

Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu  
Wdział Farmaceutyczny z Oddziałem Analityki Medycznej  
Studium Kształcenia Podyplomowego

Miejscowe inhibitory kalcyneuryny w terapii atopowego zapalenie skóry

mgr farm. Marcin Szczesio

Praca pogładowa w ramach specjalizacji z Farmacji Klinicznej

Kierownik specjalizacji: mgr farm. Agnieszka Więcek

Wrocław 2023

## **Wstęp**

Atopowe zapalenie skóry (AZS) jest przewlekłą, nawracającą, niezakaźną i dziedziczną chorobą skóry o podłożu genetycznym, w przebiegu której dochodzi do zaburzeń w budowie i funkcjonowaniu skóry (destrukcja bariery naskórkowej, zwiększona utrata wody, suchość skóry) oraz układu odpornościowego (wrodzony defekt odporności swoistej i nieswoistej). Nomenklatura atopowego zapalenie skóry może być myląca, ponieważ w większości przypadków choroba ta nie ma patogenetyki typowej dla innych chorób atopowych tj. nie jest związana z nadwrażliwością typu I, a rola przeciwciał IgE jest ograniczona i raczej wtórna.

Podstawowym objawem AZS jest: uciążliwy świąd, lokalizacja zmian zależna od wieku, charakter nawrotowy choroby oraz stwierdzenie innych chorób atopowych u pacjenta lub u pozostałych członków jego rodziny [1,2,3,4]. Atopowe zapalenie skóry jest najczęstszą chorobą skóry u dzieci, a jej częstotliwość wynosi około 20%. Pierwsze objawy zwykle pojawiają się nie wcześniej niż po 3. miesiącu życia i nie później niż po 5. roku życia. Dorośli chorują rzadziej niż dzieci, a w zależności od źródła danych odsetek chorych waha się od 1-10% [5,6]. Terapia AZS opiera się na przywracaniu i naprawie funkcji bariery skórnej, leczeniu zmian zapalnych, zapobieganiu nawrotom oraz edukacji pacjenta. W momencie kiedy u chorego pojawi się zaczerwienienie i nastąpi rozwój ostrego wyprysku emolienty mogą nasilać stan zapalny i w takim wypadku niezwłocznie należy zastosować miejscowe preparaty przeciwzapalne - glikokortykosteroidy lub omawiane w tej publikacji inhibitory kalcyneuryny [1,6].

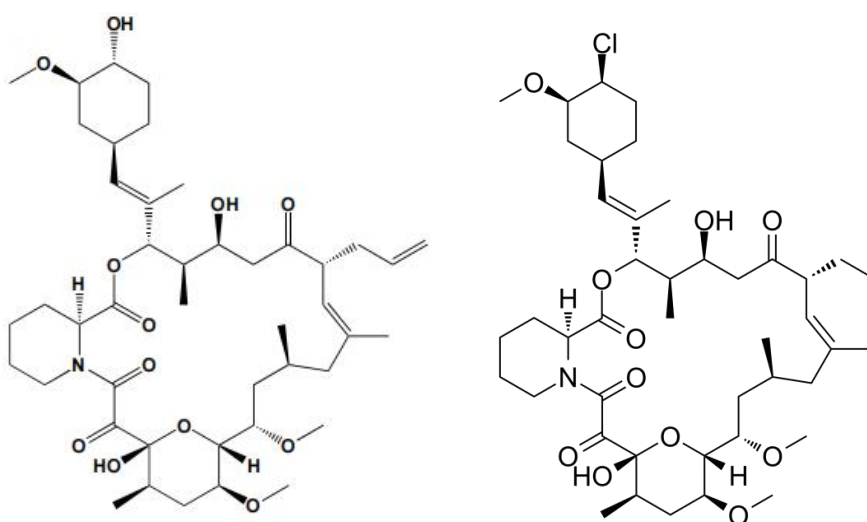
## **Inhibitory kalcyneuryny - historia i budowa chemiczna**

Historia inhibitorów kalcyneuryny związana jest z poszukiwaniem leków immunosupresyjnych dla pacjentów po przeszczepach narządów. Pierwszym wprowadzonym na rynek produktem z tej grupy była cyklosporyna A, dzięki której możliwe było hamowanie reakcji immunologicznej wobec przeszczepionego organu. Przy okazji prowadzonej terapii immunosupresyjnej zauważono jednoczesną poprawę u pacjentów z łuszczycą, atopowym zapaleniem skóry i innymi dermatozami. Do dnia dzisiejszego w leczeniu niektórych ciężkich chorób skórnych (włącznie z AZS) stosuje się doustnie cyklosporynę A [7].

W 1984 firma Fujisawa Pharmaceutical Company dokonała odkrycia nowej cząsteczki początkowo oznaczonej w fazie badawczej kodem FK506, która później zyskała nazwę takrolimus (poprawna wymowa to ta-CRO-la-miss). Ciekawostką jest etymologia nazwy tej cząsteczki, w której możemy odnaleźć trzy informacje:

- 1) dotyczące miejsca odkrycia bakterii glebowej *Streptomyces tsukubaensis* produkującej takrolimus - Tsukuba (góra, z której pochodziła próbka gleby),
- 2) przynależności do grupy farmakologicznej - makrolid
- 3) przynależność ze względu na działanie farmakodynamiczne - immunosupresant.

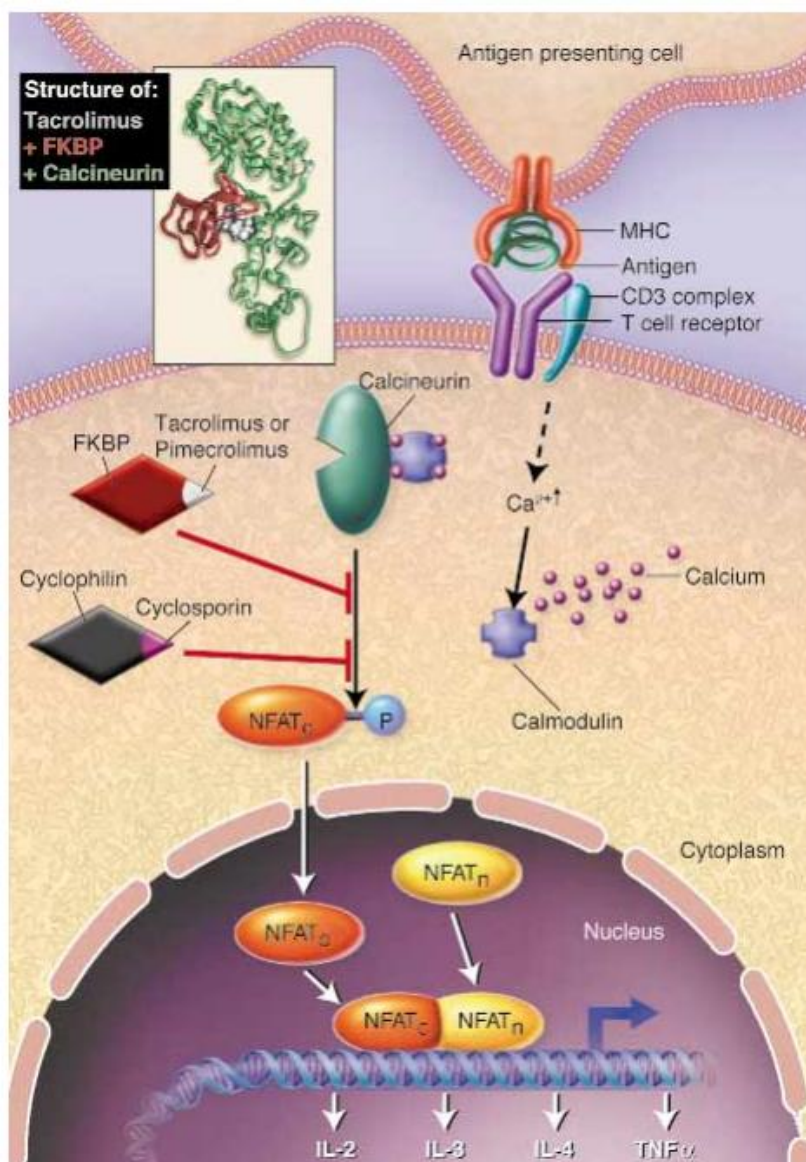
Takrolimus (do stosowania zewnętrznie) został wprowadzony na rynek farmaceutyczny w 2000 roku [7,8]. Rok później pojawiła się zmodyfikowana wersja cząsteczki pod nazwą pimekrolimus, będąca pochodną askomycyny. Została opracowana specjalnie do leczenia stanów zapalnych skóry, w tym łuszczycy i atopowego zapalenie skóry [9]. Takrolimus i pimekrolimus mają bardzo zbliżoną budowę (Ryc. 1) składającą się z 23 członowego pierścienia laktonowego z grupami ketonowymi. Masa cząsteczkowa tych dwóch leków wynosi około 800 Da. Różnica pomiędzy tymi dwoma cząsteczkami występuje w dwóch grupach bocznych. Takrolimus jest elektrycznie obojętny i hydrofobowy, podczas gdy pimekrolimus jest do 20 razy bardziej lipofilny ze względu na zmiany w budowie chemicznej [7,10,11].



Ryc. 1. Budowa chemiczna takrolimusu (po lewej) i pimekrolimusu [8, 12].

## Mechanizm działa

Kalcyneuryna jest kompleksem fosfataz serynowo-treoninowych składającym się z trzech podjednostek katalitycznych wiążących kalcyneurynę o masie 61 kDa (kalcyneuryna-A) i dwóch podjednostek regulacyjnych wiążących wapń o masie 19 kDa (kalcyneuryna-B). Cały kompleks zbudowana jest więc z pięciu podjednostek. Białko to bierze udział w wielu procesach komórkowych i zależnych od wapnia szlakach transdukcji sygnału, w tym w aktywacji limfocytów T [13]. Inhibitory kalcyneuryny z dużym powinowactwem wiążą się ze specyficznymi receptorami cytoplazmatycznymi zwanymi immunofilinami m.in. cykofiliną i białkiem wiążącym FK (FKBP) (Ryc. 2.). Ten kompleks lek-receptor specyficznie i kompetycyjnie hamuje aktywność kalcyneuryny, która jest aktywowana przez wewnątrzkomórkowy wapń uwalniany po zaangażowaniu receptora limfocytów T i kostymulacji przez komórki prezentujące antygen. Proces ten następnie hamuje translokację rodziny czynników transkrypcyjnych (NFAT - nie ulegają defosforylacji), prowadząc do zmniejszonej aktywacji transkrypcyjnej genów cytokin dla interleukiny IL-2, czynnika martwicy nowotworów (TNF)-alfa, IL-3, IL-4, CD40L, czynnika stymulującego tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów oraz interferonu gamma. Poprzez selektywne hamowanie kalcyneuryny dochodzi do upośledzenia transkrypcji interleukiny-2 i innych cytokin w limfocytach T, a tym samym następuje zakłócenie aktywacji, proliferacji i różnicowanie komórek T. Czynniki te działają przede wszystkim na komórki pomocnicze T, ale także hamują supresorowe T i komórki T cytotoksyczne. Oprócz tego, że są immunosupresantami, wywierają również bezpośredni wpływ ochronny na podocyty, taki jak hamowanie indukowanej kalcyneuryną defosforylacji synaptopodiny, krytycznego białka regulującego włókna aktynowe cytoszkieletu podocytów. Dzięki temu poprawiają żywotność podocytów i zmniejszają ich aktywność migracyjną [14].



Ryc. Mechanizm działania inhibitorów kalcyneuryny [8].

### Wskazania do stosowania i sposób dawkowania miejscowych inhibitorów kalcyneuryny

W Polsce pimekrolimus jest zarejestrowane wyłącznie do leczenia postaci łagodnej i umiarkowanej AZS, a takrolimus również obejmuje ciężkie objawy tej choroby. Pimekrolimus i takrolimus (w stężeniu 0,03%) są dopuszczone do leczenia dzieci od 2 roku życia, a takrolimus w stężeniu 0,1% od 16 roku życia [15,16]. Wytyczne Europejskiego Forum ds. Wytycznych w Dermatologii (EuroGuiDerm) rozróżniają wskazania ze względu na stosowaną cząsteczkę w inny sposób niż określony w charakterystykach produktu leczniczego. Pimekrolimus jest zalecany na ostre zaostrzenia, w tym obejmujące również twarz, miejsca gdzie skóra może ocierać o skórę, a także na obszary anogenitalne.

Takrolimus ma takie same wskazania, ale nadaje się do długoterminowej terapii proaktywnej [17]. Poza zarejestrowanymi wskazaniami miejscowe inhibitory kalcyneuryny są stosowane (off-label) również w łuszczycy, bielactwie, liszaju twardzinowymi, liszaju płaskim, twardzinie ograniczonej, łojotokowym zapaleniu skóry, kontaktowym zapaleniu skóry, przewlekłym wyprysku rąk czy toczniu rumieniowatym układowym [18].

Zazwyczaj miejscowe inhibitory kalcyneuryny stosuje się 2 x dziennie w okresie zaostrzenia choroby. Takrolimus w terapii proaktywnej, czyli w okresie remisji choroby stosowany jest zwykle 2 x w tygodniu nawet przez 12 miesięcy [13,19].

### **Przeciwwskazania oraz działania niepożądane**

Podstawowymi przeciwwskazaniami do stosowania miejscowych inhibitorów kalcyneuryny są wrażliwość na substancję czynną, makrolidy lub substancje pomocnicze. Pozostałe przeciwwskazania obejmują ciążę, karmienie piersią, infekcje i nowotwory skóry oraz erytrodermię. Preparatów nie powinno się stosować w okresie fototerapii (zaleca się ochronę przeciwsłoneczną) oraz pod okluzją. Miejscowych inhibitorów kalcyneuryny nie należy aplikować na błony śluzowe, co jednak wyklucza się ze stosowanie preparatów off-label w liszaju płaskim, obecnym na błonach śluzowych [18,14,15,16].

Bardzo częstym działaniem niepożądanym ( $\geq 1/10$  pacjentów) jest podrażnienie skóry w miejscu aplikacji preparatu objawiające się pieczeniem, swędzeniem i zaczerwienieniem o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu. Objawy te wynikają z wydzielania pod wpływem takrolimusu lub pimekrolimusu substancji P i peptydu genu zależnego od kalcytoniny z aferentnych włókien nerwowych oraz związanej z tym degranulacji mastocytów. W wyniku tachyfilaksji (wyczerpanie neuropeptydów w wolnych zakończeniach nerwowych) i bezpośredniego działania leku na komórki tuczne objawy te zazwyczaj po tygodniu kuracji ustępują [1,15,16]. W celu zmniejszenia stężenia takrolimusu w stosunku do preparatu gotowego możliwe jest także sporządzenie leku recepturowego z dodatkiem Hascobazy w proporcji 30 g maści o stężeniu 0,01% na 70 g Hascobazy [20]. Innym sposobem zmniejszenia pieczenia i uczucia ucieplenia skóry jest przechowywanie leku w lodówce w temperaturze 4-8°C i stosowanie go bezpośrednio po wyjęciu z chłodziarki [13].

## **Bezpieczeństwo i skuteczność miejscowych inhibitorów kalcyneuryny**

Stosowanie miejscowych preparatów kalcyneuryny budzi u pacjentów pewne kontrowersje w związku z obawą o potencjalne ryzyko rozwoju choroby nowotworowej. W przeszłości pojawiały się doniesienia o podwyższonym ryzyku raków skóry i chłoniaków po zastosowaniu miejscowo takrolimusu lub pimekrolimusu, ale obserwacje te dotyczyły tylko modelu mysiego. W 2006 roku Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA), a następnie Europejska Agencja Leków (EMA) opublikowały ostrzeżenie dotyczące stosowania miejscowo inhibitorów kalcyneuryny jako czynnika rozwoju chorób nowotworowych w oparciu o doustne stosowanie tej grupy leków u osób po przeszczepach narządów [17,18,14]. Długoterminowe badanie bezpieczeństwa trwające powyżej 10 lat, w którym stosowano takrolimusu w maści w dawkach 0,03% lub 0,1% u dzieci nie wykazało zwiększonego ryzyka zachorowania na raka lub chłoniaka [21], podobnie jak 5 letnia obserwacja z 1% pimekrolimusem w postaci kremu [22]. W innym badaniu obejmującym grupę ponad 90 000 pacjentów stosujących miejscowe inhibitory kalcyneuryny również nie zaobserwowano zwiększonego ryzyka raka podstawnokomórkowego lub płaskonabłonkowego [23]. Jednakże pomimo wielu badań nie wykazujących związku pomiędzy częstością zachorowania na choroby nowotworowe skóry, a stosowaniem miejscowo takrolimusu lub pimekrolimusu z powodu braku długotrwałych obserwacji klinicznych zaleca się fotoprotekcję skóry leczonej tymi preparatami. Zalecenie to jest związane fotokancerogennością takrolimusu stosowanego doustnie przez dłuższy czas u osób, które przyjmują go w związku z immunosupresją po przeszczepie narządów mięszzowych [24].

Bezpieczeństwo stosowania miejscowych inhibitorów kalcyneuryny związane jest z ich farmakokinetyką. Leki te mają dużą masę cząsteczkową przez co mają utrudnione możliwości wchłaniania do krwiobiegu, jak również wykazują wysoką lipofilność co zwiększa powinowactwo do skóry. Stężenie we krwi w zależności od substancji czynnej i zastosowanego podłoża jest nieznaczalne lub nieprzekraczające 2 ng/ml [1,25,26,27].

## Podsumowanie

Inhibitory kalcyneuryny stosowane miejscowo są skuteczne zarówno w krótkoterminowej jak i długoterminowej terapii AZS co potwierdza wiele badań [22,28,29]. Uważa się, że ich skuteczność i siła działania jest równa sterydom stosowanym miejscowo z klasy III (np. dipropionian betametazonu). Europejskie Forum ds. Wytycznych w Dermatologii (EuroGuiDerm) stoi na stanowisku, że w pierwszej kolejności miejscowo na skórę objętą AZS w celu przeciwzapalnym powinno zastosować się preparaty sterydowe, a w drugiej kolejności miejscowe inhibitory kalcyneuryny. Związane jest to z działaniem niepożądanym takrolimusu i pimekrolimusu jakim jest pieczenie i ucieplenie skóry, którego efekt byłby znacznie mocniej odczuwalny na uszkodzonej skórze. Z drugiej strony na twarzy, obszar narażone na ocieranie się skóry ze skórą lub w rejonach anogenitalnych miejscowe inhibitory kalcyneuryny powinny być zastosowane pierwszej kolejności. W terapii przewlekłej silniejsze rekomendacje od maści i kremów ze sterydami mają preparaty z takrolimusem, ponieważ nie mają wpływu na włókna kolagenowe w skórze. Nie powodują ścięczenia naskórka, jego zaniku, rozwoju teleangiektazji i pojawiania się przebarwień oraz rozstępów [17,18].

Najnowsze metaanalizy wykazujące bezpieczeństwo stosowania miejscowych inhibitorów kalcyneuryny stoją w sprzeczności z ostrzeżeniem wydanym przez FDA i EMA, które dotyczą ryzyka chorób nowotworowych w przewlekłej terapii tymi substancjami stosowanymi miejscowo. Konsekwencją tej notatki bezpieczeństwa jest obawa przed ich stosowaniem wśród pracowników służby zdrowia i pacjentów. Powoduje to zmniejszenie przestrzegania zaleceń terapeutycznych lub zaprzestanie ich stosowania, co skutkuje gorszą kontrolą atopowego zapalenia skóry [30,31,32,33].



## **Bibliografia**

1. Nowicki R., ABC atopowego zapalenie skóry. AZS w pytaniach i odpowiedziach. Poznań: Termedia Wydawnictwo Medyczne, 2022.
2. Ośródk I. Leki recepturowe w terapii atopowego zapalenia skóry. *Aptekarz Polski* 2021, nr 158e: 40-45.
3. Frazier W, Bhardwaj N. Atopic Dermatitis: Diagnosis and Treatment. *Am Fam Physician*. 2020, 15;101(10): 590-598.
4. Facheris P, Jeffery J, Del Duca E, Guttman-Yassky E. The translational revolution in atopic dermatitis: the paradigm shift from pathogenesis to treatment. *Cell Mol Immunol*. 2023 Mar 16.
5. Laughter, M.R., Maymone, M.B.C., Mashayekhi, S., Arents, B.W.M., Karimkhani, C., Langan, S.M., Dellavalle, R.P. and Flohr, C. (2021), The global burden of atopic dermatitis: lessons from the Global Burden of Disease Study 1990–2017\*. *Br J Dermatol*, 184: 304-309.
6. Kolb L, Ferrer-Bruker SJ. Atopic Dermatitis. 2022 Aug 8. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan.
7. Gutfreund K, Bienias W, Szewczyk A, Kaszuba A. Topical calcineurin inhibitors in dermatology. Part I: Properties, method and effectiveness of drug use. *Postepy Dermatol Alergol*. 2013 Jun; 30 (3): 165-9.
8. Nghiem P, Pearson G, Langley RG. Tacrolimus and pimecrolimus: from clever prokaryotes to inhibiting calcineurin and treating atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2002 Feb; 46 (2): 228-41.
9. Stuetz A, Baumann K, Grassberger M, Wolff K, Meingassner J, G: Discovery of Topical Calcineurin Inhibitors and Pharmacological Profile of Pimecrolimus. *Int Arch Allergy Immunol* 2006;141:199-212.
10. Janiec W., Pytlik M., Cegieła U. Leki układu immunologicznego (leki immunotropowe) w Janiec W. *Kompendium farmakologii*. Warszawa: PZWL, 2021: 543-544.
11. Lenz KD, Klosterman KE, Mukundan H, Kubicek-Sutherland JZ. Macrolides: From Toxins to Therapeutics. *Toxins (Basel)*. 2021 May 12;13(5):347.
12. [https://www.chemsrc.com/en/cas/137071-32-0\\_894734.html](https://www.chemsrc.com/en/cas/137071-32-0_894734.html)
13. Narbutt J., Pawliczak R. Atopowe zapalenie skóry. Poznań: Termedia Wydawnictwo Medyczne, 2019.
14. Safarini OA, Keshavamurthy C, Patel P. Calcineurin Inhibitors. 2022 Nov 24. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan.

15. Charakterystyka produktu leczniczego Protopic:

[https://ec.europa.eu/health/documents/communityregister/2016/20160919135922/anx\\_135922\\_pl.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/communityregister/2016/20160919135922/anx_135922_pl.pdf)

16. Charakterystyka produktu leczniczego Elidel:

<https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/11069/characteristic>

17. Wollenberg A, Kinberger M, Arents B, Aszodi N, Avila Valle G, Barbarot S, Bieber T, Brough HA, Calzavara Pinton P, Christen-Zäch S, Deleuran M, Dittmann M, Dressler C, Fink-Wagner AH, Fosse N, Gáspár K, Gerbens L, Gieler U, Girolomoni G, Gregoriou S, Mortz CG, Nast A, Nygaard U, Redding M, Rehbinder EM, Ring J, Rossi M, Serra-Baldrich E, Simon D, Szalai ZZ, Szepietowski JC, Torrelo A, Werfel T, Flohr C. European guideline (EuroGuiDerm) on atopic eczema - part II: non-systemic treatments and treatment recommendations for special AE patient populations. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2022 Nov; 36(11): 1904-1926.

18. Nowowiejska J., Baran A., Flisiak I. Skuteczność i bezpieczeństwo miejscowych inhibitorów kalcyneuryny. *Dermatologia po dyplomie 2021*, nr 4, tom 12: 15-19.

19. Pietruszka K., Gorbacz O., Bergler-Czop B. Nowe trendy w leczeniu miejscowym AZS - terapia proaktywna takrolimusem. *Dermatologia po dyplomie 2021*, nr 4, tom 12: 27-34.

20. Ośródko I. Leki gotowe stosowane w recepturze aptecznej. *Aptekarz Polski 2022*, nr 165e: 7-12.

21. Paller AS, Fölster-Holst R, Chen SC, Diepgen TL, Elmets C, Margolis DJ, Pollock BH. No evidence of increased cancer incidence in children using topical tacrolimus for atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2020 Aug;83 (2): 375-381.

22. Sigurgeirsson B, Boznanski A, Todd G, Vertruyen A, Schuttelaar ML, Zhu X, Schauer U, Qaqundah P, Poulin Y, Kristjansson S, von Berg A, Nieto A, Boguniewicz M, Paller AS, Dakovic R, Ring J, Luger T. Safety and efficacy of pimecrolimus in atopic dermatitis: a 5-year randomized trial. *Pediatrics*. 2015 Apr; 135(4): 597-606.

23. Asgari MM, Tsai AL, Avalos L, Sokil M, Quesenberry CP Jr. Association Between Topical Calcineurin Inhibitor Use and Keratinocyte Carcinoma Risk Among Adults With Atopic Dermatitis. *JAMA Dermatol*. 2020 Oct 1;156(10):1066-1073.

24. Czarnecka-Operacz M, Jenerowicz D. Topical calcineurin inhibitors in the treatment of atopic dermatitis – an update on safety issues. *J Dtsch Dermatol Ges* 2012; 10: 167–172.

25. Luger, T, Augustin, M, Lambert, J, et al. Unmet medical needs in the treatment of atopic dermatitis in infants: An Expert consensus on safety and efficacy of pimecrolimus. *Pediatr Allergy Immunol*. 2021; 32: 414–424.

26. Mark Ling, Alice Gottlieb, David Pariser, Ivan Caro, Daniel Stewart, Graham Scott & Ken Abrams (2005) A randomized study of the safety, absorption and efficacy of pimecrolimus cream 1% applied twice or four times daily in patients with atopic dermatitis, *Journal of Dermatological Treatment*, 16:3: 142-148.
27. Staab, D., Pariser, D., Gottlieb, A.B., Kaufmann, R., Eichenfield, L.F., Langley, R.G., Scott, G., Ebelin, M.-E., Barilla, D., Schmidli, H. and Burtin, P. (2005), Low Systemic Absorption and Good Tolerability of Pimecrolimus, Administered as 1% Cream (Elidel®) in Infants with Atopic Dermatitis – A Multicenter, 3-Week, Open-Label Study. *Pediatric Dermatology*, 22: 465-471.
28. Abędź N, Pawliczak R. Efficacy and safety of topical calcineurin inhibitors for the treatment of atopic dermatitis: meta-analysis of randomized clinical trials. *Postępy Dermatol Alergol.* 2019 Dec; 36 (6): 752-759.
29. Remitz, A., De Pità, O., Mota, A., Serra-Baldrich, E., Vakirlis, E. and Kapp, A. (2018), Position statement: topical calcineurin inhibitors in atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 32: 2074-2082.
30. Wu, P.-C., Huang, I.-H., Liu, C.-W. and Huang, Y.-C. (2021), Topical calcineurin inhibitors and risk of lymphoma: a systematic review and meta-analysis. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*, 19: 1265-1269.
31. Tham EH. Unboxing the black box on topical calcineurin inhibitors and cancer risk. *Lancet Child Adolesc Health.* 2023 Jan;7 (1): 2-3.
32. Devasenapathy N, Chu A, Wong M, Srivastava A, Ceccacci R, Lin C, MacDonald M, Wen A, Steen J, Levine M, Pyne L, Schneider L, Chu DK; AAAAI/ACAAI Joint Task Force on Practice Parameters for Atopic Dermatitis Guideline Development Group. Cancer risk with topical calcineurin inhibitors, pimecrolimus and tacrolimus, for atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Child Adolesc Health.* 2023 Jan;7 (1): 13-25.
33. Salava A, Perälä M, Pelkonen A, Mäkelä M, Remitz A. Safety of tacrolimus 0.03% and 0.1% ointments in young children with atopic dermatitis: a 36-month follow-up study. *Clin Exp Dermatol.* 2022 May; 47(5): 889-902.