

Miejscowe leczenie immunomodulujące u chorych na atopowe zapalenie skóry

Topical Immunomodulation in atopic dermatitis

SAKARI REITAMO, ANITA REMITZ

Department of Dermatology, Hospital for Skin and Allergic Diseases, University of Helsinki, Helsinki, Finland

Abstract

Topical corticosteroids are effective for the treatment of atopic dermatitis when used short-term. Their long-term use is associated with many side-effects such as atrophy of the skin, resistance to therapy, or even retardation of growth in children. Therefore, new alternatives for the treatment of atopic dermatitis and other corticosteroid-responsive skin diseases are needed. The first in a new class of topical immunomodulatory agents is tacrolimus (FK506, Protopic®), followed by pimecrolimus (ASM 981, Elidel®). These two compounds show structural similarity. In T lymphocytes they bind to the same cellular receptor, the FK-binding protein (FKBP). The binding affinity to this receptor determines the relative clinical efficacy of these compounds. The tacrolimus/pimecrolimus-FKBP complex further binds to calcineurin, an enzyme vital for the early activation of T cells. The consequence of calcineurin binding is inhibition of the translocation of NF-ATp (the nuclear factor for activated T cell protein) to the nucleus. This leads to an inhibition of activation of T cells at an early stage. Tacrolimus but not pimecrolimus has been shown to possess inhibitory effects on antigen-presenting cells, such as the Langerhans cells and inflammatory epidermal dendritic cells. The inhibitory effects on mast cells and basophils has been shown for both tacrolimus and pimecrolimus. Placebo-controlled studies in atopic dermatitis have shown the efficacy of both tacrolimus and pimecrolimus. As these compounds lack suppressive effects on connective tissue, treatment of inflammation can lead to total healing of the skin. This again results in reduced or absent bioavailability of the drug. The main adverse event in these studies has been a burning and increased pruritus sensation at the site of application. Long-term safety studies of have not revealed any new adverse events. Evidence from recent studies with tacrolimus suggest that monotherapy is preferable to combination therapy with corticosteroids. The topical immunomodulatory agents could replace corticosteroids as first-line treatment of atopic dermatitis. Topical immunomodulation could also prove to be useful for other types of eczema and also other inflammatory skin

Streszczenie

Miejscowe preparaty glikokortykosteroidowe stosowane doraźnie są skutecznymi lekami w przypadku chorych na atopowe zapalenie skóry. Ich długotrwałe aplikowanie związane jest jednak z wieloma działaniami ubocznymi, jak ścięczenie skóry, oporność na kortykosteroidoterapię, a nawet zahamowanie wzrostu dziecka. Niezbędne są zatem nowe alternatywne metody terapii atopowego zapalenia skóry oraz innych jednostek chorobowych, podatnych na leczenie preparatami glikokortykosteroidowymi. Pierwszą w nowej klasie miejscowych immunomodulatorów częścią jest tacrolimus (FK506, Protopic®), a kolejną wprowadzoną pimecrolimus (ASM 981, Elidel®). Obydwie cząsteczki wykazują podobieństwo strukturalne. W limfocytach wiążą się z tym samym receptorem komórkowym FK-binding protein (FKBP). Zdolność do łączenia się z FKBP determinuje ich skuteczność kliniczną, zależną od powstałego kompleksu – FKBP-tacrolimus/pimecrolimus. Powstały tacrolimus/pimecrolimus-FKBP kompleks łączy się następnie z kalcyneuryną – enzymem, odpowiedzialnym za wczesną aktywację limfocytów T. Konsekwencją połączenia się z kalcyneuryną jest zahamowanie translokacji NF-ATp (the nuclear factor for activated T cell protein – jądrowy czynnik aktywacji białka limfocytów T) do jądra komórkowego. Prowadzi to do zahamowania pobudzenia limfocytów T na wczesnym jego etapie. Tacrolimus w odróżnieniu od pimecrolimusu wykazuje zdolność do hamowania funkcji komórek prezentujących antygen, takich jak komórki Langerhansa i komórki IDEC (inflammatory epidermal dendritic cells – zapalne, naskórkowe komórki dendrytyczne). Zarówno tacrolimus, jak i pimecrolimus wywierają hamujący wpływ na czynność mastocytów i bazofilów. Skuteczność obu tych leków, w przypadku chorych na atopowe zapalenie skóry została udowodniona w badaniach prowadzonych w warunkach próby podwójnie ślepej kontrolowanej placebo. Ze względu na brak supresyjnego wpływu wspomnianych preparatów na tkankę łączną opanowanie stanu zapalnego skóry prowadzi do całkowitego ustąpienia objawów klinicznych. Z kolei biodostępność leku jest ograniczona lub praktycznie zerowa. Głównymi objawami niepożądanymi, podawanymi przez pacjentów uczestniczących w badaniach klinicznych, było uczu-

Adres do korespondencji: Sakari Reitamo MD, PhD, Department of Dermatology, Hospital for Skin and Allergic Diseases, Meilahdentie 2, 00250 Helsinki, Finland, tel. 358 9 471 86306, faks 358 9 471 86561, e-mail: sakari.reitamo@hus.fi

disorders such as some forms of psoriasis, vitiligo, oral lichen planus and ulcers associated with in rheumatoid arthritis and pyoderma gangrenosum.

Key words: Atopic dermatitis, topical immunomodulation, treatment of atopic dermatitis.

cie pieczenia i świądu skóry w miejscu aplikacji. Badania nad bezpieczeństwem długoterminowej terapii nie wykazały żadnych poza wymienionymi powyżej dodatkowych działań niepożądanych. Wyniki najnowszych badań dotyczących stosowania preparatu tacrolimus (maść) u chorych na atopowe zapalenie skóry wskazują, że monoterapia prowadzona przy zastosowaniu preparatu tacrolimus jest skuteczniejsza od konwencjonalnych metod leczenia, opartych m.in. na stosowaniu miejscowych preparatów glikokortykosteroidowych. Miejscowe preparaty immunomodulacyjne mogą zastąpić glikokortykosteroidy jako leki pierwszego rzutu, w leczeniu chorych na atopowe zapalenie skóry. Mogą one także okazać się skuteczne w leczeniu wyprysku i innych zapalnych dermatoz, takich jak niektóre odmiany łuszczyca, bielactwo, liszaj płaski, owrzodzenia związane z reumatoidalnym zapaleniem stawów czy piodermia zgorzelinowa.

Słowa kluczowe: atopowe zapalenie skóry, miejscowa immunomodulacja, leczenie atopowego zapalenia skóry.

(PDia 2004; XXI, 4: 159–165)

Wstęp

Leczenie atopowego zapalenia skóry (AZS) dotychczas bazowało w znacznym stopniu na stosowaniu miejscowych preparatów glikokortykosteroidowych (gks) [1, 2]. Leki te używane były jako terapia pierwszego rzutu, natomiast gks podawane ogólnie, fototerapia oraz immunosupresja układowa – prowadzona przy zastosowaniu takich leków, jak azatiopryna, metotreksat i cyklosporyna – były wdrażane jako leczenie drugiego rzutu [3]. Skuteczność kliniczną w badaniach kontrolowanych *placebo* udowodniono w przypadku takich metod, jak miejscowa glikokortykosteroidoterapia oraz zastosowanie cyklosporyny i azatiopryny [4–6]. Włączenie do leczenia wspomnianych leków ogólnych pozwala co prawda ograniczyć konieczność miejscowej terapii gks, jednak nie można całkowicie wycofać się z jej stosowania [1]. Nowe, miejscowo działające niesteroidowe immunomodulatory – tacrolimus (FK506, Protopic®) oraz pochodna ascomycyny – pimecrolimus (ASM 981, Elidel®) – okazały się skuteczne jako monoterapia w przypadku chorych na AZS [7–11]. W związku z powyższym dysponuje się obecnie właściwą alternatywą terapeutyczną dla opartej o gks, miejscowej terapii pierwszego rzutu w leczeniu AZS oraz innych zapalnych schorzeń skóry. W niniejszym artykule poddano ocenie założenia terapeutyczne immunomodulacji miejscowej, ze szczególnym uwzględnieniem leczenia chorych na AZS.

Charakter zaburzeń immunologicznych w atopowym zapaleniu skóry

Zmieniona zapalnie skóra chorych na AZS charakteryzuje się zaburzeniem funkcji ochronnych, co umożliwia

penetrację dużych, egzogennych cząsteczek polipeptydowych w głąb naskórka i warunkuje rozwój reakcji o charakterze wyprysku [12]. Chorzy na AZS prezentują szereg zaburzeń immunologicznych, obserwowanych zarówno w obrębie skóry, jak i krwi obwodowej. W większości przypadków stwierdza się bakteryjną (*Staphylococcus aureus*), jak i drożdżakową kolonizację skóry oraz częste zakażenia wirusem *Herpes simplex*. Ogniska zmian zapalnych u chorych na AZS charakteryzują obfite nacieki komórkowe, złożone z limfocytów T o charakterystycznym profilu uwalnianych cytokin. W zmianach ostrozapalnych w nacieku dominują limfocyty subpopulacji *T-helper 2* (Th2), podczas gdy w zmianach o charakterze przewlekłym są to limfocyty *T-helper 1* (Th1). U większości chorych na AZS występują podwyższone poziomy IgE, zarówno w surowicy, jak i w obrębie skóry. Przeciwciała IgE mają charakter poliklonalny, czyli wykazują różnorodną swoistość w odniesieniu do antygenów środowiskowych, takich jak alergeny bakteryjne, pyłku roślin, roztozczowe, białka pochodzenia zwierzęcego, a w niektórych przypadkach antygeny wewnątrzpochothane (antygeny własne). Swoiste antygenowo cząsteczki IgE wiążą się z antygenami środowiskowymi, które penetrują zmienioną zapalnie skórę i następnie łączą się z receptorem Fc komórki, prezentującej antygen w skórze, czyli z komórkami Langerhansa oraz zapalnymi, naskórkowymi komórkami dendrytycznymi (IDEC). Obydwa rodzaje komórek charakteryzuje zwiększona gęstość powierzchniowego receptora dla IgE o wysokim powinowactwie (FcεRI) [13, 14]. W efekcie powyższych zjawisk dochodzi do aktywacji swoistych limfocytów T. Odmianą drogą aktywacji lim-

focytów T jest ich nieswoiste pobudzenie przez superantygeny, takie jak enterotoksyna wytwarzana przez *Staphylococcus aureus*, co uznawane jest za zjawisko powszechne w przypadku chorych na AZS [15, 16].

Mechanizm działania miejscowego leku immunomodulującego

Tacrolimus jest naturalnym produktem *Streptomyces tsukubaensis* [17], natomiast pimecrolimus jest półsyntetyczną pochodną askomycyny [18]. Ich masa cząsteczkowa w przybliżeniu 2-krotnie przewyższa masę cząsteczkową gks i przekracza 800 D. Dlatego właśnie tacrolimus i pimecrolimus nie mają zdolności penetracji skóry niezmięnionej chorobowo. Wiadomo, że pobudzenie zarówno komórek prezentujących antygen, jak i samych limfocytów może ulegać zahamowaniu przy zastosowaniu miejscowo działającego leku immunomodulacyjnego. Tacrolimus i pimecrolimus blokują wczesną aktywację limfocytów T poprzez połączenie z białkiem wiążącym FK506 (*FK506 binding protein* – FKBP-12), czyli makrofiliną o masie cząsteczkowej 12 kD [3, 18, 19]. Kompleks – powstały z połączenia FKBP-12 oraz cząsteczki tacrolimus lub pimecrolimus – hamuje kalcyneurynę, a w konsekwencji blokuje defosforylację NF-ATp oraz uwalnianie cytokin prozapalnych przez pobudzone limfocyty T. Dodatkowo hamowane jest uwalnianie prozapalnych cytokin z innych źródeł komórkowych.

Leczenie preparatem tacrolimus a kolonizacja *Staphylococcus aureus* u chorych na atopowe zapalenie skóry

Skóra chorych na AZS wykazuje cechy immunosupresji. Typowa jest jej kolonizacja bakteryjna, wirusowa oraz drożdżakowa. Jest to spowodowane głównie względnym niedoborem limfocytów Th1, które są niezbędne dla prawidłowej funkcji obronności skóry w odniesieniu do mikroorganizmów środowiskowych. Upośledzenie funkcji limfocytów Th1, wyrażające się m.in. zaburzoną reaktywnością po reekspozycji antygenowej udowodniono w wielu projektach badawczych.

W innych badaniach wykazano wpływ kolonizacji skóry zmienionej chorobowo przez *S. aureus* (bogate źródło superantygenów) na ciężkość przebiegu AZS [20, 21]. Zależna od superantygenów aktywacja limfocytów T wywołuje masywne zaostrenia stanu zapalnego skóry, które nie poddają się leczeniu preparatami gks. W jednym z projektów badawczych podjęliśmy próbę oceny kolonizacji *S. aureus* w rocznym badaniu klinicznym, prowadzonym przy zastosowaniu maści tacrolimus. Użyte wyniki badań wykazały, że kolonizacja gronkow-

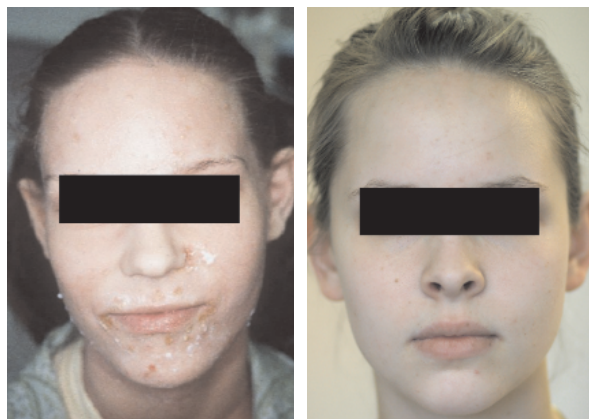
cowa zmian skórnych u chorych na AZS znacząco obniża się w porównaniu do wartości wyjściowych, już po tygodniu leczenia [22]. Ograniczeniu kolonizacji skóry towarzyszy poprawa stanu klinicznego chorych, która prawdopodobnie jest odzwierciedleniem poprawy funkcjonowania skóry jako bariery ochronnej [23].

Tacrolimus nie wywołuje supresji tkanki łącznej

Skórę chorych na AZS w porównaniu do skóry zdrowej charakteryzuje zmniejszona zdolność do syntezy kolagenu typu I i III, tworzącego wiązki kolagenowe. Wiadomo, że preparaty gks hamują syntezę kolagenu, co może prowadzić w konsekwencji do widocznych zmian atroficznych skóry. Natomiast stosowanie preparatu tacrolimus pod okluzją nie wpływa na syntezę kolagenu, zarówno w przypadku osób zdrowych, jak i chorych na AZS, co udowodniono w tygodniowym badaniu klinicznym [24]. W tym samym projekcie badawczym betametazon redukował syntezę kolagenu typu I o 20%, a typu III o 30% w stosunku do wartości wyjściowych [24]. W odróżnieniu od preparatu tacrolimus, betametazon powodował ścieńczenie skóry w obu badanych grupach o ok. 9% podczas tygodniowej obserwacji. W odniesieniu do możliwości wpływu na tkankę łączną preparat pimecrolimus badany był w populacji osób zdrowych przez 28 dni, bez zastosowania warunków okluzyjnych [25]. Także w tym wypadku nie wykazano działania atrofogenego. W codziennej praktyce klinicznej leczenie chorych na AZS to bardzo przewlekłe postępowanie terapeutyczne. Z naszych obserwacji wynika, że u pacjentów leczonych wcześniej miejscowymi preparatami gks, po roku leczenia preparatem tacrolimus następuje wzrost syntezy kolagenu. Wyniki te sugerują możliwość odbudowy kolagenu, nawet po długotrwałym leczeniu gks [26].

Skuteczność kliniczna w leczeniu chorych na atopowe zapalenie skóry

Na podstawie wyników wielu badań klinicznych, prowadzonych w warunkach kontrolowanych *placebo*, a dotyczących skuteczności leków tacrolimus [8, 9, 27] i pimecrolimus [10, 11, 28–30] w leczeniu chorych na AZS, wykazano istotną różnicę w porównaniu z *placebo*. Tacrolimus wykazał skuteczność kliniczną już w stężeniu 0,03% (najniższym z badanych), podczas gdy najniższe efektywne stężenie preparatu pimecrolimus wynosiło 0,2%. Tacrolimus dostępny jest jedynie w podłożu maściowym, podczas gdy pimecrolimus ma postać kremu. Preparat pimecrolimus badany był również u chorych, w przypadku których gks włączone zostały jako leki osta-



Przed leczeniem

Po 2 latach terapii
(tacrolimus 0,1% maść,
monoterapia)

Fot. Przypadek chorej na atopowe zapalenie skóry o ciężkim przebiegu, poddanej terapii 0,1% maścią tacrolimus w schemacie przerywanym

tecznego wyboru. W badaniach tych 1% pimecrolimus wykazał wyraźną przewagę nad *placebo* w zakresie skuteczności klinicznej.

Inne badania prównywały wyniki oceny skuteczności terapii krótkoterminowej (3 tyg. leczenia), prowadzonej przy zastosowaniu preparatów tacrolimus i octan hydrokortyzonu (dzieci) oraz maślan hydrokortyzonu (dorośli) [31, 32]. W przypadku dzieci tacrolimus stosowany w stężeniu 0,03% (raz lub 2 razy dziennie) był istotnie skuteczniejszy niż octan hydrokortyzonu (2 razy dziennie) [33]. Podobnie skonstruowane badanie kliniczne dotyczyło porównania preparatu pimecrolimus z walerianem betametazonu [11].

W badaniach długoterminowych, dotyczących chorych na AZS o ciężkim lub średnio ciężkim przebiegu, monoterapię lekiem tacrolimus – w celu porównania go z octanem hydrokortyzonu – prowadzono w obrębie skóry twarzy i szyi, natomiast maślan hydrokortyzonu (maść) aplikowano w zakresie pozostałych części ciała [33]. Z kolei pimecrolimus w badaniach klinicznych porównywano też z octanem triamcynolonu w kremie [34]. We wspomnianych badaniach wykazano przewagę skuteczności klinicznej leku tacrolimus w porównaniu z gks, podczas gdy pimecrolimus okazał się mniej skuteczny niż porównywany, miejscowy preparat gks [34]. AZS o ciężkim i średnio ciężkim przebiegu wymaga zwykle długofalowej, ciągłej lub przerywanej terapii, aż do ustąpienia zmian skórnych oraz świądu. W takich przypadkach zastosowanie preparatu tacrolimus powoduje spodziewaną poprawę stanu klinicznego o przynajmniej 90% u połowy chorych [35]. Zużycie maści tacrolimus zmniejszyło się w miarę prowadzenia leczenia, a część

chorych okresowo (okresy kilkutygodniowe) nie wymagała stosowania terapii.

W niedawno zakończonych badaniach Sugiura i wsp. wykazali, że stosowanie preparatu tacrolimus w obrębie skóry twarzy oraz miejscowych preparatów gks na pozostałych obszarach ciała – po początkowej poprawie klinicznej – nie jest zadawalające w obserwacji długoterminowej. Uzyskane wyniki były zależne od nasilenia zmian skórnych, a efekty leczenia były odwrotnie proporcjonalne do nasilenia procesu chorobowego [36]. Na podstawie wyników własnych obserwacji można potwierdzić przedstawione powyżej spostrzeżenia.

Mamy także doświadczenia w leczeniu wielu pacjentów, u których stosowano wcześniej cyklosporynę oraz miejscowe preparaty gks; uzyskano u nich znaczącą poprawę po zastosowaniu monoterapii maścią tacrolimus. Zatem taka monoterapia okazuje się skuteczna w przypadku chorych na AZS o ciężkim i średnio ciężkim przebiegu.

Większość pacjentów, u których oceniano skuteczność preparatu pimecrolimus w badaniach klinicznych, prezentowała łagodny lub umiarkowany przebieg AZS, chociaż kilku z nich cierpiało na ciężką postać choroby. Z dostępnych badań klinicznych, prowadzonych u dorosłych wnioskuje się, że ok. połowa z nich mogła stosować krem pimecrolimus jako monoterapię [34], natomiast preparaty gks były stosowane w przypadku niepowodzenia terapii. Wyniki badań porównujących skuteczność kliniczną preparatów pimecrolimus i tacrolimus nie zostały jeszcze opublikowane, chociaż przedstawiano niektóre z nich na kongresach dermatologicznych. Prace te wykazały, że tacrolimus cechuje się wyższą skutecznością kliniczną w porównaniu z lekiem pimecrolimus. Nasze własne doświadczenia kliniczne potwierdzają powyższe obserwacje. Wydaje się, że skuteczność kliniczna, w ujęciu krótkoterminowym, dla preparatu tacrolimus jest zbliżona do miejscowych gks o średnim potencjale działania, natomiast w odniesieniu do kremu pimecrolimus jest zbliżona do skuteczności octanu hydrokortyzonu.

Bezpieczeństwo

W krótkoterminowych badaniach klinicznych praktycznie jedynym działaniem niepożądanym, zarejestrowanym częściej po stosowaniu preparatów pimecrolimus i tacrolimus w porównaniu z podłożem kontrolnym, było uczucie pieczenia skóry. W badaniach długoterminowych pieczenie, rumień i świąd skóry były częste, lecz zaobserwowano tendencję do ustępowania już po kilku dniach leczenia [8–11, 31, 32, 34]. Pieczenie i odczyn rumieniowy nasilały się w niektórych przypadkach po spożyciu alkoholu. Jak dotąd mechanizm tego zjawiska jest nieznan, natomiast profilaktyka polega na wcześniejszym pobraniu kwasu acetylosalicylowego. Niekon-

trolowane badania nad bezpieczeństwem prowadzone przez rok nie wykazały żadnych istotnych zagrożeń. Częstość rejestrowanych zakażeń *Herpes simplex* w badaniach długoterminowych nie przewyższała wartości uzyskanych w grupach kontrolnych. Nie zanotowano również istotnych odchyłeń w monitorowanych badaniach laboratoryjnych. Wydaje się, że obydwie cząsteczki mają dobry profil bezpieczeństwa – mogą być one zatem stosowane w leczeniu przewlekłym.

Oznaczenia surowiczego poziomu leków wykazały tendencję spadkową już po kilku dniach od rozpoczęcia leczenia, zarówno w przypadku preparatu pimecrolimus, jak i tacrolimus. Podczas terapii długoterminowej maścią tacrolimus u ok. 75% pacjentów poziom surowiczy był nieoznaczalny [35, 37, 38]. Do chwili obecnej nie opublikowano danych, dotyczących stężeń cząsteczki pimecrolimus w badaniach długoterminowych. Jedyne zastrzeżenia co do bezpieczeństwa, dotyczą dzieci z zespołem Nethertona – schorzeniem dziedzicznym autosomalnie recesywnie, charakteryzującym się wrodzonymi zmianami skórnymi typu erythrodermicznego. W przypadku tych chorych zarejestrowano dobrą skuteczność leczenia maścią tacrolimus, jednak obserwowano podwyższone stężenia leku w surowicy [39].

Czy miejscowe preparaty immunomodulujące podwyższają ryzyko wystąpienia raka skóry?

Wcześniejsze badania kliniczne wykazały, że immunosupresja ogólna u pacjentów po uprzedniej transplantacji organów skutkuje liniowym w funkcji czasu wzrostem zapadalności na inne, poza czerniakiem, nowotwory skóry.

Wzrost zapadalności był jednak zależny od dawki promieniowania UV, na jaką narażona była osoba poddana immunosupresji. Tak więc w krajach o wysokim narażeniu na promieniowanie UV notowano większą liczbę przypadków występowania różnorodnych nowotworów skóry (poza czerniakiem), w porównaniu z obszarami o mniejszej ekspozycji na promieniowanie ultrafioletowe. Wystąpienie tego typu nowotworów skóry, u pacjentów poddanych immunosupresji, poprzedzone jest infekcją wirusową skóry. Biodostępność leków immunosupresyjnych jest znacznie wyższa w przypadku ich ogólnego stosowania w porównaniu z miejscową aplikacją preparatu immunomodulacyjnego. Nie obserwuje się zatem w długotrwałym leczeniu miejscowym wzrostu zapadalności na zakażenia typowe dla pacjentów poddanych immunosupresji ogólnej. Długotrwałe leczenie preparatem tacrolimus nie powodowało wzrostu zapadalności na raka skóry w populacji amerykańskiej w porównaniu do zdrowej grupy kontrolnej (dane niepublikowane). Autorzy wykazali natomiast odnowę funkcji limfocytów Th1 w teście reekspozycji antygenowej podczas długoterminowej terapii maścią ta-

rolimus (dane niepublikowane). Jako że ryzyko rozwoju raka skóry pozostaje w związku z upośledzoną funkcją limfocytów Th1, to obecnie można wnioskować, że stosowanie miejscowo działających immunomodulatorów nie wiąże się ze wzrostem ryzyka wystąpienia raka skóry.

Miejscowe preparaty immunomodulacyjne w leczeniu innych dermatoz zapalnych

Pomimo że zarówno tacrolimus, jak i pimecrolimus zarejestrowane zostały do leczenia chorych na AZS, interesujące są możliwości zastosowania tych leków w innych schorzeniach. Obydwie cząsteczki wykazują działanie terapeutyczne po podaniu doustnym. Zarówno tacrolimus [40], jak i pimecrolimus [41] wykazały skuteczność w leczeniu łuszczycy (leczenie w okluzji). Badanie tacrolimowe było badaniem przeprowadzonym w warunkach podwójnie ślepej próby i wykazało zbliżoną do kalcipotriolu skuteczność kliniczną ocenianego leku. Z kolei betametazon wykazywał wyraźnie wyższą skuteczność w porównaniu do preparatu tacrolimus. W podobnych warunkach przeprowadzono badanie z preparatem pimecrolimus. Okazał się on skuteczniejszy od *placebo* oraz równie skuteczny jak propionian klobetazolu, który zaliczany jest do najsilniejszych preparatów gks. Wyniki te pozostają w sprzeczności z innymi, uzyskanymi w przypadku chorych na AZS, u których wykazano wyraźną przewagę skuteczności maści tacrolimus nad kremem pimecrolimus. Wyjaśnieniem tej rozbieżności może być brak warunków kontrolowanych *placebo* w części porównującej efektywność leku pimecrolimus z preparatem gks. Pimecrolimus okazał się skuteczniejszy od *placebo* w klinicznych badaniach, dotyczących chorych na łuszczycę [42]. Podobnie w badaniach klinicznych niekontrolowanych *placebo* preparatu tacrolimus wykazano jego skuteczność kliniczną w leczeniu zmian łuszczycowych zlokalizowanych w obrębie twarzy, bez konieczności stosowania opatrunków okluzyjnych [43].

Istnieją liczne doniesienia na temat zastosowania maści tacrolimus w leczeniu bielactwa, piodermii zgorzeliowej oraz owrzodzeń w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów [przegląd 44]. Wydaje się on być także skutecznym lekiem w skórnej postaci przewlekłej choroby *graft-versus-host*. Generalnie przyjęć można, że miejscowo działające preparaty immunomodulujące mogą być przydatne w leczeniu różnorodnych dermatoz zapalnych, w przypadku których uzyskuje się dobre efekty terapeutyczne przy zastosowaniu cyklosporyny.

Podsumowanie

Główną zaletą miejscowo działających niesteroidowych leków immunomodulujących – w porównaniu

z miejscowymi gks – jest brak ich hamującego wpływu na syntezę kolagenu. W porównaniu do podawanych doustnie leków immunosupresyjnych główną ich zaletą jest ograniczona biodostępność, regulowana przez barierę, jaką jest skóra. Zebrane dotychczas dane naukowe dowodzą braku wpływu tych leków na wzrost ryzyka zachorowań na nowotwory skóry, a także braku wpływu na częstość infekcji oraz na niepożądane ogólne działania immunosupresyjne. Ze względu na wysokie koszty terapii miejscowymi lekami immunomodulującymi, tacrolimus w maści jest lekiem bardziej opłacalnym, przy czym gwarantuje jednocześnie identyczny jak pimecrolimus profil bezpieczeństwa. Ze względu na dowiedzioną wyższą skuteczność kliniczną w leczeniu chorych na AZS w porównaniu z preparatem pimecrolimus, ryzyko niepowodzenia terapii jest mniejsze, a dawkowanie raz/dobę – w przypadkach o średnim nasileniu procesu chorobowego – obniża dodatkowo o połowę koszty terapii.

Piśmiennictwo

1. Leung DYM: Atopic Dermatitis: New insights and opportunities for therapeutic intervention. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105: 860-76.
2. Wollenberg A, Bieber T: Atopic dermatitis: from the genes to skin lesions. *Allergy* 2000; 55: 205-13.
3. Reitamo S: Tacrolimus: A new topical immunomodulatory therapy for atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 445-8.
4. Wahlgren C, Scheynius A, Hägermark Ö: Antipruritic effect of oral cyclosporin A in atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1990; 70: 323-9.
5. Sowden JM, Berth-Jones J, Ross JS, et al.: A multicentre, doubleblind, placebo-controlled crossover study to assess the efficacy and safety of cyclosporin in adult patients with severe refractory atopic dermatitis. *Lancet* 1991; 338: 137-40.
6. Granlund H, Erkko P, Remitz A, et al.: Comparison of cyclosporin and UVAB phototherapy for intermittent one-year treatment of atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol* 2001; 81: 22-7.
7. Nakagawa H, Etoh T, Ishibashi Y, et al.: Tacrolimus ointment for atopic dermatitis [letter]. *Lancet* 1994; 344: 883.
8. Ruzicka T, Bieber T, Schöpf E, et al.: A short-term trial of tacrolimus ointment for atopic dermatitis. *N Engl J Med* 1997; 337: 816-21.
9. Boguniewicz M, Fiedler VC, Raimer S, et al.: A randomized, vehicle-controlled trial of tacrolimus ointment for treatment of atopic dermatitis in children. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102: 637-44.
10. Van Leent EJ, Gräber M, Thurston M, et al.: Effectiveness of the ascomycin macrolactam SDZ ASM 981 in the topical treatment of atopic dermatitis. *Arch Dermatol* 1998; 134: 805-9.
11. Luger T, van Leent EJ, Graeber M, et al.: SDZ ASM 981: An emerging safe and effective treatment for atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2001; 144: 788-94.
12. Reitamo S, Visa K, Kähönen K, et al.: Eczematous reactions in atopic dermatitis caused by epicutaneous testing with inhalant allergens. *Br J Dermatol* 1986; 114: 303-9.
13. Panhans-Groß A, Novak N, Kraft S, et al.: Human epidermal Langerhans cells are targets for the immunosuppressive macrolide tacrolimus (FK506). *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 345-52.
14. Wollenberg A, Sharma S, von Bubnoff D, et al.: Topical tacrolimus (FK506) leads to profound phenotypic and functional alterations of epidermal antigen presenting dendritic cells in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 519-25.
15. Hauk PJ, Hamid QA, Chrousos GP, Leung DYM. Induction of corticosteroid insensitivity in human peripheral blood mononuclear cells by microbial superantigens. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105: 782-7.
16. Hauk PJ, Leung D: Tacrolimus (FK506): new treatment approach in superantigen-associated diseases like atopic dermatitis? *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 391-2.
17. Goto T, Kino T, Hatanaka H, et al.: Discovery of FK-506, a novel immunosuppressant isolated from *Streptomyces tsukubaensis*. *Transpl Proc* 1987; 19 Suppl. 6: 4-8.
18. Grassberger M, Baumruker T, Enz A, et al.: A novel anti-inflammatory drug, SDZ ASM 981, for the treatment of skin diseases: in vitro pharmacology. *Br J Dermatol* 1999; 141: 264-73.
19. Kino T, Hatanaka H, Hashimoto M, et al.: FK 506, a novel immunosuppressant isolated from a streptomyces. I. Fermentation, isolation, and physio-chemical and biological characteristics. *J Antibiot (Tokyo)* 1987; 49: 1249-55.
20. Nomura I, Tanaka K, Tomita H, et al.: Evaluation of the staphylococcal exotoxins and their specific IgE in childhood atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: 441-6.
21. Bunikowski R, Mielke MEA, Skarabis H, et al.: Evidence for a disease promoting effect of *S. aureus*-derived exotoxins in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*, 2000; 105: 814-9.
22. Remitz A, Kyllönen H, Granlund H, Reitamo S: Tacrolimus ointment reduces staphylococcal colonization of atopic dermatitis lesions (letter). *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 196.
23. Pournaras CC, Lübke J, Saurat J-H. Staphylococcal colonization in atopic dermatitis treatment with topical tacrolimus (FK506) (letter). *J Invest Dermatol* 2001; 116: 480-1.
24. Reitamo S, Rissanen J, Remitz A, et al.: Tacrolimus ointment does not affect collagen synthesis: results of a single-center randomized trial. *J Invest Dermatol* 1998; 111: 396-8.
25. Queille-Roussel C, Paul C, et al.: The new topical ascomycin derivative SDZ ASM 981 does not induce skin atrophy when applied to normal skin for 4 weeks: a randomized. *Br J Dermatol* 2001; 144: 507-13.
26. Kyllönen H, Remitz A, Mandelin JM, et al.: Effects of 1-year intermittent treatment with topical tacrolimus monotherapy on skin collagen synthesis in patients with atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2004; 150: 1174-81.
27. Paller A, Eichenfield LF, Leung DY, et al.: A 12-week study of tacrolimus ointment for the treatment of atopic dermatitis in pediatric patients. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44: S47-S57.
28. Wahn U, Bos JD, Goodfield M, et al.: Efficacy and safety of pimecrolimus cream in the long-term management of atopic dermatitis in children. *Pediatrics* 2002; 110: e2.
29. Eichenfield LF, Lucky AW, Boguniewicz M, et al.: Safety and efficacy of pimecrolimus (ASM 981) cream 1% in the treatment of atopic dermatitis in children and adolescents. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46: 495-504.
30. Meurer M, Fartasch M, Albrecht G, et al.: Long-term efficacy and safety of pimecrolimus cream 1% in adults with moderate atopic dermatitis. *Dermatology* 2004; 20: 35-2.
31. Reitamo S, Van Leent EJM, Ho V, et al.: Efficacy and safety of tacrolimus ointment compared with that of hydrocortisone acetate ointment in children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109: 539-46.
32. Reitamo S, Rustin M, Ruzicka T, et al.: Efficacy and safety of tacrolimus ointment compared with that of hydrocortisone

- butyrate ointment in adult patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109: 547-555.
33. Reitamo S, Harper J, Bos J, et al.: 0.03% tacrolimus ointment applied once or twice daily is more efficacious than 1% hydrocortisone acetate in children with moderate to severe atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2004; 150: 554-562.
 34. Luger TA, Lahfa M, Folster-Hölst R, et al.: Long-term safety and tolerability of pimecrolimus 1% and topical corticosteroid in adults with moderate to severe atopic dermatitis. *J Dermatol Treatment* 2004; 15: 169-78.
 35. Reitamo S, Wollenberg A, Schöpf E, et al.: Safety and efficacy of 1 year of tacrolimus ointment monotherapy in adults with atopic dermatitis. *Arch Dermatol* 2000; 136: 999-1006.
 36. Sugiura H, Tsukinowa-cho S, Uehara M, et al.: Long-term efficacy of tacrolimus ointment for recalcitrant facial erythema resistant to topical corticosteroids in adult patients with atopic dermatitis. *Arch Dermatol* 2000; 136: 1062-3.
 37. Soter NA, Fleischer AB, Webster GF, et al.: Tacrolimus ointment for the treatment of atopic dermatitis in adult patients: Part II, Safety. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44: S39-S46.
 38. Kang S, Lucky AW, Pariser D, et al.: Long-term safety and efficacy of tacrolimus ointment for the treatment of atopic dermatitis in children. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44: S58-S64.
 39. Allen A, Siegfried E, Silverman R.: Significant absorption of topical tacrolimus in 3 patients with Netherton syndrome. *Arch Dermatol* 2001; 137: 747-50.
 40. Remitz A, Reitamo S, Erkkö P, et al.: Tacrolimus ointment improves psoriasis in a microplaque assay. *Br J Dermatol* 199; 141: 103-7.
 41. Mrowietz U, Graeber M, Bräutigam M, et al.: The novel ascomycin derivative SDZ ASM 981 is effective for psoriasis when used topically under occlusion. *Br J Dermatol* 1998; 139: 992-6.
 42. Mrowietz U, Wustlich S, Hoexter G, et al.: An experimental ointment formulation of pimecrolimus is effective in psoriasis without occlusion. *Acta Derm Venereol* 2003; 83: 351-3.
 43. Yamamoto T, Nishioka K: Topical tacrolimus is effective for facial psoriasis (letter). *Acta Derm Venereol* 200; 80: 451.
 44. Ruzicka T, Assmann T, Homey B: Tacrolimus: the drug for the turn of the millenium? *Arch Dermatol* 1999; 135: 574-80.