

Zastosowanie pimekrolimusu w wybranych dermatozach

lek. med. Joanna Magdziarz-Orlitz*, dr n. med. Jacek Dąbkowski**,
prof. dr hab. n. med. Elżbieta Waszczykowska***

*Solmed – Centrum Medycyny Estetycznej i Dermatologii w Częstochowie

**Katedra i Klinika Dermatologii i Wenerologii UM w Łodzi

kierownik: prof. dr hab. n. med. Anna Sysa-Jędrzejowska

***Zakład Immunodermatologii Katedry Dermatologii i Wenerologii
Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

kierownik: prof. dr hab. n. med. Elżbieta Waszczykowska

W ostatnich latach postęp nauki pozwolił na poznanie patomechanizmu wielu chorób, zwłaszcza o podłożu immunologicznym. Wiąże się to z wprowadzeniem do lecznictwa nowych leków immunosupresyjnych. Początkowo leki te były stosowane w celu zablokowania odpowiedzi układu immunologicznego, aby zapobiec odrzuceniu przeszczepu allogenicznego.

Inhibitory kalcyneuryny

Zastosownie zewnętrznych preparatów immunosupresyjnych, poza glikokortykosteroidami, było ob-

warowane wieloma trudnościami. Dopiero odkrycie inhibitorów kalcyneuryny zaowocowało próbami ich zastosowania w leczeniu miejscowym. Stosowana wcześniej cyklosporyna, aplikowana miejscowo, nie wykazuje działania terapeutycznego. Najprawdopodobniej przyczyna tego leży w zbyt dużym rozmiarze cząsteczki (1200 Da) [1,10]. Preparatem przełomowym okazał się odkryty w 1984 r. w Japonii takrolimus, wyizolowany ze szczepu *Streptomyces tsukubaensis* i zastosowany w leczeniu miejscowym. Najnowszym, odkrytym przypadkowo podczas badań nad askomycyną, lekiem immunosupresyjnym jest pi-

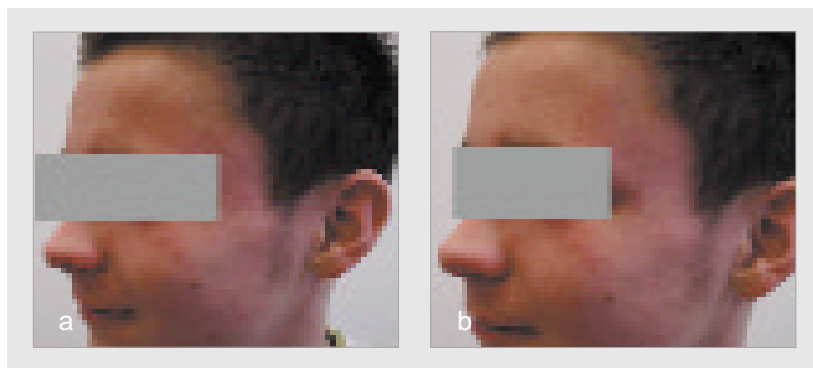
mekrolimus – jak się okazało, najbezpieczniejszy z dotychczas znanych preparatów [1-4].

Pochodzenie i mechanizm działania

Pimekrolimus, czyli SDZ ASM 981, ASM 981 o wzorze sumarycznym C₄₃H₆₈CINO₁₁ i ciężarze cząsteczki 814 Da jest pochodną askomycyny (33-epi-chloro-33-dezoksyaskomycyną). Wyizolowano ją ze szczepu *Streptomyces hygroscopicus var. ascomycetus* i w latach 80. XX wieku odkryto jej działanie immunomodulujące [1,3].

Pimekrolimus należy do grupy inhibitorów kalcyneuryny, zatem wykazuje podobne działanie, jak inni jej przedstawiciele: cyklosporyna, takrolimus czy inhibitor kinazy mTOR sirolimus [6].

Immunosupresyjne działanie pimekrolimusu opiera się na dużym powinowactwie do makrofiliny 12 (białka wiążącego FK506, FKBP-12), wiązaniu się z tym białkiem i hamowaniu zależnej od wapnia fosfatazy kalcyneuryny (tzn. fosfatazy serynowo-troninowej). Proces ten przerywa wewnątrzkomórkowy szlak pobudzania limfocytów T.



Ryc. 1
Dermatitis atopica: a) przed leczeniem, b) po leczeniu.
Atopic dermatitis: a) before the treatment, b) after the treatment.

Podczas prezentacji antygeny limfocytom T wzrasta stężenie jonów wapnia, które wiążą się z kalmoduliną i aktywują kalcyneurynę. Jednocześnie dochodzi do indukcji syntezy cytoplazmatycznego NFATc (nuclear factor of activated lymphocytes) i jego defosforylacji przez kalcyneurynę. Dzięki temu NFATc penetruje do jądra komórkowego i łączy się z jądrowym fragmentem NFATn. Powstały kompleks aktywuje transkrypcję wielu cytokin zapalnych: Th-1, Th-2, interleukin [1,3,6,10]. Dzięki zablokowaniu kalcyneuryny nie dochodzi do uruchomienia całego procesu zapalnego i uwalniania cytokin: IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IFN- γ , TNF- α , G-CSF [3]. Pimekrolimus oddziałuje także na bazofile i komórki tuczne, zmniejszając ilość histaminy oraz hamując uwalnianie serotoniny, B-heksaminidazy i tryptazy [3].

Preparat charakteryzuje się dużą lipofilnością, dlatego bardzo powoli przenika przez warstwę rogową naskórka i działa głównie w obrębie skóry [27].

Pimekrolimus jest metabolizowany w wątrobie za pośrednictwem cytochromu P4503A4, a następnie wydalany z kałem [3].

Zastosowanie pimekrolimusu

Pimekrolimus głównie jako silny lek przeciwpalny i przeciwświądowy znalazł zastosowanie w leczeniu wielu schorzeń: *dermatitis atopica*, *dermatitis seborrhoica*, *contact dermatitis*, *psoriasis*, *lupus erythematosus*, *lichen sclerosus et atrophicus*, *rosacea*, *lichen planus*, *vitiligo*, w chorobie „przeszczep przeciw gospodarzowi“ (graft vs host disease – GVHD). Fakt ten znalazł potwierdzenie w opisywanym mechanizmie działania oraz licznych badaniach klinicznych.

Zastosowanie pimekrolimusu w wybranych dermatozach

STRESZCZENIE

Słowa kluczowe: pimekrolimus, inhibitory kalcyneuryny

Postęp nauki i poznanie patomechanizmu wielu chorób pozwoliło na wprowadzenie preparatów immunosupresyjnych do leczenia wielu jednostek chorobowych, w tym schorzeń skórnych. Jednym z przykładów są inhibitory kalcyneuryny m.in. pimekrolimus. Preparat ten jest zarejestrowany wyłącznie do leczenia atopowego zapalenia skóry (AZS), natomiast w wyniku wielu badań klinicznych rozszerzono wskazania do jego zastosowania. Obecnie pimekrolimus jest polecany do leczenia innych dermatoz, takich jak: *dermatitis atopica*, *dermatitis seborrhoica*, *contact dermatitis*, *psoriasis*, *lupus erythematosus*, *lichen sclerosus et atrophicus*, *rosacea*, *lichen planus*, *vitiligo*, chorobie „przeszczep przeciw gospodarzowi“ (graft vs host disease – GVHD). Pimekrolimus jest lekiem dobrze tolerowanym, charakteryzuje się minimalną absorpcją do krwioobiegu oraz obarczony jest niewielką ilością objawów ubocznych, zwłaszcza w porównaniu z glikokortykosteroidami.

Wydaje się, że miejscowe leczenie pimekrolimusem, jest stosunkowo bezpieczną i optymalną formą terapii immunosupresyjnej.

Use of pimecrolimus in chosen dermatitis types

SUMMARY

Key words: pimecrolimus, calcineurin inhibitors

Progress in science as well as discovery of pathomechanisms of many diseases made it possible to employ immunosuppressive drugs in the treatment of many types of diseases including skin diseases. Pimecrolimus, which is one of calcineurin inhibitors, serves as a good example. This therapeutic preparation was registered solely for the treatment of atopic dermatitis (AD). However, numerous clinical tests have resulted in the introduction of new indications for its use. At present pimecrolimus is recommended for use in the treatment of the following types of dermatitis: *dermatitis atopica*, *dermatitis seborrhoica*, *contact dermatitis*, *psoriasis*, *lupus erythematosus*, *lichen sclerosus et atrophicus*, *rosacea*, *lichen planus*, *vitiligo*, *graft-versus-host disease* (GVHD). Pimecrolimus is well tolerated and its absorption into the blood stream is minimal. There are not many side effects which the drug might cause, especially when compared with glucocorticosteroids.

Topical pimecrolimus treatment seems a relatively safe and optimal form of immunosuppressive treatment.

Badania kliniczne

Badania kliniczne stosowania pimekrolimusu w przebiegu atopowego zapalenia skóry dotyczą zarówno dzieci, jak i dorosłych. W oparciu o randomizowane badanie, którym objęto 186 dzieci (niemowląt i małych dzieci w wieku od 3 do 23 miesięcy), stwierdzono już po trzech dniach stosowania tego leku zmniejszenie objawów zapalnych i dolegliwości, głównie świądowych.

Znaczną poprawę lub ustąpienie zmian uzyskano po 6 tygodniach stosowania preparatu 2 razy dziennie [12]. W innych badaniach objęto obserwacją 403 pacjentów od 1. do 17. roku życia i wykazano skuteczność leczenia już po 8 dniach stosowania preparatu [24]. Inne wielośrodkowe badania, w których objęto obserwacją 251 dzieci, porównywały korzystne działanie pimekrolimusu i preparatów kortykosteroidowych oraz jego wpływ na

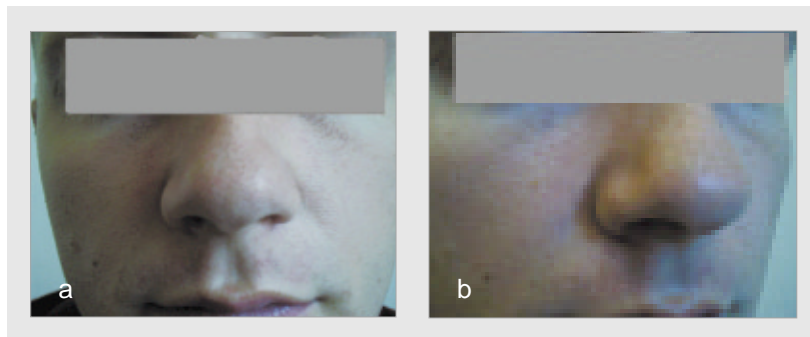
skrócenie czasu stosowania tych ostatnich. Stwierdzono, że stosowanie pimekrolimusu skraca czas leczenia kortykosteroidami o połowę i zmniejsza nawroty zmian chorobowych [25]. Podobnie wnioski wyciągnięto z badań, którymi objęto 192 osoby dorosłe [26].

W polskich badaniach, w których uczestniczyło 76 dzieci w wieku 6-10 lat, z AZS o łagodnym lub umiarkowanym przebiegu, stwierdzono, że pimekrolimus jest skutecznym i bezpiecznym preparatem o działaniu przeciwzapalnym oraz przeciwsłonecznym [27].

Pimekrolimus okazał się skuteczny w przypadku niektórych odmian łuszczycy [19-21]. Najlepszy efekt terapeutyczny uzyskano lecząc zmiany łuszczycowe, które zajmowały twarz oraz fałdy skórne [7]. W badaniach przeprowadzonych w roku 1998 porównywano skuteczność tego leku i klobetazolu. Stwierdzono, że efekt stosowania pimekrolimusu w postaci kremu, w stężeniu 1%, jeden raz dziennie przez 2 tygodnie, pod okluzją, jest porównywalny do wyników, jakie uzyskano stosując dwa razy dziennie 0,05% 17L-propionian klobetazolu [20,21].

W przypadku *lichen sclerosus* zastosowano pimekrolimus u 10-letniej dziewczynki ze zmianami w okolicy błony śluzowej sromu. Stosując 0,05% klobetazol miejscowo, uzyskano remisję trwającą 3 miesiące. Nawrót i ponowne stosowanie kortykosteroidów spowodowało infekcję bakteryjną i drożdżakową. Natomiast poprawę przyniosło zastosowanie pimekrolimusu 2 razy dziennie przez 6 tygodni. Obserwacja 6-miesięczna nie wykazała nawrotu zmian chorobowych [13]. Opisywane 4 przypadki leczenia *lichen sclerosus* okolicy sromu pozwalają stwierdzić, że stosowanie pimekrolimusu jest leczeniem bezpiecznym i efektywnym [8].

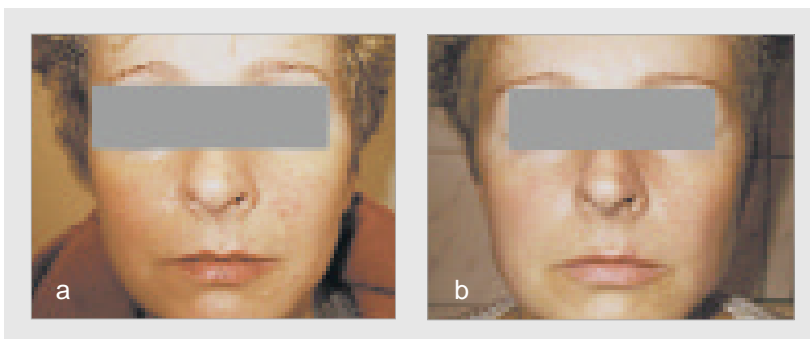
Inni autorzy opisali leczenie pi-



Ryc. 2

Dermatitis seborrhoica: a) przed leczeniem, b) po leczeniu.

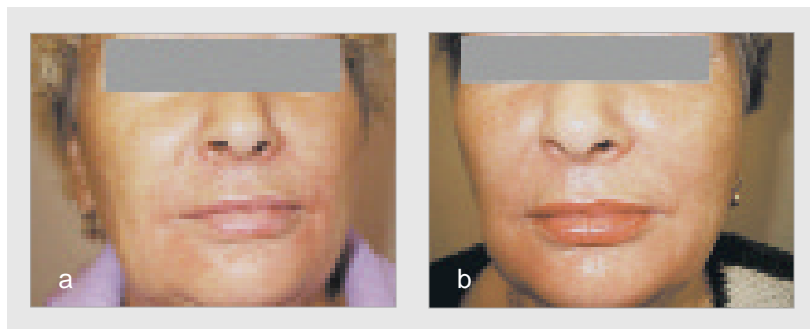
Seborrhoic dermatitis: a) before the treatment b) after the treatment.



Ryc. 3

Rosacea: a) przed leczeniem, b) po leczeniu.

Acne rosacea: a) before the treatment, b) after the treatment.



Ryc. 4

Dermatitis perioralis: a) przed leczeniem, b) po leczeniu.

Perioral dermatitis: a) before the treatment, b) after the treatment.

mekrolimusem zmian chorobowych w obrębie błony śluzowej jamy ustnej w przebiegu *lichen planus erosivus*. W obu badaniach aplikowano 1% pimekrolimus krem 2 razy dziennie przez okres 4 tygodni.

Pimekrolimus okazał się preparatem efektywnym, dobrze tolerowanym i redukującym dolegliwości bólowe [14,16].

Opisywano również zastosowanie pimekrolimusu w zmianach wy-

pryskowych [17]. W badaniach, którymi objęto 294 osoby, stosowano krem o stężeniu 1%. Po 3 tygodniach leczenia wyprysku kontaktowego rąk uzyskano poprawę kliniczną [18].

Obecnie pimekrolimus stosuje się dość powszechnie w łojotokowym zapaleniu skóry [9,22]. Okazuje się to korzystniejsze niż użycie glikokortykosteroidów, lek ma działanie przeciwzapalne i nie powoduje objawów ubocznych [28].

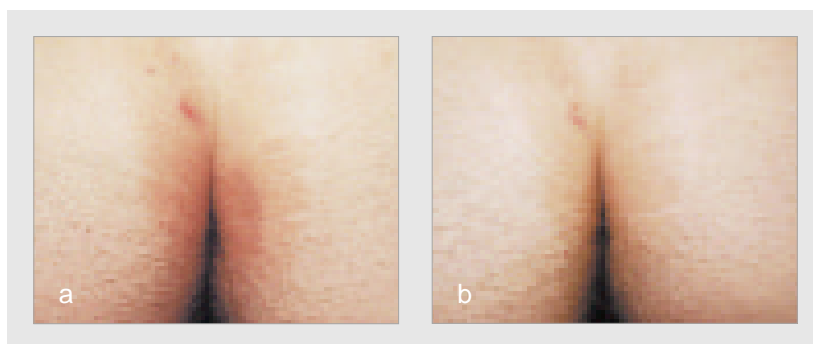
Działaniu tego preparatu poddano również zmiany chorobowe odpowiadające skórnej postaci toczenia rumieniowatego. Krem z 1% pimekrolimusem stosowano u 11 chorych. Lek aplikowano 2 razy dziennie przez 3 tygodnie pod opatrunek okluzyjny. U wszystkich pacjentów zaobserwowano regresję zmian skórnych [11].

| Tabela 2 Porównanie objawów niepożądanych Comparison of side effects | |
|--|---|
| Glikokortykosteroidy | Pimekrolimus |
| <ul style="list-style-type: none"> - ścieńczenie i zanik naskórka - teleangiektazje - rozstępy - zapalenie trądzikopodobne - hirsutyzm - skłonność do nadkażeń bakteryjnych i grzybiczych - tachyfilaksja - efekt odstawienia - objawy ogólne - alergia kontaktowa | <ul style="list-style-type: none"> - brak ścieńczenia i zaniku naskórka - zaczerwienie - świąd, pieczenie (mniej nasilone u dzieci) - bolesność, tkliwość - zapalenie mieszków włosowych - ryzyko zachorowalności na choroby infekcyjne, wirusowe |

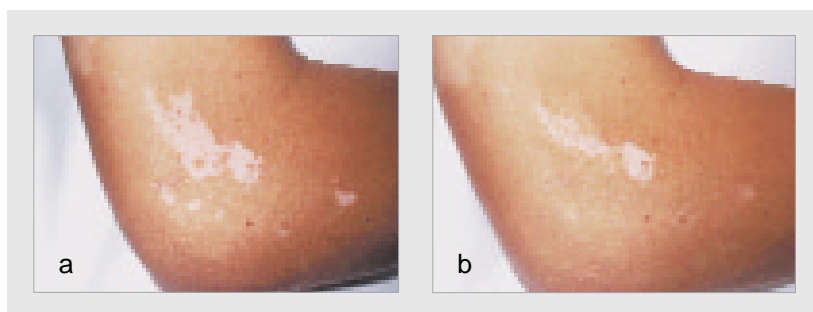
Obiecujące wydają się doniesienia na temat leczenia bielactwa, pomimo uzyskania różnych efektów

terapii. Istnieją badania, w których po kilkumiesięcznym leczeniu tym preparatem uzyskano prawie całkowitą repigmentację [15]. W innych przy stosowaniu pimekrolimusu 2 razy dziennie przez 12 tygodni uzyskano repigmentację w około 25%. Najlepsze efekty uzyskano w przypadku lokalizacji zmian w okolicy tułowia, twarzy i łokci [29].

Poważny problem terapeutyczny stanowi GVHD (graft versus host disease). Do chwili obecnej konwencjonalna metoda leczenia opierała się na stosowaniu innego inhibitora kalcyneuryny – cyklosporyny. Pierwsze próby zastosowania pimekrolimusu opisano w przypadku dziecka z GVHD (generalized cutaneous chronic graft-versus-host disease) w 2004 r. [23]. W związku z powyższym pimekrolimus być może znajdzie zastosowanie w leczeniu zmian skórnych oraz śluzówkowych pojawiających się po przeszczepach narządów wewnętrznych lub szpiku.



Ryc. 5
Mycosis fungoides: a) przed leczeniem, b) po leczeniu.
Mycosis fungoides: a) before the treatment, b) after the treatment.



Ryc. 6
Vitiligo: a) przed leczeniem, b) po leczeniu.
Vitiligo: a) before the treatment, b) after the treatment.

Objawy niepożądane

Nie bez znaczenia jest obecność niewielkiej liczby objawów ubocznych. Porównując pimekrolimus

z szeroko stosowanymi glikokortykosteroidami wykazano mniej działań niepożądanych. Fakt ten ma odzwierciedlenie w rejestracji leku, na podstawie której dopuszczono preparat do stosowania od 2. roku życia. Jednocześnie, ze względu na nieznaną następstwa przewlekłego stosowania, pimekrolimus nie powi-

nien być lekiem pierwszego rzutu. Należy unikać ciągłego, długotrwałego stosowania oraz ograniczyć aplikację tylko do okolic zmienionych chorobowo.

Wydaje się, że obecnie miejscowe leczenie inhibitorami kalcyneuryny jest optymalną i bezpieczną formą terapii immunosupresyjnej. Wska-

zania do stosowania pimekrolimus rozszerzają się i, mimo że jest on zarejestrowany wyłącznie do leczenia atopowego zapalenia skóry, może znaleźć skuteczne zastosowanie także w innych dermatozach. Pełne określenie wskazań wiąże się z dalszymi badaniami, które objęłyby liczniejsze grupy chorych.

PIŚMIENNICTWO

1. Wolska H., Błaszczak M.: Takrolimus i pimekrolimus w dermatologii. Cz. I, Leczenie atopowego zapalenia skóry. *Przegl. Dermatol.*, 2004, 91: 199-208.
2. Wolska H., Błaszczak M.: Takrolimus i pimekrolimus w dermatologii. Cz. II, Leczenie innych niż AZS chorób skóry. *Przegl. Dermatol.*, 2004, 91: 371-382.
3. Białyniecki-Birula R., Baran W., Szepietowski J.: Pimekrolimus krem – nowy niesteroidowy lek przeciwzapalny. *Dermatol. Kliniczna*, 2004, 6(2): 103-107.
4. Szepietowski J., Reich A., Białyniecki-Birula R.: Świąd w atopowym zapaleniu skóry: obraz kliniczny, patogenezę oraz rolę pimekrolimusu w redukcji świądu. *Dermatol. Kliniczna*, 2004, 6(3): 173-176.
5. Gliński W., Kruszewski J., Silny W., Kurzawa R., Czarnecka-Operacz M., Baran E., Szepietowski J.: Postępowanie diagnostyczno-profilaktyczno-lecznicze w atopowym zapaleniu skóry. *Pol. Merk. Lek.*, 2004, 17, Suppl 3: 3-9.
6. Senatorski G.: Nowe leki immunosupresyjne – zasady immunosupresji i mechanizmy działania leków immunosupresyjnych. *Przegl. Dermatol.*, 2003, 90: 7-14.
7. Gribetz C., Ling M., Lebwohl M., Pariser D., Draelos Z., Gottlieb A.B.: Pimecrolimus cream 1% in the treatment of intertriginous psoriasis: a double-blind randomized study. *J Am Acad Dermatol*, 2004, 51: 731-738.
8. Goldstein A.T., Marinoff S.C., Christopher K.: Pimecrolimus for the treatment of vulvar lichen sclerosus: a report of 4 cases. *J Reprod Med*, 2004, 49(10): 778-780.
9. Rigopoulos D., Ioannides D., Kalogeromitros D., Gregoriou S., Katsambas A.: Pimecrolimus cream 1% vs. bethametasone 17-valerate 15 cream in the treatment of seborrheic dermatitis. A randomized open-label clinical trial. *Br J Dermatol*, 2004, 151: 1071-1075.
10. Gradowska I.: Leczenie immunosupresyjne po przeszczepie narządów unaczynionych. w: Nowaczyk M., Górski A.: *Wstęp do immunologii klinicznej. Cz. II. Akademia Medyczna w Warszawie, Warszawa*, 2001: 226-250.
11. Kreuter A., Gambichler T., Breuckmann F., Pawlak F.M., Stucker M., Bader A., i in.: Pimecrolimus 1% cream for cutaneous erythematous. *J Am Acad Dermatol*, 2004, 51(3): 407-410.
12. Vincent C., Gupta A., Kaufmann R., Todd G., Vanaclocha F., Takaoka R. i in.: Safety and efficacy nonsteroid pimecrolimus cream 1% in the treatment of atopic dermatitis in infants. *J Pediatr*, 2003, 142: 155-162.
13. Goldstein A.T., Marinoff S.C., Christopher K.: Pimecrolimus for the treatment of vulvar lichen sclerosus in a premenarchal girl. *J Pediatr Adolesc Gynecol*, 2004, 17: 35-37.
14. Pesseron T., Lacour J.P., Fontus E.: Treatment of oral erosive lichen planus with 1% pimecrolimus cream: a double-blind, randomized, prospective trial with measurement of pimecrolimus levels in the blood. *Arch Dermatol*, 2007, 143(4): 472-476.
15. Mayoral F.A., Gonzalez C., Shah N.S., Arciniegas C.: Repigmentation of vitiligo with pimecrolimus cream a case report. *Dermatology*, 2003, 207: 322-323.
16. Swift J.C., Rees T.D., Plemons J.M., Hallmon W.W., Wright J.C.: The effectiveness of 1% pimecrolimus cream in the treatment of oral erosive lichen planus. *J Periodontol.*, 2005, 76(4): 627-635.
17. Heine G., Sterry M.W., Worm M.: Topical immunomodulators for treatment of eczema, *Wien Med Wochenschr*, 2003, 153(23-24): 522-525.
18. Belsito D.V., Fowler J.F. Jr, Marks J.G. Jr, Pariser D.M., Hanifin J., Duarte I.A., Pires M.C.: Pimecrolimus cream 1%: a potential new treatment for chronic hand dermatitis. *Cutis*, 2004, 73(1): 31-38.
19. Ortiz-Urda S., Rappersberger K.: Neue Immunsuppressiva in der Therapie der Psoriasis. *Der Hautarzt*, 2003, 54(3): 230-236.
20. Mrowietz U., Greaber M., Brautigam M., Thurston M., Wagner A., Weidinger G., Christoffers E.: The novel ascomycin derivative SDZ ASM 981 is effective for psoriasis when used topically under occlusion. *B J Dermatol*, 1998, 139: 992-996.
21. Mrowietz U., Wustlich S., Hoexter G., Graeber M., Brutiga M., Luger T.: An experimental ointment formulation of pimecrolimus is effective in psoriasis without occlusion. *Acta Derm Venereol*, 2003, 83: 351-353.

22. Crutchfield III C.E.: Pimecrolimus a new treatment for seborrheic dermatitis. *Cutis*, 2002, 70: 207-208.
23. Ziemer M., Gruhn B., Thiele J.J., Elsner P.: Treatment of intensive chronic cutaneous graft-versus-host disease in an infant with topical pimecrolimus. *J Am Acad Dermatol*, 2004, 50: 946-948.
24. Lawrence F., Eichenfield M.D., Anne W., Lucky M.D., Boguniewicz M. i in.: Safety and efficacy of pimecrolimus cream 1% in the treatment of mild and moderate atopic dermatitis in children and adolescents. *J Am Acad Dermatol*, 2002, 46: 495-504.
25. Kapp A., Papp K., Bingham A., Folster-Holst R. i in.: Long-term management of atopic dermatitis in infants with topical pimecrolimus, a nonsteroid anti-inflammatory drug. *J Allergy Clin Immunol*, 2002, 110: 277-284.
26. Meurer M., Fölster-Holst R., Wozel G., Weidinger G., Jün-ger M., Brautigam M.: Pimecrolimus Cream in long-term management of atopic dermatitis in adults. *Dermatology*, 2002, 205: 271-277.
27. Silny W., Brzezińska-Wcisło L., Chodorowska G., Czarnicka-Operacz M., Kapińska-Mrowiecka M., Placek W., Rosińska D., Roszkiewicz J.: Wyniki oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii preparatem pimecrolimus (1% krem) u chorych na atopowe zapalenie skóry – doświadczenia polskie. *Postępy Dermatol. i Alergol.*, 2005, 22(1): 1-9.
28. Brzezińska-Wcisło L.: Co nowego w etiopatogenezie i leczeniu łojotokowego zapalenia skóry. *Postępy Dermatol. i Alergol.*, 2005, 1: 10-13.
29. Seirafi H., Farnaghi F., Firooz A., Vasheghani-Farahani A., Alirezaie N.S., Dowlati Y.: Pimecrolimus cream in repigmentation of vitiligo. *Dermatology*, 2007, 214(3): 253-259.

Adres do korespondencji:
 Joanna Magdziarz-Orlitz
 Solmed – Medycyna estetyczna
 ul. Botaniczna 32, 42-200 Częstochowa

Nagrody z koszyka Hipolita



Rozlosowane zostały wśród tych Czytelników, którzy zamówili prenumeratę ***Dermatologii Estetycznej*** lub ***Medycyny Estetycznej i Anti-Aging*** na rok 2008 podczas Konferencji Sekcji Dermatologii Estetycznej PTD w Łodzi, 14 grudnia 2007 r.

Nagrody otrzymują:

- Dorota Markowska-Bernaczyk z Częstochowy
- Maria Frączykowska z Płochocina
- Renata Sieradzan-Skrzetuska z Bukowca.

Gratulujemy. Zestawy upominkowe prześlemy pocztą.

Następne losowanie – w kwietniu tego roku, wśród osób, które w okresie od 1 stycznia do 25 kwietnia 2008 r. zaprenumerują jedno z ww. czasopism bądź zakupią wydania/artykuly archiwalne za kwotę powyżej 30 zł.