

## A kalcineurin gátlók alkalmazása atópiás dermatitisben

### The use of calcineurin inhibitors in atopic dermatitis

VARGA EMESE DR., KEMÉNY LAJOS DR.  
Szegedi Tudományegyetem Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ,  
Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika, Szeged

#### ÖSSZEFOGLALÁS

A helyileg alkalmazható kalcineurin gátló gyógyszerek, a tacrolimus és a pimecrolimus áttörést hoztak az atópiás dermatitis kezelésében. A középerős kortikoszteroidokkal összemérhető gyulladásgátló hatás mellett hosszútávú kezelésre is alkalmazhatók, mivel a kortikoszteroidok alkalmazása során megfigyelhető helyi és szisztémás mellékhatások nem jelentkeznek. Különösen előnyösen alkalmazhatók emiatt az arc és a hajlatok kezelésére, amely területeken a helyi kortikoszteroidok viszonylag gyorsan okoznak mellékhatást. Gyakori fellángolással járó atópás dermatitisben javasolt az ún. proaktív kezelés, amikor a klinikailag tünetmentes bőrön hetente 2x alkalmazzuk a tünetmentesség fenntartására.

**Kulcsszavak:**  
kalcineurin – tacrolimus – pimecrolimus –  
atópiás dermatitis

#### SUMMARY

The local calcineurin inhibitors, such as tacrolimus and pimecrolimus, are considered as a breakthrough in the treatment of the atopic dermatitis. Their antiinflammatory effect is comparable to moderate-potency corticosteroids, and can be used for long-term therapy, since local and systemic side effects observed during the treatment with corticosteroids, do not occur. Their use is particularly advantageous for the treatment of facial areas and body folds, in which areas local corticosteroids cause side effects relatively quickly. In the treatment of atopic dermatitis with frequent flares, the so-called proactive treatment is suggested, where local calcineurin inhibitors are applied twice a week to the clinically asymptomatic skin, in order to maintain the patients symptom-free.

**Key words:**  
calcineurin - tacrolimus –  
pimecrolimus – atopic dermatitis

#### Történeti áttekintés, molekulaszervezet

A helyileg alkalmazható kalcineurin gátló gyógyszerek legálább olyan áttörést jelentettek az atópiás dermatitis (AD) kezelésében, mint a lokális kortikoszteroidok. A kalcineurin gátlók első tagja az FK506, vagy tacrolimus, amely egy immunosuppresszív hatású makrolid lakton, melyet Japánban a Tsukuba hegy közelében, a *Streptomyces tsukubaensis* baktériumból izoláltak 1987-ben (1). Elnevezése is innen származik „Tsukuba macrolide immunosuppressant”. A tacrolimus egy jól tolerált, immunosuppresszív gyógyszer, melyet szisztémás formában 1994 óta alkalmaznak a transzplantációs orvostudományban a szervkilökődés megelőzésére (2). Hatásmechanizmusa a ciklosporinhoz hasonló, de T-sejt aktivációt gátló hatása mintegy 10-100x nagyobb.

Immunmediált gyulladással járó bőrbetegségek kezelésére helyi immunosuppresszív stratégiát többször próbáltak alkalmazni, de a ciklosporin helyileg alkalmazva nem bizonyult hatásosnak (3), mivel nagyobb molekulamérete miatt helyileg alkalmazva

nem jut be a bőrbe. Ezzel szemben a tacrolimus kisebb molekulatömege miatt bőrön keresztül is alkalmazható, és hatékonyan mutatkozott gyulladással járó bőrbetegségek kezelésére (4,5). Az első randomizált vizsgálatot a tacrolimus hatékonyságáról atópiás dermatitisben Ruzicka és mtsai végezték 1997-ben, mely során a különböző koncentrációkban alkalmazott készítményeket hatékonyan találták (5).

A pimecrolimus a *Streptomyces hygroscopicus* var. *Ascomyceticus*-ből izolált természetes immunmoduláns. A pimecrolimus állatkísérletes modellekben még szisztémás alkalmazás esetén is magas bőr iránti szelektív gyulladásgátló aktivitást mutat, ugyanakkor a szisztémás immunosuppresszió minimális (6,7).

#### Hatásmechanizmus

Fiziológiás körülmények között a T-sejt receptor (TCR) aktiválódása intracelluláris kalciumnövekedést okoz, mely

Levelező szerző: Kemény Lajos dr.  
e-mail: Kemeny.Lajos@med.u-szeged.hu

a kalmodulinon keresztül a kalcineurin aktivációját idézi elő. A kalcineurin defoszforilálja az aktivált T-sejt nukleáris faktort (NFATc), mely ezt követően a T-sejtek magjához vándorol, és felerősíti az IL-2-t kódoló gén és egyéb ehhez kapcsolódó citokinek aktivitását.

A **tacrolimus** és a **pimecrolimus** a T-sejtekben az FK-506-kötő fehérje-12-höz (FK506-BP-12) kötődve blokkolja a kalcineurint, ezáltal gátolja a T sejtek aktiválásához szükséges citokinek, köztük az IL-2 termelését (8) (1. ábra). A kalcineurin gátlókat szokás helyi immunmoduláns molekuláknak (Topical Immunomodulating Molecules, TIM) nevezni.

### Farmakokinetika

A tacrolimus a barriertől megfosztott, beteg bőrbé bejut, ott hatását kifejti, majd molekulásúlyának köszönhetően a bőrbarrier regenerálódásával együttemben a penetráció mértéke fordítottan arányosan csökkenni kezd. Emiatt még kiterjedt bőrfelület kezelése esetén sem szívódik fel olyan mennyiségben, hogy az szisztémás hatást eredményezne (2. ábra). Súlyos atópiás dermatitisben, 1mg/g dózisban helyileg alkalmazott tacrolimus kezelés alatt a véráramban átmeneti szérumszint növekedés jön létre, melyet a tacrolimus szintjének csökkenése követ, a bőrtünetek gyors javulásával párhuzamosan (9). Atópiás dermatitis miatt kezelt betegek többségében a szérum tacrolimus szint nem is mérhető. A tünetmentesedés során a bőr barrier helyreáll, és az ép bőrön keresztül a tacrolimus már egyáltalán nem jut át. A bőrben vagy a keringésben nem raktározódik el, így sem rövid, sem hosszú

távon nincs szisztémás hatása. A pimecrolimus a helyi kortikoszteroidokkal és a tacrolimussal hasonló mértékben penetrál a bőrbe, szisztémás hatás lehetősége gyulladt bőrön történő alkalmazás esetén is minimális (10).

### Kalcineurin gátlók hatékonysága atópiás dermatitisben

A tacrolimus hatékonyságát és biztonságosságát eddig 16000 betegen végzett klinikai vizsgálatok bizonyítják több mint 6000 gyermek részvételével. A tacrolimus gyorsan enyhíti az atópiás dermatitis tüneteit. A tünetek a kezelés első napjától kezdődően fokozatosan enyhülnek, a szer hatékonysága megközelíti a közepesen erős kortikoszteroidokét (5, 11).

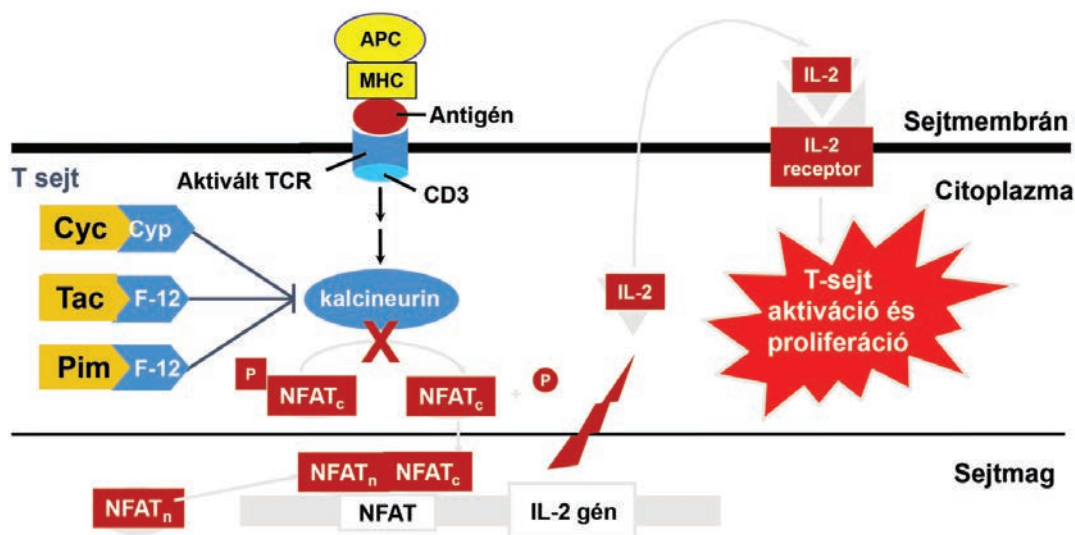
A lokális **tacrolimus** kenőcs 0,03%, illetve 0,1%-os koncentrációban alkalmazandó. Használata a lokális kortikoszteroidok alternatívájaként közepsúlyos-súlyos atópiás dermatitisben javasolt.

**Rövidtávú** kezelés során közepsúlyos-súlyos atópiás dermatitisben szenvedő gyerekeknel 3 héten át, naponta kétszer alkalmazott 0,03%- és 0,1%-os tacrolimus kenőcs szignifikánsan hatékonyabbnak bizonyult az 1%-os hydrokortizon kenőcshöz képest (12).

A tacrolimus kenőcs a pimecrolimus krémhez képest hatékonyabb, a bőrtünetek javulását rövidebb időn belül meghozza úgy a kezeletlen, mint a lokális kortikoszteroidokkal előkezelt bőrön (13,14).

**Hosszútávon**, monoterápiában alkalmazva az akut tüneteket gyorsan csökkenti, a terápia megkezdésétől számított

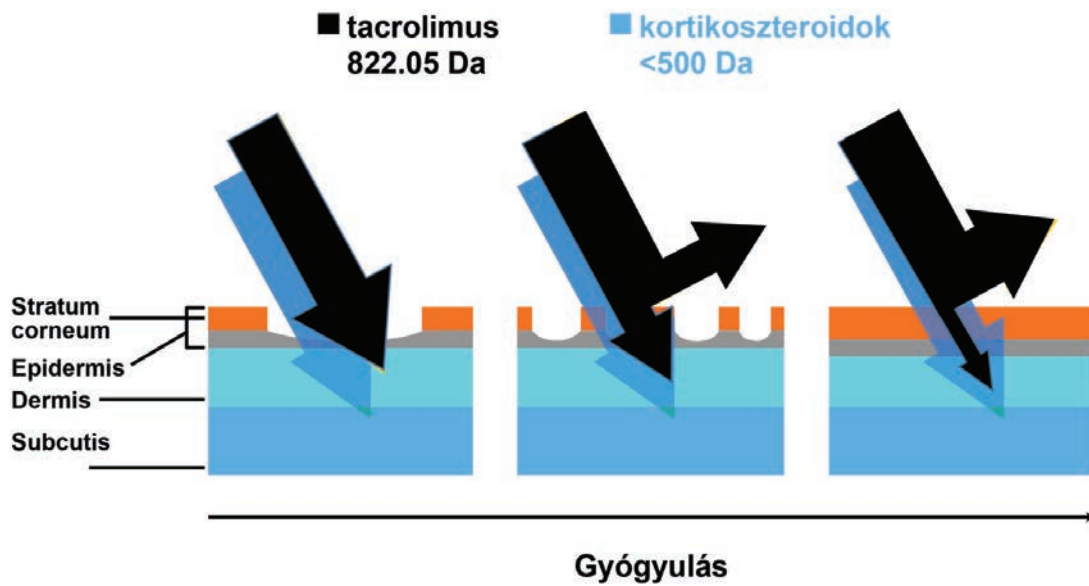
## Kalcineurin gátlók hatásmechanizmusa



APC = antigén prezentáló sejt; TCR = T-sejt receptor,  
Cyp = cyclophilin; F-12 = FK506-BP-12;  
Cyc = cyclosporin; Pim = pimecrolimus; Tac = tacrolimus

1. ábra  
Kalcineurin gátlók hatásmechanizmusa

## Tacrolimus penetrációja a bőrbe



2. ábra

Tacrolimus penetrációja a bőrbe

3 napon belül jelentős javulást hoz. Csökkenti a fellángolások számát, hosszútávon tünetmentességet biztosíthat.

A súlyos atópiás dermatitisben hosszútávon alkalmazott 0,1%-os tacrolimus kenőcs esetében a terápiás válasz szignifikánsabban magasabb a lokális hidrokortizonhoz képest. A 0,1%-os tacrolimus kenőcs időszakos vagy folyamatosan alkalmazása általában kiegészítő kortikoszteroid kezelés nélkül is képes egyensúlyban tartani a betegséget (12).

Költséghatékonyságát tekintve a 0,1% tacrolimus kenőcs elsőbbséget élvez az 1%-os pimecrolimus krémmel szemben (15).

A **pimecrolimus** hatékonyságát 16000 beteg adatát feldolgozó, több mint 1000, 3-23 hónapos kisgyermeket és cse-

csemőt is bevonó klinikai vizsgálatok támasztják alá. Az 1%-os pimecrolimus már 3 hónapos kortól alkalmazták enyhe-középsúlyos atópiás dermatitis rövidtávú, illetve intermittens hosszútávú kezelésére, amennyiben a konvencionális kezelések mellett terápiarezisztencia vagy mellékhatás jelentkezett. Hatékony és jól tolerálható készítmény. Csökkenti a fellángolások számát, illetve alkalmazása során kevesebb helyi kortikoszteroidra van szükség a tünetek egyensúlyban tartásához. Növeli az életminőséget (health-related quality of life (HR-QOL), valamint ezzel együtemben a gyermekek szüleinek az életminőségére is kedvezően hathat (16).

**Rövidtávú kezelés során az erythémás terület és a súlyossági fok szignifikáns javulását igazolták a napi kétszer**



3. ábra

Tacrolimus 0,1% krém hatékonysága súlyos atópiás dermatitisben

alkalmazott pimecrolimus esetében 3 hónapnál idősebb kisgyermek, gyermekek és serdülők esetében (17, 18).

Egyensúlyban lévő enyhe-középsúlyos AD-ben szenvedő felnőttek illetve gyermekek körében az első rekurrens tünetek megjelenésekor azonnal alkalmazott 1%-os pimecrolimus krém csökkenti a lokális kortikoszteroid-igényű fellángolások, valamint a betegséghez kötött kontroll orvosi vizsgálatok számát (19). Napi két alkalomnál többszöri kezelés a biztonságosságot nem csökkenti, azonban a hatékonyságot sem növeli (20).

**Hosszútávon** alkalmazva 3 hónapnál idősebb AD-ben szenvedő gyermekeknel a fellépő shubok számát csökkentheti, ha már az első viszketési inger, pirosság esetén alkalmazzuk a fellángolások megelőzése céljából, és csak nem kielégítő terápiás válasz esetén kezdünk lokális kortikoszteroid terápiát. A betegek többségénél a viszketési inger szignifikánsan csökken már egy héten belül, valamint lényegesen kevesebb lokális kortikoszteroidra szorulnak. Hatékonysága a kezelés teljes időtartama alatt változatlan (21).

**Proaktív kezelés** során a calcineurin gátlókat a tünetmentesség esetén is alkalmazzuk, hetente két alkalommal, a tünetmentes bőrön. A calcineurin gátlókkal végzett proaktív kezelés növeli a fellángolások közötti tünetmentes időszakok hosszát, ugyanakkor a mellékhatások nem válnak kifejezettebbé. A proaktív kezelés elsősorban a gyakori fellángolásokkal járó súlyos atópiás dermatitisben javasolt, mely megfelelőbb betegség-kontrollt nyújthat, segíthet a fellángolások megelőzésében, késleltetésében illetve számának csökkentésében (22).

## Mellékhatások

Tekintettel arra, hogy az atópiás dermatitis egy krónikus lefolyású betegség, fontos, hogy a fenntartó kezelésekben a helyi készítmények hosszútávon is biztonságosan alkalmazhatóak legyenek. Mivel a calcineurin gátló készítménynek nincsenek a szteroidokra jellemző mellékhatásai, azaz nem alakul ki atrófia, értágulat és stria a használat során, ezért érzékeny bőrfelületek kezelésére is alkalmas, mint pl. az arc és a nyak, szemhéj, periorbitalis terület, hónalj, genitáliák, lágyékhajlat. A tacrolimus kenőcs jól tolerálható, a leggyakrabban jelentkező mellékhatás a használat után pár percig észlelhető égő, csípő érzés (47%), viszketés (24%) és a bőr kipirulása (12%). A kezelés kezdete után pár nappal ezek elmúlnak, nem teszik szükségessé a kezelés megszakítását (23). A tacrolimus elhúzódo alkalmazása nem jelent rizikótényezőt az infekciók számának növekedésében sem. Az AD-t a Staph. aureus kolonizáció predisponáló tényezőjeként írják le. Tacrolimus kezelés során a kolonizáció csökkenését észlelték, és mivel a tacrolimusnak nem ismert direkt antibakteriális aktivitása, ezért ezen eredmények a bőrbarrier regenerálódásával, illetve a tacrolimus antiinflammatorikus hatásával hozhatóak összefüggésbe. Ismert, hogy a vírusfertőzések is gyakori gondot okoznak a kezelés alatt. Hosszútávú vizsgálatok során az ekzema herpeticum előfordulásának aránya nem volt nagyobb egyik lokális calcineurin inhibitor használat esetén sem (24, 25). Szisztémás felszívódás

jelentőségét kizárólag néhány, igen súlyos bőrbarrier károsodással járó betegségben, mint pl. a Netherton szindróma, lamellaris ichtyosis írták le (26).

2005 februárjában a szervátültetésen átesett betegek körében, szisztémás kezelés során megnövekedett számban észlelt lymphoproliferatív betegségek miatt az FDA „black box” figyelmeztetést adott ki a lokálisan alkalmazott calcineurin inhibitorokra (27). Nagy betegszámú, kiterjesztett, hosszútávú vizsgálatok azonban nem mutattak összefüggést a lokális calcineurin inhibitorok használatára és a lymphoma kialakulása között. A lymphoma kialakulása a nagy dózisban alkalmazott szisztémás immunmoduláns terápiák egyik mellékhatása lehet, ám a lokálisan alkalmazott calcineurin inhibitorok szérumszintje még hosszútávú alkalmazás során is alig mérhető. Az AD-ben, lokális calcineurin inhibitorok alkalmazása mellett leírt lymphomák aránya kisebb, mint az átlagpopulációban. Mivel a lokális calcineurin inhibitorok az AD hosszútávú kezelésében jól bevált, kortikoszteroid alternatívájaként is alkalmazható, minimális helyi mellékhatásokat okozó szerek, ezért használatuk AD-ben nagy jelentőségű.

A „Black box” figyelmeztetés annak ellenére, hogy a feltevés valós kockázatát semmi nem támasztotta alá, kifejezetten káros hatást gyakorolt az AD terápiájára, hiszen a lymphoproliferatív betegségek kialakulásának elméleti lehetősége az első ellátásban tevékenykedő orvosokat is megrémisztette. Ebből kifolyólag a lokális calcineurin inhibitorokat csak mint másodvonalbeli terápiaként javasolták, és csak akkor, ha az egyéb helyi készítmények nem hoztak megfelelő terápiás választ. Ezzel a lokális kortikoszteroidok nagyobb biztonságosságát hirdették a lokális calcineurin inhibitorokkal szemben, holott emögött semmilyen evidenencia nem állt (27). A lokális calcineurin inhibitorok csak elméleti megközelítés szerint lehetnek potenciálisan veszélyesek, alkalmazásuk redukálása ellen minden szakmai társaság tiltakozik.

Szervátültetésre váró betegek esetén a szintén calcineurin gátló hatással rendelkező ciklosporin szájon át történő alkalmazása összefüggést mutat a megnövekedett fotokarcinogén hatással, ám a lokálisan alkalmazott calcineurin inhibitorok fotokarcinogenicitása nem igazolódott (28). Ennek ellenére, főként a nyári időszakban UV-védelem javasolt, de a szokványosnál nagyobb erőfeszítéseket ezirányban nem kell tenni.

## Összefoglalás

A helyi calcineurin gátlók áttörést hoztak a gyulladásoos bőrbetegségek kezelésében. A középérés kortikoszteroidokkal összemérhető gyulladásgátló hatás mellett hosszútávú kezelésre is alkalmazhatóak, mivel nem jelentkeznek a szteroidok mellett megfigyelhető helyi és szisztémás mellékhatások. Különösen előnyösen alkalmazhatóak emiatt az arc és a hajlatok kezelésére, amely területeken a helyi kortikoszteroidok viszonylag gyorsan okoznak mellékhatást. Gyakori fellángolással járó atópiás dermatitisben javasolt az ún. proaktív kezelés, amikor a klinikailag tünetmentes bőrön hetente 2x alkalmazzuk a tünetmentesség fenntartására.

## IRODALOM

1. *Kino T., Hatanaka H., Hashimoto M. és mtsai.*: FK-506, a novel immunosuppressant isolated from a *Streptomyces*. I. Fermentation, isolation, and physico-chemical and biological characteristics. *J Antibiot (Tokyo)* (1987) *40* (9), 1249-1255.
2. *Fung J. J., Todo Kino S. and Starzl T. E.* (1996): Tacrolimus in solid organ transplantation. In: *Principles of drug development in transplantation and autoimmunity.*, edited by R.Lieberman, et al, pp. 183-190. Landes R.G., Austin.
3. *De Rie M. A., Meinardi M. M., Bos J. D.*: Lack of efficacy of topical cyclosporin A in atopic dermatitis and allergic contact dermatitis. *Acta Derm Venereol* (1991) *71* (5), 452-454.
4. *Nakagawa H., Etoh T., Ishibashi Y. és mtsai.*: Tacrolimus ointment for atopic dermatitis. *Lancet* (1994) *344* (8926), 883
5. *Ruzicka T., Bieber T., Schopf E. és mtsai.*: A short-term trial of tacrolimus ointment for atopic dermatitis. European Tacrolimus Multicenter Atopic Dermatitis Study Group. *N Engl J Med* (1997) *337* (12), 816-821.
6. *Grassberger M., Baumruker T., Enz A. és mtsai.*: A novel anti-inflammatory drug, SDZ ASM 981, for the treatment of skin diseases: in vitro pharmacology. *Br J Dermatol* (1999) *141* (2), 264-273.
7. *Billich A., Aschauer H., Aszodi A. és mtsai.*: Percutaneous absorption of drugs used in atopic eczema: pimecrolimus permeates less through skin than corticosteroids and tacrolimus. *Int J Pharm* (2004) *269* (1), 29-35.
8. *Liu J., Farmer J. D., Jr., Lane W. S. és mtsai.*: Calcineurin is a common target of cyclophilin-cyclosporin A and FKBP-FK506 complexes. *Cell* (1991) *66* (4), 807-815.
9. *Kawashima M., Nakagawa H., Ohtsuki M. és mtsai.*: Tacrolimus concentrations in blood during topical treatment of atopic dermatitis. *Lancet* (1996) *348* (9036), 1240-1241.
10. *Grassberger M., Steinhoff M., Schneider D. és mtsai.*: Pimecrolimus – an anti-inflammatory drug targeting the skin. *Exp Dermatol* (2004) *13* (12), 721-730.
11. *Kapp A., Allen B. R., Reitamo S.*: Atopic dermatitis management with tacrolimus ointment (Protopic). *J Dermatolog Treat* (2003) *14* (Suppl 1), 5-16.
12. *Reitamo S., Van Leent E. J., Ho V. és mtsai.*: Efficacy and safety of tacrolimus ointment compared with that of hydrocortisone acetate ointment in children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* (2002) *109* (3), 539-546.
13. *Paller A. S., Lebwohl M., Fleischer A. B. Jr. és mtsai.*: Tacrolimus ointment is more effective than pimecrolimus cream with a similar safety profile in the treatment of atopic dermatitis: results from 3 randomized, comparative studies. *J Am Acad Dermatol* (2005) *52* (5), 810-822.
14. *Kirsner R. S., Heffernan M. P., Antaya R.*: Safety and efficacy of tacrolimus ointment versus pimecrolimus cream in the treatment of patients with atopic dermatitis previously treated with corticosteroids. *Acta Derm Venereol* (2010) *90* (1), 58-64.
15. *Taneja C., Antaya R. J., Berger A. és mtsai.*: Cost-effectiveness of tacrolimus ointment versus pimecrolimus cream in adults with atopic dermatitis. *J Drugs Dermatol* (2010) *9* (4), 372-376.
16. *Wellington K., Noble S.*: Pimecrolimus: a review of its use in atopic dermatitis. *Am J Clin Dermatol* (2004) *5* (6), 479-495.
17. *Ho V. C., Gupta A., Kaufmann R. és mtsai.*: Safety and efficacy of nonsteroid pimecrolimus cream 1% in the treatment of atopic dermatitis in infants. *J Pediatr* (2003) *142* (2), 155-162.
18. *Eichenfield L. F., Lucky A. W., Boguniewicz M. és mtsai.*: Safety and efficacy of pimecrolimus (ASM 981) cream 1% in the treatment of mild and moderate atopic dermatitis in children and adolescents. *J Am Acad Dermatol* (2002) *46* (4), 495-504.
19. *Sigurgeirsson B., Ho V., Ferrandiz C. és mtsai.*: Effectiveness and safety of a prevention-of-flare-progression strategy with pimecrolimus cream 1% in the management of paediatric atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* (2008) *22* (11), 1290-1301.
20. *Ling M., Gottlieb A., Pariser D. és mtsai.*: A randomized study of the safety, absorption and efficacy of pimecrolimus cream 1% applied twice or four times daily in patients with atopic dermatitis. *J Dermatolog Treat* (2005) *16* (3), 142-148.
21. *Meurer M., Folster-Holst R., Wozel G. és mtsai.*: Pimecrolimus cream in the long-term management of atopic dermatitis in adults: a six-month study. *Dermatology* (2002) *205* (3), 271-277.
22. *Mayba J. N., Gooderham M. J.*: Review of Atopic Dermatitis and Topical Therapies. *J Cutan Med Surg* (2016) 1203475416685077
23. *Reitamo S., Wollenberg A., Schopf E. és mtsai.*: Safety and efficacy of 1 year of tacrolimus ointment monotherapy in adults with atopic dermatitis. The European Tacrolimus Ointment Study Group. *Arch Dermatol* (2000) *136* (8), 999-1006.
24. *Pournaras C. C., Lubbe J., Saurat J. H.*: Staphylococcal colonization in atopic dermatitis treatment with topical tacrolimus (Fk506). *J Invest Dermatol* (2001) *116* (3), 480-481.
25. *Lubbe J., Sanchez-Politta S., Tschanz C. és mtsai.*: Adults with atopic dermatitis and herpes simplex and topical therapy with tacrolimus: what kind of prevention? *Arch Dermatol* (2003) *139* (5), 670-671.
26. *Cury M. J., Martins C., Aoki V. és mtsai.*: Topical tacrolimus for atopic dermatitis. *Cochrane Database Syst Rev* (2015) (7), CD009864
27. *Fonacier L., Charlesworth E. N., Spergel J. M. és mtsai.*: The black box warning for topical calcineurin inhibitors: looking outside the box. *Ann Allergy Asthma Immunol* (2006) *97* (1), 117-120.
28. *Margolis D. J., Hoffstad O., Bilker W.*: Lack of association between exposure to topical calcineurin inhibitors and skin cancer in adults. *Dermatology* (2007) *214* (4), 289-295.

Érkezett: 2017. 06. 17.

Közlésre elfogadva: 2017. 09. 01.