyneuryna jest białkiem ważnym dla prawidłowego funkcjonowania wielu tkanek i narządów. Odpowiada za defosforylację cytoplazmatycznej podjednostki jądrowego czynnika pobudzonych limfocytów T (nuclear factor of activated T-cells - NFATc). W rezultacie dochodzi do jego przeniknięcia do jądra komórkowego i połączenia się z podjednostką jądrową. Kompleks ten jest zaangażowany w jądrze komórki w proces transkrypcji cytokin prozapalnych, takich jak: IL-2, IL-3, IL-4, INF- γ , TGF- β czy GM-CSF. Pod wpływem mIK, w wyniku jego połączenia się ze specyficzną cytoplazmatyczną immunofiliną (makrofiliną 12 - FKBP12), dochodzi do blokowania aktywacji kalcyneuryny, a w konsekwencji braku defosforylacji cytoplazmatycznego NFAT i hamowania produkcji w/w cytokin prozapalnych (3,4,5). Przedstawiony mechanizm dotyczy komórek tucznych, limfocytów, eozynofili oraz neutrofilów. Takrolimus wykazuje również działanie hamujące aktywację limfocytów T zależną od komórek Langerhansa (6).

Aktualne miejsce w terapii AZS

AZS jest jedną z najczęściej występujących chorób skóry, na którą choruje na świecie do 1% do 20% populacji dzieci i dorosłych (7). W świetle najnowszych badań epidemiologicznych (badanie ECAP) w Polsce choruje na AZS od 4% do 9% populacji dzieci i dorosłych, przy czym częściej spotyka się ją u dzieci, niż u dorosłych (8,9)(Tabela I).

TABELA 1 Częstość występowania AZS w Polsce*

Wiek badanych	Dane ankietowe	Rozpoznanie lekarskie

	(% populacji)	(% populacji)
Dzieci w wieku 6-7 lat	9,9	9,0
Dzieci w wieku 13-14 lat	9,5	9,2
Dorośli w wieku 20-44 lat	4,8	4,0

* wg danych z badania ECAP (Epidemiologia Chorób Alergicznych w Polsce)

Choroba ta jest też często jednym z pierwszych etapów marszu alergicznego prowadzącego od alergii pokarmowej lub/i AZS do rozwoju alergicznego nieżytu nosa i/lub astmy oskrzelowej u dzieci w pierwszych latach życia (10). AZS jest chorobą zapalną o bardzo złożonej etiopatogenezie z dużym udziałem podłoża genetycznego, w której biorą udział różne mechanizmy immunologiczne, łącznie z mechanizmami autoimmunizacji narastającymi w miarę trwania schorzenia (11,12).

Na postępowanie z chorym na AZS składa się szereg działań, w tym farmakoterapia. Najważniejsze elementy postępowania, to (13,14,15,16,17,18,19,20,21,22):

- **Unikanie kontaktu z uczulającymi alergenami i czynnikami drażniącymi skórę (wszyscy chorzy).**
- **Terapia miejscowa - typowe przypadki, wszyscy chorzy (emolienty, mGKS, mIK).**
- **Terapia systemowa - ciężkie postaci lub wybrane przypadki (leki p-histaminowe, GKS, cyklosporyna, metotreksat, azatiopryna, mykofenolan mofetylu, leflunomid, antybiotyki i leki przeciwwirusowe).**
- **Fototerapia (różnego rodzaju promieniowanie ultrafioletowe, naturalna helioterapia).**
- **Terapia biologiczna - wybrane, pojedyncze przypadki (omalizumab, efalizumab, infliksimab, rituksimab).**
- **Immunoterapia alergenowa podskórna (wybrane przypadki z objawami uczulenia na alergeny powietrzno pochodne całoroczne i sezonowe).**

Większość chorych wymaga jedynie terapii miejscowej (22). Najważniejsze elementy terapii miejscowej AZS, niezależnie od stopnia nasilenia i rozległości wykwitów skórnych, to systematyczna pielęgnacja skóry z wykorzystaniem preparatów nawilżająco-natłuszczających, a w okresie zaostrzenia zmian skórnych stosowanie dodatkowo leków przeciwzapalnych działających miejscowo (23). Dysponujemy dwoma grupami takich leków – miejscowymi preparatami glikokortykosteroidowymi (mGKS) i miejscowo aplikowanymi inhibitorami kalcyneuryny (mIK). Na wybór określonej opcji przeciwzapalnej, schematu terapeutycznego oraz czasu trwania takiej terapii wpływa wiek chorego, stopień nasilenia i rozległość zmian skórnych, umiejscowienie wykwitów, tolerancja stosowanych miejscowo leków.

Takrolimus został zarejestrowany do terapii atopowego zapalenia skóry przed 12 laty, choć pierwsza publikacja z kontrolowanego badania klinicznego miała miejsce przed 15 laty (24). Aktualnie jest dostępny do miejscowej aplikacji w AZS w stężeniu 0,1% albo 0,03% (jako preparat Protopic®)(25).

W świetle aktualnych danych rejestracyjnych i zaleceń zespołów ekspertów Protopic 0,1% jest wskazany w umiarkowanych lub ciężkich postaciach AZS jedynie u osób dorosłych, u których nie występuje wystarczająca odpowiedź lub występuje nietolerancja po zastosowaniu tradycyjnych metod leczenia, tzn. mGKS (22,26). Z kolei Protopic 0,03% jest zarejestrowany do leczenia umiarkowanego lub ciężkiego AZS zarówno u osób dorosłych, jak i u dzieci od 2 roku życia, u których nie zaobserwowano wystarczającej odpowiedzi na tradycyjne metody leczenia miejscowego (mGKS)(22,27). Obie postaci leku można stosować zarówno w fazie ostrej AZS oraz jako leczenie podtrzymujące, a także jako terapię proaktywną (patrz poniżej).

Poprawa kliniczna u chorych na AZS jest obserwowana zazwyczaj już w czasie pierwszych 3 dni stosowania leku. W terapii zaostrzeń AZS zaleca się stosowanie dwukrotne w ciągu doby (26).

W przeciwieństwie do mGKS, takrolimus stosowany miejscowo nie hamuje syntezy kolagenu, nie powoduje ścięć naskórka, ani poszerzenia naczyń krwionośnych oraz nie wywołuje zjawiska tachyfilaksji (25). Stąd też preparat może być bezpiecznie stosowany przez wiele miesięcy na wszystkie obszary skóry, włącznie z twarzą i okolicami wyprzeniomymi. W trakcie terapii miejscowej tym lekiem nie zaobserwowano zwiększenia częstości występowania infekcji bakteryjnych, grzybiczych oraz wirusowych i nie stwierdzono zaburzeń odporności poszczepiennej (26). Podczas stosowania takrolimusu w maści należy ograniczyć ekspozycję skóry na promieniowanie ultrafioletowe (UV)(28).

Najbardziej aktualne rekomendacje dotyczące miejsca mIK, w tym takrolimusu w terapii AZS ukazały się przed kilku miesiącami na łamach Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology (22). Zostały one oparte na 7 stopniowej skali dowodów (1a,1b,2a,2b,3a,3b,4), gdzie 1a to dowody najsilniejsze (metaanalizy wielu badań randomizowanych, kontrolowanych placebo), a 4 to dowody najsłabsze, najmniej pożądane (zestawienie przypadków i badania kohortowe o niskiej jakości) oraz czteropoziomowej sile rekomendacji (A,B,C,D), gdzie A oznacza największą siłę (dowody 1a,1b), a D siłę najmniejszą (opinia ekspertów).

Wynika z nich, że:

- mIK są ważnymi leki stosowanymi terapii AZS (-,D),
- wywierają znamienne korzystny efekt w porównaniu do placebo u chorych leczonych krótkoterminowo lub długoterminowo z powodu AZS (1b,A),
- mIK są szczególnie wskazane w terapii takich wrażliwych okolic skóry, jak twarz, dół pachowe, kolanowe, łokciowe czy okolica krocza i odbytu (1b,A),
- terapia proaktywna (aplikacja takrolimusu dwa razy na tydzień w miejsca aktualnie zdrowe, ale poprzednio objęte procesem chorobowym) może zredukować nawroty choroby (1b,A),
- efektywna ochrona przeciw słońcu powinna być zalecana u chorych leczonych takrolimusem (-,D).

Inne możliwości miejscowego stosowania IK

Takrolimus był stosowany z dobrym skutkiem w kilku innych, poza AZS, zapalnych chorobach skóry oraz w chorobach narządu wzroku (29). Ciągłe też poszukuje się nowych wskazań do terapii mIK.

Inhibitory kalcineuryny aplikowane na skórę mogą być przydatne w terapii:

- bielactwa (30,31),
- niektórych postaciach łuszczycy (32,33),
- toczniu skórny (34),
- łojotokowym zapaleniu skóry (35),
- liszaju zanikowym (36),
- atopowym zapaleniu rogówki i spojówki (37,38).

Bezpieczeństwo miejscowe i systemowe.

Obserwowane są liczne działania niepożądane takrolimusu stosowanego systemowo (doustnie lub parenteralnie) w terapii różnych schorzeń (39,40). Najważniejsze z nich, to: drżenia mięśniowe, bóle głowy, zakażenia, zaburzenia czynności nerek, **nadciśnienie tętnicze**, hiperkalemia, **hiperglikemia**, podwyższenie poziomu **leukocytów** lub **leukopenia**, zaburzenia czynności OUN (depresja, neuropatia, wzmożona nerwowość), zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego (zapalenie dróg żółciowych, **wymioty**, **żółtaczką**), układu oddechowego (**duszność**, **niedodma**), układu krążenia (**dusznicza bolesna**, **tachykardia**, **wysiłek w osierdziu**).

Najczęściej występujące objawy skórne jako powikłanie systemowego stosowania IK, to: świąd skóry, łysienie, nadwrażliwość na światło oraz nadmierne pocenie. Takich objawów nie notowano w wielu badaniach klinicznych u chorych na AZS leczonych miejscowo takrolimusem (26,41).

Bezpieczeństwo miejscowego działania mIK należy oceniać w aspekcie krótko-czasowym (kilka tygodni terapii), długo-czasowym (kilka miesięcy-kilkanaście miesięcy) oraz bardzo długo-czasowym (kilka-kilkanaście lat). Wszystkie dotychczas zebrane dane pochodzą z badań trwających od kilku tygodni do 4-6 lat. Jednakże trwają projekty badawcze oceniające bezpieczeństwo mIK, w tym takrolimusu po wielu latach od jego stosowania. Badanie o akronimie APPLES (A Prospective Pediatric Longitudinal Evaluation Study) zatytułowane "A Pediatric Longitudinal Evaluation to Assess the Long-Term Safety of Protopic for the Treatment of Atopic Dermatitis" jest prowadzone u dzieci leczonych pierwszy raz miejscowo takrolimusem przez co najmniej 6 tygodni z okresem dalszej obserwacji do 10 lat (42). Aktualnie w tym obserwacyjnym badaniu uczestniczy ponad 8000 chorych. Rozpoczęło się on w maju 2005 roku, a pierwszych wyników należy oczekiwać po koniec 2022 roku.

Z teoretycznego punktu widzenia, ewentualne efekty uboczne takrolimusu stosowanego miejscowo zależą od jego miejscowego działania lub/i mogą wynikać z działań leku wchłoniętego do krwi (ew. efekty systemowe).

Większość badań u dorosłych i dzieci wskazuje na bardzo małą, choć zmienną absorpcję leku ze skóry do krwi i stężenie we krwi poniżej 1 ng/ml, co wynika po części z dość dużej wielkości cząstki tego leku (24,43,44,45,46,47).

Wykazano, iż przenikanie leku do krwi jest największe w okresie początkowym leczenia, w którym stan zapalny skóry w miejscu jego aplikacji był największy. Jednakże w miarę ustępowania zmian chorobowych oraz odbudowy bariery naskórkowej stopień przenikania w głąb skóry wyraźnie maleje (48). Nawet zastosowanie opatrunku okluzyjnego nie zwiększa tej absorpcji u chorych na AZS (49). Stąd też działania ogólnoustrojowe leku aplikowanego na skórę występują stosunkowo rzadko (50).

Częstym objawem niepożądanym w trakcie leczenia mIK może być przejściowe uczucie pieczenia i świądu skóry w miejscu aplikacji leku, które jest szczególnie częste przy pierwszych aplikacjach (41). Zjawisko to jest związane z masywnym wyrzutem substancji

P i innych neuropeptydów ze skórnych zakończeń nerwowych i pojawia się zwykle w ciągu 15 minut od nałożenia leku na skórę, a ustępuje zazwyczaj po 4–5 dniach (najpóźniej do 2 tygodni). Te stosunkowo częste objawy dotyczyć mogą kilkunastu-kilkudziesięciu procent chorych (26). Należy pacjenta poinformować o ryzyku tych objawów - nie powinny być one powodem przerwania terapii. Intensywność tych objawów koreluje dodatnio z ciężkością choroby podstawowej i wydaje się być większa u dzieci (51). W trakcie miejscowej terapii takrolimusem nie zaobserwowano zwiększenia częstości występowania infekcji bakteryjnych, grzybiczych oraz wirusowych i nie stwierdzono zaburzeń odporności poszczepiennej (25,26,39,40).

Ostatnio opublikowano przegląd systematyczny z metaanalizą badań typu RDBPC (randomizowane, podwójnie zaślepione, kontrolowane placebo) u dzieci chorych na AZS leczonych mIK (52). Objęto nim 20 badań, w których brało udział ponad 6200 dzieci. Wykazano, iż częstość występowania wszystkich rejestrowanych w tych badaniach klinicznych objawów ubocznych była podobna dla 0,03% takrolimusu (u 15-85% chorych), 0,1% takrolimusu (u 13-39%) oraz 1% pimekrolimusu (u 5-86%) i nie różniła się istotnie od częstości reakcji po podłożu lub placebo. Najczęstszymi objawy były pieczenie i świąd skóry, co pozostaje zgodne z danymi rejestracyjnymi. Także w trwającym 56 tygodni badaniu pediatrycznym (dzieci w wieku 2-15 lat) odsetek objawów ubocznych po takrolimusie był podobny do objawów występujących po zastosowaniu podłoża tego leku (53).

Po stosowaniu maści dwa razy w tygodniu u dzieci i dorosłych zgłaszano zakażenia w miejscu podania. U dzieci zgłaszano także liszajec, powierzchniowe zakażenie skóry zwykle powodujące powstawanie na skórze pęcherzyków (26). Zaktualizowana niedawno ulotka producenta zarejestrowana w EMEA opisuje dość szczegółowo możliwe objawy uboczne (26).

W przypadku osób dorosłych z AZS objawy uboczne występujące:

- **bardzo często (przypuszczalnie u więcej niż 1 na 10 pacjentów), to jedynie uczucie pieczenia i swędzenie w miejscu aplikacji (podobnie jak u dzieci)**
- **objawy rzadsze (przypuszczalnie u najwyżej 1 na 10 pacjentów), to: zaczerwienienie, uczucie gorąca, ból, wzmożona wrażliwość (szczególnie na gorąco i zimno) i mrowienie skóry w miejscach aplikacji.**
- **może pojawić się także wysypka oraz miejscowe zakażenie skóry pod postacią zapalenia mieszków włosowych, opryszczka wargowa, uogólnione zakażenia wirusem Herpes simplex.**

Należy pamiętać także o możliwości uderzenia gorąca w obrębie twarzy lub podrażnienie skóry po wypiciu alkoholu. Bardzo rzadkim objawem ubocznym (przypuszczalnie u mniej niż 1 na 100 pacjentów) jest trądzik. Inne bardzo rzadkie objawy uboczne opisywane u pojedynczych chorych, to możliwość indukowania ciężkiego półpaśca (54), czy też innych zakażeń wirusowych skóry (ospa wietrzna, mięczak zakaźny)(55,56). Nie zostały one jednak wykazane w większości prospektywnych badań klinicznych, także u dzieci. Jedynie w części z nich zaobserwowano przejściowy wzrost ryzyka takich zakażeń (57,58,59,60).

W 2006 r. Food and Drug Administration (FDA) przyjęła uzupełniony tekst informacji o stosowanych miejscowo inhibitorach kalcyneuryny, a dotyczący możliwego, ale niepewnego ryzyka rozwoju raka i chłoniaka skóry (61). Ostrzeżenie FDA, a potem EMEA (European Medicines Agency) o potencjalnym ryzyku nowotworów zostało oparte na zestawieniu dwudziestukilku przypadków chłoniaka wśród chorych leczonych jednym lub drugim mIK na całym świecie po zarejestrowaniu już w/w leków (62). W większości były to doniesienia o pojedynczych przypadkach, bez rzetelnej weryfikacji zależności przyczynowo-skutkowej między stosowaniem mIK a nowotworami. Przeglądy

systematyczne z metaanalizami nie potwierdziły zwiększonego ryzyka nowotworów u chorych leczonych mIK z powodu AZS (63,64,65).

W okresie kilku lat po opublikowaniu tego ostrzeżenia większość dermatologicznych towarzystw naukowych o zasięgu kontynentalnym, regionalnym lub krajowym

(m.in. American Academy of Dermatology – AAD, Asthma and Allergy Foundation of America (AAFA), American College of Allergy, Asthma and Immunology (ACAAI),

American Academy of Asthma and Immunology(AAAAI), European Academy of Dermatology and Venereology – EADV, European Academy of Allergology and Clinical Immunology (EAACI), Austrian Society for Dermatology and Venereology (OEGDV),

German Dermatology Society (DDG), Italian Association of Dermatologists, Spanish Academy of Dermatology and Venereology (AEDV), National Eczema Association for Science and Education (NEASE) uznało, iż zaniepokojenie FDA ryzykiem pojawienia się w/w nowotworów jest bezpodstawne i nie zostało poparte dowodami klinicznymi o odpowiedniej jakości (66,67,68).

Choć do roku 2010 opisano ponad 50 przypadków chłoniaków u ponad 7 mln chorych leczonych mIK, to jednakże odsetek takich chorych jest ciągle mniejszy, niż wynikałoby z przeciętnej częstości występowania chłoniaków w generalnej populacji (69,70,71).

Najnowsze dane o bezpieczeństwie mIK (takrolimus, pimekrolimus) zostały podsumowane w przewodniku do terapii AZS opracowanym przez grono najwybitniejszych ekspertów i szereg najważniejszych organizacji naukowych zajmujących się problemem terapii AZS: European Dermatology Forum (EDF), European Academy of Dermatology and Venereology (EADV), The European Task Force on Atopic Dermatitis (ETFAD), European Federation of Allergy (EFA), The European Society of Pediatric Dermatology (ESPD) oraz The Global Allergy and Asthma European Network (GA2LEN)(22). Wynika z niego, iż kliniczne i przedkliniczne dane uzyskane do 2012 roku nie wskazują na zwiększone ryzyko wystąpienia chłoniaków i/lub raka skóry nawet po okresie 6 letniej terapii mIK. Jednakże w trosce o bezpieczeństwo chorych, zarówno FDA, jaki EMEA wystosowały w ostatnich latach ostrzeżenia co do możliwości karcinogennych działań mIK (26).

Ten problem powinien być jednak zawsze rozważany u chorych na AZS, ze względu na specyfikę tego schorzenia. Wiadomo bowiem od kilku lat, iż to sama choroba lub/i stosowane w jej terapii leki (poza mIK) o działaniu mutagennym i immunosupresyjnym mogą zwiększać ryzyko różnych nowotworów skóry (72,73).

Przykładowo, względne ryzyko (RR) pojawienia się chłoniaków wynosi 0,7-1,8 dla wszystkich chorych na AZS i jest wyższe w grupie z ciężkimi postaciami tej choroby (RR = 2,0-3,7)(74).

Biorąc pod uwagę powyższe zastrzeżenia, należy pamiętać, iż takrolimus nie powinien być stosowany miejscowo u osób dorosłych lub dzieci z zaburzeniami odporności, a także nie powinien być stosowany na zmiany, które mogą potencjalnie mieć charakter złośliwy lub przednowotworowy, jak również że w przypadku występowania powiększonych węzłów chłonnych (22,25,26,40).

Na poprawę efektywności i bezpieczeństwa tego leku u chorych na AZS może znacząco wpłynąć nowa formuła preparatu. Chodzi o użycie nowego nośnika, jakim są lipidowe nanocząstki. Taka formuła leku zwiększa 3,5 raza jego miejscową aktywność

przeciwzapalną, przy lepszej tolerancji miejscowej vs. tradycyjna formuacja (maść, krem), ale jest jeszcze we wstępnych fazach badań (75).

Podsumowanie

Takrolimus jest niesterydowym lekiem przeciwzapalnym i immunosupresyjnym do miejscowego stosowania w AZS u dzieci i dorosłych, zajmując ważną pozycję w aktualnych światowych, europejskich i polskich zaleceniach terapeutycznych. Lek cechuje wysokie bezpieczeństwo miejscowe i systemowe. Najczęściej występujące objawy uboczne to świąd i pieczenie w miejscu aplikacji preparatu. Do chwili obecnej brak jest naukowych dowodów wskazujących na zwiększone ryzyko rozwoju raków skóry i chłoniaków u chorych na AZS stosujących miejscowo takrolimus.



Piśmiennictwo dostępne w redakcji.

Adres do korespondencji:
Klinika Chorób Płuc i Reumatologii Dziecięcej UM w Lublinie
20-093 Lublin, ul. W. Chodźki 2, e-mail: andrzejemeryk@plusnet.pl

Pracę nadesłano : 2012-10-12
Zaakceptowano do druku: 2012-10-21

[Zamknij](#)

[Drukuj](#)