



dr n. med. Mariusz Sikora<sup>1,2</sup>  
lek. Magdalena Chrabąszcz<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Katedra i Klinika Dermatologiczna,  
Warszawski Uniwersytet Medyczny  
Kierownik katedry:

prof. dr hab. n. med. Lidia Rudnicka

<sup>2</sup>Mazowieckie Centrum Reumatologii  
i Osteoporozy w Warszawie

<sup>3</sup>Uniwersyteckie Centrum Kliniczne  
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

## Rola takrolimusu w leczeniu AZS – mechanizm działania i skuteczność terapii

**Atopowe zapalenie skóry (AZS) stanowi jedną z najczęstszych zapalnych chorób skóry u dzieci i dorosłych. Podstawowy schemat leczenia AZS obejmuje właściwą pielęgnację skóry z zastosowaniem emolientów, unikanie czynników drażniących oraz terapię przeciwzapalną miejscowymi glikokortykosteroidami lub inhibitorami kalcyneuryny (takrolimus, pimekrolimus). Biorąc pod uwagę przewlekły i nawrotowy przebieg choroby, długotrwałe stosowanie miejscowych preparatów glikokortykosteroidów może wiązać się z działaniami niepożądanymi (atrofia skóry, teleangiektazje), stopniowym zmniejszeniem efektywności w miarę czasu trwania terapii (zjawisko tachyfilaksji) lub objawami ogólnymi, jak zahamowanie osi podwzgórze–przysadka–nadnercza.**

Takrolimus został po raz pierwszy wyizolowany w 1984 roku z metabolitów produkowanych przez bakterię *Streptomyces tsukubaensis*. Od jego pierwszego zastosowania w Japonii w 1999 roku, lek jest aktualnie zarejestrowany do leczenia AZS w ponad 75 krajach na całym świecie<sup>[1]</sup>. W Polsce takrolimus jest dostępny w formie maści o dwóch stężeniach – 0,03% oraz 0,1%. Lipofilne właściwości maści zapewniają lepsze wchłanianie leku oraz nadają dodatkowe właściwości natłuszczające, co jest istotne w terapii AZS. Dwa stężenia substancji czynnej pozwalają natomiast na większą indywidualizację terapii, dostosowanie do nasilenia choroby i tolerancji pacjenta<sup>[2]</sup>.

### Takrolimus w wytycznych leczenia AZS

Najbardziej aktualne wspólne stanowisko europejskich towarzystw dermatologicznych i alergologicznych opublikowane na łamach *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*<sup>[3]</sup> oraz stanowisko ekspertów Sekcji Dermatologicznej Polskiego Towarzystwa Alergologicznego i Sekcji Alergologicznej Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego<sup>[4]</sup> podkreśla:

- istotną rolę takrolimusu w terapii miejscowej atopowego zapalenia skóry oraz profilaktyce nawrotu zmian skórnych (terapia proaktywna);

- skuteczność leku u pacjentów z AZS leczonych zarówno krótkoterminowo, jak i długoterminowo;
- bezpieczeństwo stosowania przez wiele miesięcy, nawet w terapii wrażliwych okolic skóry – twarzy, okolic wyprzenionych, narządów moczowo-płciowych.

### Mechanizm działania takrolimusu w AZS

Atopowe zapalenie skóry wynika ze złożonych interakcji pomiędzy uszkodzoną barierą naskórkową, zaburzeniami immunologicznymi a czynnikami środowiskowymi<sup>[5]</sup>. Skuteczność takrolimusu w AZS wynika z jego wielokierunkowego działania na poszczególne mechanizmy patogenetyczne choroby.

### Stan zapalny

Zmniejszenie stanu zapalnego jest podstawowym mechanizmem działania inhibitorów kalcyneuryny. Lek wiąże się z obecną w cytoplazmie limfocytu cząsteczką makrofiliny-12 (siła wiązania takrolimusu z makrofiliną jest trzykrotnie większa niż w przypadku drugiego miejscowego inhibitora kalcyneuryny – pimekrolimusu). Powstały kompleks przez zablokowanie aktywności kalcyneuryny, hamuje ekspresję genów dla cytokin prozapalnych w tym interleukiny-2, interleukiny-4, czynnika martwicy nowotworów oraz interferonu- $\gamma$ . W konsekwencji dochodzi do supresji odpowiedzi limfocytów T i zależnych od nich komórek układu odpornościowego. W szerokim spektrum immunosupresyjnego działania takrolimusu znajduje się również hamowanie aktywacji neutrofilii, zmniejszenie uwalniania mediatorów przez komórki tuczne, bazofile i eozynofile oraz indukcja apoptozy komórek Langerhansa<sup>[1-6]</sup>.

### Bariera naskórkowa

Uszkodzenie bariery naskórkowej jest jedną z najbardziej charakterystycznych cech AZS, dlatego jej odbudowa stanowi kluczowy cel leczenia tego schorzenia, a dodatkowo zapobiega nawrotom choroby<sup>[7]</sup>. W trakcie 4. tygodni stosowania takrolimus powoduje odbudowę bariery naskórkowej i zwiększenie stopnia nawilżenia skóry. Porównywany w tym samym badaniu miejscowy glikokortykosteroid – walerian betametazonu – związany był z uszkodzeniem właściwości bariery i zmniejszeniem stężenia naturalnego czynnika nawilżającego, pomimo działania przeciwzapalnego<sup>[8]</sup>. Kyllönen i wsp. wykazali, że stosowanie 0,1% takrolimusu wiązało się ze zwiększeniem syntezy kolagenu, prowadząc do poprawy grubości skóry i zmniejszenia atrofii wywołanej wcześniejszym zastosowaniem glikokortykosteroidów<sup>[9]</sup>.

### Świąd

Świąd stanowi jeden z najbardziej charakterystycznych objawów atopowego zapalenia skóry<sup>[10]</sup>. Takrolimus, zmniejszając uczucie świądu i czynność drapania, przyspiesza wygojenie się zmian skórnych, poprawia jakość życia i snu u pacjentów z AZS<sup>[11]</sup>. Mechanizm przeciwświądowego działania takrolimusu obejmuje bezpośrednią desensytyzację skórnych neuronów czuciowych oraz zmniejszenie stężenia wpływających na stan zapalny i włókna nerwowe neuropeptydów (m.in. substancji P, neurotrofyny-3) i cytokin (interleukina-31)<sup>[11]</sup>.

### Mikrobiom

Wprowadzenie nowoczesnych metod molekularnych pozwoliło na znaczne poszerzenie wiedzy na temat mikrobiomu oraz jego roli w fizjologii i patologii skóry. Coraz więcej uwagi poświęca się różnorodności

i odpowiedniemu stosunkowi liczby poszczególnych grup drobnoustrojów. Dysbioza stanowi kolejny ważny czynnik w patogenezie AZS<sup>[12]</sup>. Wstępne wyniki badań wskazują, że stosowanie miejscowego takrolimusu w AZS, może odwracać niekorzystne zmiany w mikrobiomie skóry. Po 4. tygodniach terapii takrolimusem stwierdzono zwiększenie ilości komensalnych gatunków mikroorganizmów<sup>[13]</sup>.

### Skuteczność takrolimusu w AZS

Takrolimus zarejestrowany jest w Polsce w terapii umiarkowanego i ciężkiego atopowego zapalenia skóry, zarówno w ostrej fazie choroby (leczenie krótkotrwałe lub długotrwałe przerywane), jak i w leczeniu podtrzymującym. Preparat 0,1% przeznaczony jest dla dorosłych i młodzieży, natomiast 0,03% dodatkowo dla dzieci od 2. roku życia.

Wieloletnie doświadczenia z miejscowym stosowaniem takrolimusu znajdują potwierdzenie w znacznej ilości badań klinicznych. Metaanaliza Cochrane obejmująca 20 badań, w których łącznie wzięło udział 5 885 pacjentów (dorosłych i dzieci z AZS) jednoznacznie wskazuje na wysoką skuteczność takrolimusu. Poza badaniami kontrolowanymi placebo, takrolimus (szczególnie 0,1%) okazał się bardziej skuteczny w porównaniu do słabej mocy glikokortykosteroidów i równie skuteczny jak średniej mocy miejscowe kortykosteroidy, przy zdecydowanie lepszym profilu bezpieczeństwa i możliwości zastosowania na twarz czy okolice wyprzenione<sup>[14]</sup>. Takrolimus w stężeniu 0,1% charakteryzuje się także większą skutecznością od drugiego inhibitora kalcyneuryny stosowanego miejscowo – pimekrolimusu<sup>[14]</sup>. W bezpośrednim porównaniu obu leków (badanie „head to head”) takrolimus wykazał po 3. tygodniach większą redukcję wartości EASI (jeden ze wskaźników nasilenia AZS) niż pimekrolimus. Różnica ta utrzymała się do końca

badania (średni procent redukcji EASI wynosił 57% w grupie leczonej takrolimusem i 39% w grupie otrzymującej pimekrolimus)<sup>[15]</sup>.

Terapia proaktywna AZS polega na stosowaniu takrolimusu po ustąpieniu zmian skórnych 2 razy w tygodniu przez okres do 12. miesięcy<sup>[4]</sup>. Wśród pacjentów stosujących terapię proaktywną wykazano zmniejszenie częstości występowania zaostrzeń i wydłużyło okresy remisji<sup>[16]</sup>.

Skuteczna terapia AZS z zastosowaniem miejscowego takrolimusu przyczynia się nie tylko do poprawy w zakresie zmian skórnych, ale również poprawia jakość życia pacjentów, zmniejsza nasilenie świądu, poprawia jakość snu i może wpływać na objawy ze strony układu oddechowego i stężenie IgE we krwi<sup>[3]</sup>.

### Bezpieczeństwo takrolimusu w AZS

Takrolimus charakteryzuje się dobrym profilem bezpieczeństwa. Do najczęstszych działań niepożądanych należy uczucie pieczenia, które ustępuje wraz z czasem stosowania leku. Objaw ten częściej występuje u dorosłych, pojawia się w ciągu 5 minut i trwa zazwyczaj do godziny. Nasilenie i czas trwania pieczenia zmniejszają się z kolejnymi aplikacjami leku, co najprawdopodobniej związane jest z poprawą bariery naskórkowej<sup>[14,17]</sup>.

W porównaniu do miejscowych preparatów glikokortykosteroidów alergia kontaktowa na inhibitory kalcyneuryny występuje bardzo rzadko. Dodatkowo większość raportowanych przypadków dotyczyła podłoża pimekrolimusu (alkohol cetylowy, alkohol stearylowy, glikol polipropylenowy), a nie bezpośrednio cząsteczki leku<sup>[18-19]</sup>.

Wchłanianie takrolimusu z powierzchni skóry do krążenia ogólnego jest minimalne, ze względu na dużą cząsteczkę leku, co potwierdzają badania farmakokinetyczne u dzieci i dorosłych<sup>[20]</sup>.

Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA) oraz Europejska Agencja Leków (EMA) nadały miejscowym preparatom zawierającym inhibitory kalcyneuryny specjalne ostrzeżenie (tzw. *black box warning*), mówiące o potencjalnym ryzyku rozwoju nowotworów złośliwych, co oparte było na obserwacjach pacjentów po przeszczepie leczonych ogólnie inhibitorami kalcyneuryny. Aktualne wytyczne najważniejszych towarzystw dermatologicznych i alergologicznych podkreślają, że dane kliniczne obejmujące badania retrospektywne, jak i prospektywne, prowadzone na dużych liczebnie grupach pacjentów dorosłych i pediatrycznych, nie wskazują na istnienie związku pomiędzy stosowaniem miejscowych inhibitorów kalcyneuryny a nowotworzeniem<sup>[2-3]</sup>.

## Podsumowanie

Takrolimus charakteryzuje się szerokim spektrum działania immunosupresyjnego. Jego krótko-, jak i długoterminowa skuteczność potwierdzone zostały w badaniach klinicznych. Ponadto proaktywna terapia z zastosowaniem takrolimusu znacząco zmniejsza częstość zastrzeżeń zmian skórnych. Biorąc pod uwagę wielokierunkowy mechanizm działania leku, skuteczność terapii, możliwość zastosowania na skórę twarzy, okolic wyprzeniowych i narządów moczowo-płciowych oraz dobry profil bezpieczeństwa takrolimus stanowi optymalny wybór leczenia atopowego zapalenia skóry.

## Piśmiennictwo:

- Nakahara T, Morimoto H, Murakami N, Furue M. Mechanistic insights into topical tacrolimus for the treatment of atopic dermatitis. *Pediatr Allergy Immunol.* 2018;29(3):233-238.
- Remitz A, De Pita O, Mota A, Serra-Baldrich E, Varkiris E, Kapp A. Position statement: topical calcineurin inhibitors in atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018;32(12):2074-2082.
- Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T i wsp. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018;32(5):657-682.
- Nowicki R, Trzeciak M, Wilkowska A i wsp. Atopic dermatitis: current treatment guidelines. Statement of the experts of the Dermatological Section, Polish Society of Allergology, and the Allergology Section, Polish Society of Dermatology. *Postepy Dermatol Alergol.* 2015;32(4):239-49.
- Brunner PM, Leung DYM, Guttman-Yassky E. Immunologic, microbial, and epithelial interactions in atopic dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2018;120(1):34-41.
- 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;30(3):165-169.
- Tsakok T, Woolf R, Smith CH, Weidinger S, Flohr C. Atopic dermatitis: the skin barrier and beyond. *Br J Dermatol.* 2019;180(3):464-474.
- Danby SG, Chittock J, Brown K, Albenali LH, Cork MJ. The effect of tacrolimus compared with betamethasone valerate on the skin barrier in volunteers with quiescent atopic dermatitis. *Br J Dermatol.* 2014;170(4):914-921.
- Kyllönen H, Remitz A, Mandelin JM, Elg P, Reitamo S. Effects of 1-year intermittent treatment with topical tacrolimus monotherapy on skin collagen synthesis in patients with atopic dermatitis. *Br J Dermatol.* 2004;150(6):1174-1181.
- Pavlis J, Yosipovitch G. Management of Itch in Atopic Dermatitis. *Am J Clin Dermatol.* 2018;19(3):319-332.
- Takeuchi S, Saeki H, Tokunaga S i wsp. A randomized, open-label, multicenter trial of topical tacrolimus for the treatment of pruritus in patients with atopic dermatitis. *Ann Dermatol.* 2012;24(2):144-150.
- Kim JE, Kim HS. Microbiome of the Skin and Gut in Atopic Dermatitis (AD): Understanding the Pathophysiology and Finding Novel Management Strategies. *J Clin Med.* 2019;8(4):pii: E444.
- Wongpiyabovorn J, Soonthornchai W, Wilantho A i wsp. Effect of tacrolimus on skin microbiome in atopic dermatitis. *Allergy.* 2019 [w druku].
- Cury Martins J, Martins C, Aoki V, Gois AF, Ishii HA, da Silva EM. Topical tacrolimus for atopic dermatitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(7):CD009864.
- Fleischer AB Jr, Abramovits W, Breneman D, Jaracz E; US/Canada tacrolimus ointment study group. Tacrolimus ointment is more effective than pimecrolimus cream in adult patients with moderate to very severe atopic dermatitis. *J Dermatolog Treat.* 2007;18(3):151-157.
- Wollenberg A, Reitamo S, Girolomoni G i wsp. Proactive treatment of atopic dermatitis in adults with 0.1% tacrolimus ointment. *Allergy.* 2008;63(7):742-750.
- Seo SR, Lee SG, Lee HJ, Yoon MS, Kim DH. Disrupted Skin Barrier is Associated with Burning Sensation after Topical Tacrolimus Application in Atopic Dermatitis. *Acta Derm Venereol.* 2017;97(8):957-958.
- Neczyporenko F, Blondeel A. Allergic contact dermatitis to Elidel cream itself? *Contact Dermatitis.* 2010;63(3):171-172.
- Shaw DW, Eichenfield LF, Shainhouse T, Maibach HI. Allergic contact dermatitis from tacrolimus. *J Am Acad Dermatol.* 2004;50(6):962-965.
- Krueger GG, Eichenfield L, Goodman JJ, Krafchik BR, Carlin CS, Pang ML, Croy R, Holm ME, Jaracz E, Sawamoto T, Keirns J. Pharmacokinetics of tacrolimus following topical application of tacrolimus ointment in adult and pediatric patients with moderate to severe atopic dermatitis. *J Drugs Dermatol.* 2007;6(2):185-193.