

Czy miejscowe inhibitory kalcyneuryny stosowane w leczeniu atopowego zapalenia skóry wywołują nowotwory złośliwe: fakty i kontrowersje

Diamant Thaçi, MD*, Rebekka Salgo, MD

Department of Dermatology, Johann Wolfgang Goethe University, Theodor-Stern-Kai 7, D 60590 Frankfurt am Main, Niemcy

*Autor korespondujący:
Tel. +49 69 6301 6556;
fax. +49 69 6301 7375;
e-mail: thaci@em.uni-frankfurt.de (D. Thaçi).

Clinics in Dermatology (2010) 28, 52-56

Dermatologia po Dyplomie 2011;2(5):28-33

STRESZCZENIE

Miejscowe inhibitory kalcyneuryny budzą złe skojarzenia z powodu umieszczonego na opakowaniu ostrzeżenia dotyczącego hipotetycznego ogólnoustrojowego wchłaniania leku oraz zwiększonego ryzyka występowania nowotworów u chorych po przeszczepieniu narządów, leczonych ogólnie inhibitorami kalcyneuryny. Obawy pojawiły się po kilku opisach przypadków chłoniaka i raka skóry u pacjentów leczonych miejscowymi inhibitorami kalcyneuryny. Leki te zalecano jako krótką i nieciągłą terapię drugiego rzutu atopowego zapalenia skóry u chorych, którzy nie odpowiadali odpowiednio na leczenie miejscowymi kortykosteroidami oraz u których taka terapia była przeciwwskazana. Zgodnie z aktualnym stanem wiedzy nie ma dowodów zwiększonego ryzyka nowotworów złośliwych związanych z leczeniem miejscowymi inhibitorami kalcyneuryny.

Wprowadzenie

Atopowe zapalenie skóry (AZS) jest przewlekłą chorobą skóry przebiegającą z częstymi nawrotami i remisjami. Poza dużą częstością występowania w krajach Europy Zachodniej i w Ameryce Północnej w ostatnim dziesięcioleciu na całym świecie obserwuje się stały wzrost zapadalności, zwłaszcza wśród dzieci w wieku szkolnym (10-20%).¹ Chorobę mogą nasilać lub wyzwać predyspozycje genetyczne, upośledzona bariera skórna, czynniki neurologiczne, immunologiczne oraz psychologiczne, jak również czynniki środowiskowe, zakażenia i inne czynniki wywołujące.² Ze względu na przewlekły charakter, AZS – chociaż nie jest chorobą zagrażającą życiu – istotnie wpływa na jakość życia pacjentów i ich rodzin, jak również ma ważne konsekwencje społeczno-ekonomiczne oraz znaczenie dla systemu opieki zdrowotnej.³

Najważniejsze w leczeniu AZS jest regularne stosowanie emolientów i preparatów nawilżających w celu naprawy bariery skórnej oraz unikanie wysuszenia skóry, a także identyfikacja i eliminacja czynników wywołujących i zaostrzających. Skuteczne postępowanie w AZS obejmuje ciągłą edukację chorego i jego rodziców oraz wymaga wielu metod leczenia, takich jak terapia interwencyjna dostosowana do zaostrzeń choroby, jak również długoterminowe leczenie podtrzymujące pozwalające na uzyskanie remisji lub przynajmniej wydłużenie czasu do kolejnego zaostrzenia. Chociaż głównym lekiem wykorzystywanym w terapii AZS pozostają kortykosteroidy, to zaaprobowano w niej również stosowanie miejscowych inhibitorów kalcy-

neuryny, takrolimusu i pimekrolimusu, a ogólnoświatowym zjawiskiem jest częste wypisywanie recept na maść zawierającą takrolimus i krem z pimekrolimusem.⁴

Od początku 2006 roku na opakowaniu miejscowych inhibitorów kalcyneuryny znajduje się ostrzeżenie. Jego umieszczenie zaleciła amerykańska Food and Drug Administration (FDA), a następnie Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency, EMA) na podstawie obaw dotyczących bezpieczeństwa związanego z możliwym ryzykiem ogólnego działania leku oraz danych pochodzących z badań transplantologicznych głoszących, że ogólnoustrojowa supresja układu immunologicznego spowodowana inhibitorami kalcyneuryny (takrolimusem i cyklosporyną) wiąże się ze zwiększonym ryzykiem nowotworzenia. Do sformułowania hipotezy o możliwym ryzyku i podjęcia decyzji o zmianie informacji o leku, oprócz danych na temat teoretycznego ryzyka wywoływania nowotworów złośliwych opierających się głównie na mechanizmie działania leku, wykorzystano wyniki badań na zwierzętach oraz pojedyncze opisy przypadków chłoniaków i nowotworów skóry u chorych leczonych miejscowymi inhibitorami kalcyneuryny.

Na opakowaniu leku umieszczono ostrzeżenie o potencjalnym ryzyku wystąpienia nowotworu i informację, że te leki są zalecane jako terapia drugiego rzutu do krótkiego i nieciągłego leczenia AZS u chorych, którzy nie odpowiadają dobrze na kortykosteroidy miejscowe lub u których są one przeciwwskazane. Wskazania do stosowania miejscowych inhibitorów kalcyneuryny w praktyce klinicznej pozostały takie same; maść zawierająca takrolimus – w stężeniu 0,1% dla dorosłych z co najmniej umiarkowanym AZS, w stężeniu 0,03% dla dzieci powyżej 2 r.ż., 1% krem z pimekrolimusem został dopuszczony do stosowania u dzieci w wieku 2 lat lub starszych oraz u dorosłych w leczeniu atopowego zapalenia skóry o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu. Spowodowało to kolejną, po steroidofobii, fobię – kalcyneurynofobię.⁵

AZS a ryzyko rozwoju nowotworu

Na podstawie wyników wcześniejszych badań epidemiologicznych dotyczących związku atopowego zapalenia skóry z nowotworami wśród dermatologów panuje przekonanie, że ryzyko nowotworu – szczególnie białaczki limfoblastycznej i glejaka – u chorych na AZS jest mniejsze.^{6,7}

Niemal te wszystkie badania przeprowadzono z udziałem młodych chorych, wykorzystując kwestio-

nariusze nieuwzględniające wcześniej stosowanych metod leczenia, czasu jego trwania oraz nasilenia choroby. Możliwe, że hipoteza o ochronnym działaniu AZS jest spowodowana błędnym rozumieniem, zwłaszcza biorąc pod uwagę wyniki chorych z długotrwałym ciężkim AZS wcześniej leczonym promieniowaniem ultrafioletowym (UV), ogólnymi lekami immunosupresyjnymi lub nawet substancjami o udowodnionym działaniu kancerogennym, takimi jak preparaty dzieciowe. Analizując dane ze skandynawskich rejestrów dotyczące tej grupy chorych wykazano, że całkowite ryzyko wystąpienia raka kolczasto- i podstawnocomórkowego u chorych leczonych doustnymi glikokortykosteroidami było zwiększone, szczególnie u pacjentów poddanych intensywnym i licznym (>15) cyklom leczenia. Zwiększone ryzyko wykazano ponadto w przypadku chłoniaka nieziarniczego (standaryzowany wskaźnik zapadalności 2,68), sugerując, że stosowanie doustnych glikokortykosteroidów może być wspólnym czynnikiem ryzyka pewnych nowotworów skóry i chłoniaków.^{8,9}

Ciekawych wyników dostarczyło badanie przeprowadzone wśród 15 666 hospitalizowanych pacjentów w latach 1965-99 wypisanych ze szpitala z rozpoznaniem AZS, w którym stwierdzono największe ryzyko względne dla raka przełyku, płuca, mózgu i trzustki oraz chłoniaka. W rejestrze odnotowano nieistotne ryzyko nieczerniakowych raków skóry (nonmelanoma skin cancer, NMSC). Grupa ta spełniała kryteria populacji z długotrwałym ciężkim i intensywnie leczonym AZS, które nie cechowało się działaniem ochronnym. Ponieważ w czasie prowadzenia badania na rynku nie było miejscowych inhibitorów kalcyneuryny, uzyskanych wyników nie można tłumaczyć ich właściwościami.⁸

Miejscowe inhibitory kalcyneuryny a teoretyczne ryzyko nowotworu

Hipotetyczny mechanizm kancerogenezy obejmuje bezpośredni wpływ inhibitorów kalcyneuryny na keratynocyty, ponieważ inhibitory kalcyneuryny hamują naprawę DNA i zmniejszają apoptozę keratynocytów naskórka.¹⁰ Po drugie, ogólnoustrojowa immunosupresja wiąże się ze zwiększonym ryzykiem występowania nowotworów. Dane pochodzące od biorców przeszczepów wskazują na to, że leczenie ogólnoustrojowe inhibitorami kalcyneuryny łączy się ze zwiększonym wskaźnikiem występowania NMSC i chłoniaków. Leki miejscowe, takie jak pimekrolimus lub takrolimus, po-

winy teoretycznie zwiększać to ryzyko, szczególnie jeśli ulegają wchłanianiu systemowemu.

W badaniach na zwierzętach wykazano zwiększone ryzyko chłoniaka, ale tylko w przypadku, gdy stężenie leku we krwi było 30 razy większe niż kiedykolwiek obserwowane po miejscowym stosowaniu inhibitorów kalcyneuryny u ludzi.¹¹ Badania na zwierzętach są ważnymi narzędziami badawczymi, ale ich wyników nie można bezpośrednio przenosić na ludzi.

Ze względu na dużą masę cząsteczkową miejscowych inhibitorów kalcyneuryny (pimekrolimus 810 Da, takrolimus 822 Da), penetracja i przenikanie przez nieuszkodzoną skórę jest utrudniona. Tylko substancje o masie cząsteczkowej mniejszej niż 500 Da mogą bez ograniczeń przechodzić przez nieuszkodzoną barierę skórną. U chorych na AZS bariera skórna jest uszkodzona i większe cząsteczki, takie jak pimekrolimus lub takrolimus, mogą penetrować do skóry, przechodzić przez warstwę rogową i gromadzić się w naskórku i skórze właściwej bez tendencji do rozprzestrzeniania się (przez układ krwionośny), praktycznie bez wchłaniania systemowego.¹² Ponadto, inhibitory kalcyneuryny, których lipilność jest większa niż kortykosteroidów (masa cząsteczkowa zazwyczaj poniżej 500 Da), cechują się większym powinowactwem do skóry i mniejszym potencjałem wchłaniania do krążenia systemowego.¹²

W wielu badaniach farmakokinetycznych dotyczących pimekrolimus i takrolimus oceniano stężenie leku we krwi u niemowląt, dzieci i dorosłych leczonych jedną z tych substancji. Wchłanianie systemowe było mniejsze od wykrywalnego lub skrajnie małe w ponad 99% przypadków, co wyklucza możliwość działania ogólnoustrojowego.¹³⁻¹⁹ Stosowanie kremu zawierającego pimekrolimus dwa razy dziennie prowadziło do stężenia we krwi poniżej 1 ng/ml, a w przypadku takrolimus poniżej 5 ng/ml. Nawet leczenie okluzyjne kremem zawierającym pimekrolimus nie prowadziło do wzrostu stężenia pimekrolimus w surowicy do wykrywalnego poziomu.²⁰ Podsumowując, stężenie miejscowych inhibitorów kalcyneuryny w osoczu po zastosowaniu zewnętrznym są kilkukrotnie mniejsze niż obserwowane u leczonych nimi ogólnie biorców przeszczepów.²¹

Ostrzeżenie dotyczące potencjalnego ryzyka wystąpienia nowotworu opiera się na 20 opisach przypadków chłoniaka na całym świecie u chorych leczonych takrolimusem lub pimekrolimusem, lub obydwooma lekami, już po wprowadzeniu preparatów na rynek.²² Większość doniesień opiera się na pojedynczych przypadkach, opisanych spontanicznie bez dokładnej we-

ryfikacji związku przyczynowego między inhibitorami kalcyneuryny a nowotworami, żadne z nich nie było rezultatem systematycznej analizy naukowej dowodzącej zwiększonego ryzyka raka.^{22,23} U prawie 10 000 uczestników badań klinicznych dotyczących leczenia takrolimusem nie zaobserwowano żadnego przypadku chłoniaka, u 25 000 chorych leczonych pimekrolimusem opisano tylko dwa przypadki guzów litych. Jest to liczba mniejsza niż stwierdzona w grupie kontrolnej. Od zaaprobowania miejscowego inhibitora kalcyneuryny opisano ponad 50 przypadków chłoniaków, ale biorąc pod uwagę, że wypisano ponad 7 milionów recept na ten lek, wskaźnik ten jest wciąż mniejszy od oczekiwanego dla populacji ogólnej.²⁴⁻²⁶ Dane te nie powinny być traktowane jako „działanie ochronne”. W licznych badaniach wykazano skuteczność i bezpieczeństwo miejscowych inhibitorów kalcyneuryny. Nie zaobserwowano występowania nowotworów związanych z przyjmowaniem leku.¹¹

W licznych badaniach klinicznych i badaniach nadzorujących bezpieczeństwo farmakoterapii po wprowadzeniu leku na rynek występowanie nowotworów skóry u chorych leczonych miejscowymi inhibitorami kalcyneuryny jest niewielkie; dokładniej, częstość występowania jest nawet mniejsza niż w populacji ogólnej.²² Podsumowując, nie ma dziś dowodów, że stosowanie miejscowe inhibitorów kalcyneuryny zwiększa ryzyko nowotworów skóry.

Atopowe zapalenie skóry i nowotwory skóry są całkiem częste i nie byłoby niczym niezwykłym, gdyby u niektórych chorych współwystępowały AZS i NMSC, dlatego udowodnienie związku nie może opierać się tylko na opisach przypadków.²⁷ W kilku badaniach przeprowadzonych na zwierzętach wykazano, że nawet w połączeniu z napromienianiem, maść zawierająca takrolimus nie przyspiesza fotokancerogenezy i nie wywołuje zmian nowotworowych w skórze.²⁸ Ponadto jeśli chodzi o pimekrolimus, krem stosowany w badaniu jako podłoże sam przyspieszał fotokancerogenezę, podczas gdy w przypadku kremu zawierającego pimekrolimus nie stwierdzono takiego dodatkowego działania.⁵ W badaniach kliniczno-kontrolnych oceniano, czy NMSC z większym prawdopodobieństwem występowały u dorosłych z AZS stosujących miejscowe inhibitory kalcyneuryny, w porównaniu z chorymi, którzy nie stosowali tych preparatów. Paradoksalnie iloraz szans NMSC zmniejszał się wraz ze wzrostem liczby tubek leku i siły działania preparatu.²⁹

Podgrupa chorych na AZS może cechować się zwiększoną częstością występowania chłoniaka, ale dokładna

przyczyna pozostaje niejasna.²³⁻²⁵ Wyjaśnieniem mogłoby być kilka wrodzonych chorób związanych z zaburzeniami odporności, takich jak zespół Wiskotta-Aldricha, o których wiadomo, że wiążą się ze zwielokrotnionym ryzykiem rozwoju chłoniaka.¹¹ Ponieważ choroby wypryskopodobne, takie jak ziarniniak grzybiasty, w początkowym stadium mogą naśladować AZS, nie można wykluczyć chorych z błędnym rozpoznaniem leczonych miejscowymi inhibitorami kalcyneuryny. Dodatkowo, miejscowe substancje immunomodulujące, takie jak inhibitory kalcyneuryny, były często stosowane poza oficjalnymi wskazaniami w różnych zapalnych chorobach skóry, w tym takich o znanym potencjale transformacji nowotworowej.³⁰

Argumenty i poglądy towarzystw dermatologicznych i pediatrycznych

Decyzja FDA o umieszczeniu ostrzeżenia pociągnęła za sobą falę komentarzy liderów opinii publicznej i organizacji eksperckich.^{31,32} Niemieckie Towarzystwo Dermatologiczne (Deutsche Dermatologische Gesellschaft) w kwietniu 2004 roku opublikowało oświadczenie krytycznie odnoszące się do ostrzeżenia, podkreślając brak dowodów naukowych. Wyrażono w nim obawę, czy ostrzeżenie FDA nie będzie źródłem nieuzasadnionych wątpliwości pacjentów, ich rodzin oraz personelu medycznego. Ponadto, obawiano się możliwego odrzucenia dobrej i skutecznej – zgodnie z aktualną wiedzą – metody leczniczej dla chorych z wypryskiem atopowym.³³

Topical Calcineurin Inhibitor Task Force działająca przy American College of Allergy, Astma and Immunology, a także American Academy of Allergy, Astma and Immunology stwierdziły, że na podstawie obecnych danych wskaźnik ryzyka do korzyści dla stosowanego miejscowo pimekrolimusu i takrolimusu jest podobny do stwierdzanego w konwencjonalnym leczeniu przewlekłych nawrotowych zmian wypryskowych.³⁴

W raporcie kongresu American Academy of Dermatology Association Task Force nie wykazano dowodów na to, że miejscowe inhibitory kalcyneuryny powodują chłoniaka lub NMSC. W szczególności mało prawdopodobnym mechanizmem wydawała się systemowa immunosupresja po krótkotrwałym i przerywanym miejscowym stosowaniu. Zalecono, aby miejscowe inhibitory kalcyneuryny pozostały dostępne dla chorych na AZS i inne zapalne choroby skóry.²⁶ Najważniejsi eksperci w dziedzinie dermatologii wierzą, że zalecenia

Pediatric Advisory Committee i FDA Health Alert nie zostały naukowo udowodnione i domagają się ponownego rozważenie sensowności ostrzeżenia.⁴

Podsumowanie

Opracowanie miejscowego leczenia immunomodulującego w postaci miejscowych inhibitorów kalcyneuryny jest wyraźnym przełomem w leczeniu AZS. Jest to szczególnie istotne w terapii obszarów wrażliwej skóry, takich jak twarz czy okolice wyprzeniowe, gdzie miejscowe inhibitory kalcyneuryny powinny być rozważane jako leczenie pierwszego rzutu, szczególnie w przypadku długotrwałego leczenia tych trudnych do kontroli okolic.

Omawiane zagadnienie wciąż budzi kontrowersje, chociaż żadne nowe dane nie wzmagają obaw dotyczących ryzyka nowotworów. Mimo ogólnostanowowego stanowiska przeciwko ostrzeżeniu i ograniczeniom potwierdzającym brak związku przyczynowego z ryzykiem nowotworzenia, opór w przepisywaniu miejscowych inhibitorów kalcyneuryny jest zauważalny. Pacjenci są ciągle zdezorientowani i pełni obaw.

Zgodnie z aktualnym stanem wiedzy nie ma dowodów na zwiększone ryzyko występowania nowotworów spowodowane miejscowym leczeniem inhibitorami kalcyneuryny. Chociaż w standardowym leczeniu, miejscowe inhibitory kalcyneuryny są stosowane do skrócenia czasu trwania zaostrzeń i czasu stosowania kortykosteroidów, ostatnie dane dowodzą, że podtrzymujące leczenie proaktywne (dwa razy w tygodniu) może nawet zmniejszać liczbę zaostrzeń bez zwiększania całkowitej dawki stosowanego leku w porównaniu z leczeniem stosowanym w przypadku zaostrzeń.³⁶

Ostateczne wykluczenie wątpliwości dotyczących zwiększonego ryzyka nie jest możliwe bez długoterminowych – obejmujących dzieci i dorosłych – badań populacyjnych chorych stosujących te leki. Dobrze, że badania bezpieczeństwa już prowadzone, na przykład badanie Prospective Pediatric Longitudinal Evaluation Study (APPLES), w którym przez 10 lat obserwowani będą chorzy leczeni takrolimusem przez co najmniej 6 tygodni, a także badanie Pediatric Eczema Elective Registry (PEER).³⁵

Copyright © 2010 Elsevier Inc. Reprinted from Clinics in Dermatology (2010) 28, 52-56 Diamant Thaçi, Rebekka Salgo, Malignancy concerns of topical calcineurin inhibitors for atopic dermatitis: facts and controversies with permission from Elsevier.

Piśmiennictwo

- Chairman CR, Williams HC. Epidemiology. In: Bieber T, Leung D, editors. Atopic dermatitis. New York: Marcel Dekker Inc; 2002. p. 21-42.
- Hinz T, Staudacher A, Bieber T. Neues in der Pathophysiologie der atopischen Dermatitis. *Hautarzt* 2006;7:567-75.
- Fivenson D, Arnold RJ, Kaniecki DJ, Cohen JL, Frech F, Finlay AY. The effect of atopic dermatitis on total burden of illness and quality of life on adults and children in a large managed care organization. *J Manag Care Pharm* 2002;8:333-42.
- Bieber T, Cork M, Ellis C, et al. Consensus statement on the safety profile of topical calcineurin inhibitors. *Dermatology* 2005;211:77-8.
- Novartis and Fujisawa. FDA briefing statements. Pediatric Advisory Committee Meeting of the US Food and Drug Administration. Washington DC, 2005.
- Wang H, Diepgen TL. Atopic dermatitis and cancer risk. *Br J Dermatol* 2006;154:205-10.
- Ming ME, Levy R, Hoffstad O, et al. The lack of a relationship between atopic dermatitis and nonmelanoma skin cancers. *J Am Acad Dermatol* 2004;50:357-62.
- Sørensen HT, Møllekjær L, Nielsen GL, et al. Skin cancers and non-Hodgkin lymphoma among users of systemic glucocorticoids: a population-based cohort study. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:709-11.
- Hagstroemer L, Ye W, Nyren O, et al. Incidence of cancer among patients with atopic dermatitis. *Arch Dermatol* 2005;141:1123-7.
- Yarosh DB, Pena AV, Nay SL, et al. Calcineurin inhibitors decrease DNA repair and apoptosis in human keratinocytes following ultraviolet B irradiation. *J Invest Dermatol* 2005;125:1020-5.
- Hultsch T, Kapp A, Spergel J. Immunomodulation and safety of topical calcineurin inhibitors for the treatment of atopic dermatitis. *Dermatology* 2005;211:174-87.
- Bos JD. Non-steroidal topical immunomodulators provide skinselective, self-limiting treatment in atopic dermatitis. *Eur J Dermatol* 2003;13:455-61.
- Van Leent EJ, Ebelin ME, Burtin P, et al. Low systemic exposure after repeated topical application of pimecrolimus (Elidel, SDZ ASM 981) in patients with atopic dermatitis. *Dermatology* 2002;204:63-8.
- Paul C, Cork M, Rossi AB, et al. Safety and tolerability of 1% pimecrolimus cream among infants: experience with 1133 patients treated for up to 2 years. *Pediatrics* 2006;117:e118-28.
- Patel RR, Vander Straten MR, Korman NJ. The safety and efficacy of tacrolimus therapy in patients younger than 2 years with atopic dermatitis. *Arch Dermatol* 2003;139:1184-6.
- Alaiti S, Kang S, Fiedler VC, et al. Tacrolimus (FK506) ointment for atopic dermatitis: a phase I study in adults and children. *J Am Acad Dermatol* 1998;38:69-76.
- Harper J, Smith C, Rubins A, et al. A multicenter study of the pharmacokinetics of tacrolimus ointment after first and repeated application to children with atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 2005;124:695-9.
- Rubins A, Gutmane R, Valdmann N, et al. Pharmacokinetics of 0,1% tacrolimus ointment after first and repeated application to adults with moderate to severe atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 2005;125:68-71.
- Eichenfield LF, Thaçi D, de Prost Y, et al. Clinical management of atopic eczema with pimecrolimus cream 1% (Elidel) in paediatric patients. *Dermatology* 2007;215(Suppl 1):3-17.
- Thaçi D, Steinmeyer K, Ebelin ME, et al. Occlusive treatment of chronic hand dermatitis with pimecrolimus cream 1% results in low systemic exposure, is well tolerated, safe, and effective. An open study. *Dermatology* 2003;207:37-42.
- Spergel JM, Leung DY. Safety of topical calcineurin inhibitors in atopic dermatitis: evaluation of the evidence. *Curr Allergy Asthma Rep* 2006; 6:270-4.
- Ormerod AD. Topical tacrolimus and pimecrolimus and the risk of cancer: how much cause for concern? *Br J Dermatol* 2005;153: 701-5.
- Arellano FM, Wentworth CE, Arana A, et al. Risk of lymphoma following exposure to calcineurin inhibitors and topical steroids in patients with atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 2007;127:808-16.
- Söderberg KC, Hagmar L, Schwartzbaum J, et al. Allergic conditions and risk of haematological malignancies in adults: a cohort study. *BMC Public Health* 2004;4:51.
- Zhang Y, Holford TR, Leaderer B, et al. Prior medical conditions and medication use and risk of non-Hodgkin lymphoma in Connecticut United States women. *Cancer Causes Control* 2004;15:419-28.
- Berger TG, Duvic M, Van Voorhees AS, et al. The use of topical calcineurin inhibitors in dermatology: safety concerns. *J Am Acad Dermatol* 2006;54:818-23.
- Margolis DJ, Hoffstad O, Bilker W. Lack of association between exposure to topical calcineurin inhibitors and skin cancer in adults. *Dermatology* 2007;214:289-95.
- Lerche CM, Philipsen PA, Poulsen T, et al. Topical tacrolimus in combination with stimulated solar radiation does not enhance photocarcinogenesis in hairless mice. *Exp Dermatol* 2008;17:57-62.
- Beck LA. The efficacy and safety of tacrolimus ointment: a clinical review. *J Am Acad Dermatol* 2005;53:S165-70.
- Becker JC, Houben R, Vetter CS, et al. The carcinogenic potential of tacrolimus ointment beyond immune suppression: a hypothesis creating case report. *BMC Cancer* 2006;6:7.
- Ring J, Möhrenschrager M, Henkel V. The US FDA "black box" warning for topical calcineurin inhibitors: an ongoing controversy. *Drug Saf* 2008;31:185-98.
- Patel TS, Greer SC, Skinner RB. Cancer concerns with topical immunomodulators in atopic dermatitis: overview of data and recommendations to clinicians. *Am J Clin Dermatol* 2007;8: 189-94.
- Luger TA, Gollnick H. Viewpoint of the German Dermatologic Society (DDG) concerning the decision of the American Food and Drug Administration (FDA) on the use of pimecrolimus cream and tacrolimus ointment in the treatment of atopic dermatitis (neurodermatitis). *J Dtsch Dermatol Ges* 2005;3:415-6.
- Fonacier L, Charlesworth EN, Spergel JM, Leung DY. The black box warning for topical calcineurin inhibitors: looking outside the box. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006;97:117-20.
- Thaçi D, Reitamo S, Gonzalez Ensenat MA, et al. Proactive disease management with 0.03% tacrolimus ointment for children with atopic dermatitis: results of a randomized, multicentre, comparative study. *Br J Dermatol* 2008;159:1348-56.
- Qureshi AA, Fischer MA. Topical calcineurin inhibitors for atopic dermatitis: balancing clinical benefit and possible risk. *Arch Dermatol* 2006;142:633-71.

K O M E N T A R Z



Prof. dr hab. n. med.
Anna Sysa-Jędrzejowska,
Katedra i Klinika Dermatologii
i Wenerologii Uniwersytetu
Medycznego w Łodzi

Artykuł niemieckich badaczy porusza bardzo aktualny problem dotyczący zależności między stosowaniem miejscowym inhibitorów kalcyneuryny (TCI) a rozwojem nowotworów skóry. Autorzy przytaczają obiektywne i merytoryczne dowody negujące tę korelację.

Powszechnie uznany jest fakt, że przewlekły proces zapalny, m.in. w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów, łuszczycy i atopowego zapalenia skóry (AZS), jak też ogólnie stosowane leki immunosupresyjne zwiększają ryzyko rozwoju nowotworów nawet 2,5-krotnie. Należy jednak zaznaczyć, że w łuszczycy i AZS stosuje się często światłolecznictwo, które również może indukować karcenogenezę. Określenie jednego czynnika przyczynowego nie jest więc możliwe. Podobnie w przypadku leków immunosupresyjnych ich wpływ na rozwój nowotworów jest różny i związany z ich działaniem ogólnoustrojowym.

Pierwsze obserwacje rozwoju nowotworów po zastosowaniu takrolimusu dotyczyły pacjentów po przeszczepach narządów, otrzymujących ten lek ogólnie, w sposób przewlekły. Istotne jest również to, że nowotwory opisywane u osób stosujących TCI mają inny charakter niż lymphoma rozpoznawane u osób po przeszczepieniach.

Stąd ogłoszone przez FDA ostrzeżenie dotyczące stosowania TCI w aplikacji miejscowej oparto na możliwości ich działania ogólnoustrojowego i stało się powodem podjęcia intensywnych badań, mających na celu określenie stopnia wchłaniania przez skórę leków z tej grupy. Ich wyniki obejmujące zarówno dzieci, jak i dorosłych jednoznacznie wskazały, że stężenie inhibitorów kalcyneuryny po zastosowaniu miejscowym w większości przypadków jest nieoznaczalne. W nielicznych przypadkach oznaczalne

wartości stężenia były małe, stąd uznano, że nie miały znaczenia klinicznego. Rozwój nowotworów u zwierząt doświadczalnych występował po zastosowaniu dawki 24-47 razy większej od najwyższej stosowanej u ludzi. Należy również zaznaczyć, że wchłanianie przez skórę zwierząt jest istotnie większe niż w przypadku skóry ludzkiej.

Przekonującym dowodem słabego przenikania TCI przez skórę są badania z zastosowaniem nowoczesnych technik, które wykazały, że stężenie leku w skórze po miejscowej aplikacji zmniejsza się wraz z głębokością, a czas retencji leku w skórze jest krótki. To tłumaczy brak działania ogólnoustrojowego.

Na bezpieczeństwo stosowania leku składa się jego skuteczność i charakter objawów niepożądanych. W przypadku TCI skuteczność w leczeniu AZS i innych chorób zapalnych (off label) została potwierdzona wieloletnią obserwacją kliniczną. Do najczęstszych opisywanych objawów niepożądanych należą natomiast świąd i pieczenie skóry (w miejscu aplikacji), które ustępują w ciągu kilku pierwszych dni leczenia. Zaskakujący jest brak zwiększonej predyspozycji do miejscowych zakażeń bakteryjnych. Wykazano, że wynika to z wpływu TCI na zwiększenie ekspresji białek o działaniu przeciwbakteryjnym obecnym w keratynocytach.

Obecnie w konsensusach i zaleceniach dotyczących terapii miejscowej inhibitorami kalcyneuryny podkreśla się konieczność weryfikacji rozpoznania badaniem histopatologicznym przed rozpoczęciem leczenia. Dotyczy to przede wszystkim zmian w obrębie błony śluzowej jamy ustnej i narządów płciowych. Nie można bowiem wykluczyć, że dotychczas opisywane przypadki rozwoju raków w miejscu aplikacji w przebiegu leczenia liszaja czerwonego płaskiego postaci nadżerkowej były w istocie wczesnym stadium raka płaskonabłonkowego.

Reasumując, dane kliniczne obejmujące wyniki badań zarówno retrospektywnych jak i prospektywnych prowadzonych w dużych liczebnie grupach pacjentów (dzieci i dorosłych) z wieloletnią obserwacją jednoznacznie wskazują na brak związku stosowania miejscowego inhibitorów kalcyneuryny z rozwojem nowotworów skóry.