

ZNAČAJ PIMEKROLIMUSA U DERMATOLOGIJI

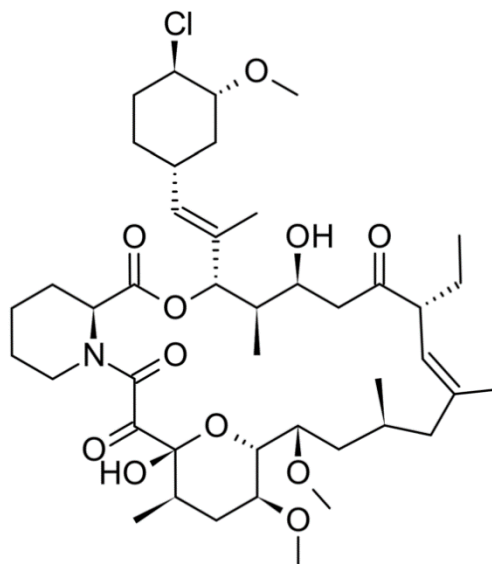
Pimekrolimus je makrolaktamski imunomodulator koji pripada, zajedno sa takrolimusom i ciklosporinom porodici inhibitora kalcineurina. Ovi lekovi se vezuju za citoplazmatske proteine, a rezultujući kompleks veže kalcineurin, inhibirajući njegovu sposobnost da defosforiluje nuklearni faktor aktiviranih T limfocita (NF-AT). Ligand za ciklosporin je ciklofilin, dok se pimekrolimus i takrolimus vezuju za makrofilin-12.

Pimekrolimus pokazuje selektivno dejstvo na T limfocite i mastocite, za razliku od takrolimusa i kortikosteroida. Aktivacija T limfocita i mastocita igra presudnu ulogu u patogenezi mnogih inflamatornih bolesti kože, uključujući i atopijski dermatitis. Pimekrolimus inhibira proliferaciju i proizvodnju T limfocita i oslobađanje nekoliko faktora rasta i pro-inflamatornih citokina uključujući IL-2, IL-4, IFN- γ i TNF- α . Štaviše, pimekrolimus sprečava oslobađanje proupalnih medijatora mastocita, histamin, citokine, triptazu i eikozanoide.

Za razliku od takrolimusa i kortikosteroida, pimekrolimus ne utiče na diferencijaciju, sazrevanje i funkciju dendritičnih ćelija i ne indukuje apoptozu epidermalnih Langerhansovih ćelija. Isto tako, za razliku od kortikosteroida, pimekrolimus i takrolimus ne utiču na endotelne ćelije i fibroblaste i, prema tome, ne indukuju telangiektazije i atrofiju kože.

Pimekrolimus blokira ponovnu akumulaciju i sintezu supstance P, glavnog medijatora pruritusa kod inflamatornih lezija kože, što objašnjava njegov brz efekat na svrab već nakon prvog dana primene kod odraslih i dece.

Apsorpcija lokalnih lekova kroz kožu uglavnom nije poželjna, a u nekim slučajevima (npr. kod dece), može dovesti do sistemskih neželjenih efekata. Kod primene lokalnih kortikosteroida, takvi neželjeni efekti mogu suprimirati osovину hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlezda i dovesti do Kušingovog sindroma. Penetracija pimekrolimusa kroz kožu je oko 90 puta niža od kortikosteroida i oko 9 puta niža od takrolimusa. Razlike u vezi sa penetracijom kroz kožu mogu se objasniti izrazitom distribucijom lipofilnosti/hidrofilnosti unutar molekula i većom molekulskom težinom pimekrolimusa i takrolimusa (približno 800 Da), u poređenju sa kortikosteroidima (približno 470 Da). Stoga možemo zaključiti da je perkutana apsorpcija pimekrolimusa u sistemsku cirkulaciju zanemarljivo mala, tj.



Pimekrolimus



office@medscape.rs



medscape.rs

ZNAČAJ PIMEKROLIMUSA U DERMATOLOGIJI

pimekrolimus ima dobru penetraciju, ali nisku propustljivost. Pimekrolimus povećava hidrataciju kože, obnavlja regulani lipidni dvosloj i obnavlja epidermalnu barijeru. Ne savetuje se da se pimekrolimus nanosi na lezije sa sekundarnom bakterijskom i virusnom infekcijom, i erodovane lezije.

U Evropskoj uniji i u Srbiji pimekrolimus 1% krem odobren je za upotrebu kod blago do umerenog atopijskog dermatitisa (AD) od druge godine života. Inhibitori kalcineurina (pimekrolimus i takrolimus) koriste se za kratkotrajnu, dugoročnu i terapiju održavanja atopijskog dermatitisa kod odraslih i dece. Oni su poželjni u situacijama kada su kortikosteroidi kontraindikovani, na osetljivim regijama, zonama sa atrofijom usled primene steroida i ukoliko bi bila potrebna dugotrajna kontinuirana upotreba topijskih kortikosteroida. Posebno su korisni za regije gde je koža već tanka kao što su lice i pregibi.

U literaturi postoje dokazi o upotrebi topikalnog pimekrolimusa u zvanično neodobrenim indikacijama, kao što su: umerene do teške forme AD kod dece pre navršene druge godine (od 3.meseca), seboroični dermatitis, perioralni dermatitis, alergijski kontaktni dermatitis kapaka i intertriginoznih zona, inverzna psorijaza, oralni ili genitalni lichen planus, lichen sclerosus et atrophicus, vitiligo, rosacea, kutane lezije kod dermatomyositis-a i lupus erythematosus-a.

Atopijski dermatitis (AD) je često, hronično inflamatorno oboljenje recidivantnog toka koje se tipično pojavljuje kod osoba sa atopijskom konstitucijom. Često je udružen sa drugim atopijskim bolestima, kao što su alergijski rinokonjunktivitis, bronhijalna astma i alergija na nutritivne alergene. Senzibilizacija preko oštećene epidermalne barijere dovodi do atopijskog



marša (progresija od AD, preko alergije na nutritivne aleregene do astme i rinitisa). Pravilan pristup lečenju bi potencijalno mogao da blokira senzitivizaciju i posledičnu inflamaciju koja vodi u atopijski marš. Glavne kliničke manifestacije su suva koža, eritem i pruritus. U literaturi je AD poznat i kao ekcem, neurodermatitis, prurigo Besnier, i kao brojni drugi ređe pominjani termini, ali je 2017. godine grupa eksperata za AD preporučila za zvaničan naziv termin Dermatitis atopica.

AD je najčešća kutana bolest dece i obično počinje u ranom detinjstvu. Prevalencija AD je danas 15-30% dece i 2-10% odraslih. U poslednjih 30 godina je porasla oko tri puta. Prevalencija je naročito visoka u razvijenim



office@medscape.rs



medscape.rs

ZNAČAJ PIMEKROLIMUSA U DERMATOLOGIJI

zemljama sveta (20-30%), mada poslednjih godina raste i u slabije razvijenim zemljama. Oboljenje najčešće počinje u prvih šest meseci života (45%), tokom prve godine kod 60%, a do pete godine kod čak 85% dece. AD ima tendenciju spontanog povlačenja. Kod oko 50% dece do spontane remisije dođe do sedme godine života, a kod 70% pre perioda adolescencije. Kod 25% perzistira tokom života, dok se kod manjeg broja obolelih prve manifestacije AD pojavljuju u adultnom periodu.

Etiopatogeneza AD je kompleksna i multifaktorska. AD nastaje kao kombinacija genetskih faktora, odnosno genetske predispozicije i faktora spoljašnje sredine. Smatra se da AD nastaje zbog mutacije većeg broja gena podeljenih u dve grupe: gena koji kodiraju epidermalne strukturne proteine, među kojima je najvažniji filagrin, i gena koji kodiraju glavne elemente imunskog odgovora, pre svega onih koji kodiraju sintezu interleukina (IL-3, -4, -5, -13).

Klinička slika AD se razlikuje u zavisnosti od životnog doba i toka bolesti. U infantilnoj fazi, do druge godine života, AD karakteristično zahvata obraze, čelo, brade, sa pošteđenošću centralnog dela lica., zatim kapilicijum, vrat, trup i ekstenzorne strane ekstremiteta. Pelenska regija je takođe pošteđena. Manifestuje se eritemom, edemom, papulovezikulama, infiltrovanim plakovima, vlaženjem, krustama (eksudativan, akutni oblik bolesti). Kod 50% dece spontano se povlači krajem 2. godine.



Tokom faze detinjstva (2-12 godina) klinička slika se menja prelaskom prethodne forme u hronični oblik, ili AD može nastati de novo. Javljaju se nejasno ograničeni lihenifikovani plakovi sa ekskoriacijama, lokalizovani u kubitalnim i poplitealnim pregibima, na vratu i u okolini ručnih i skočnih zglobova. Prisutna je kseroza čitave kože, a lihenifikacija je posledica stalnog češanja i trljanja zbog izraženog, pretežno noćnog, svraba. Povremeno se na ovim lezijama razvijaju akutni ekcemiški naleti u vidu papula i papulovezikula. U adolescenciji (12-18 godina) perzistiraju lihenifikovani plakovi u pregibima velikih zglobova, uz nastajanje hroničnih promena na licu – periorbitalni dermatitis, zatim na vratu, šakama, stopalima i leđima. Oko 50% pedijatrijskih pacijenata ima AD i u odrasloj dobi. Odrasli češće imaju tešku formu bolesti. Karakteristično je zahvatanje lica (~50%), kao i lihenifikovani plakovi u pregibima i anogenitalnoj regiji, moguće su i difuzne



office@medscape.rs



medscape.rs

ZNAČAJ PIMEKROLIMUSA U DERMATOLOGIJI

promene. Kod adultnih pacijenata sa AD postoji dugotrajna istorija primene topikalnih steroida, a kao posledica često atrofija kože, tahifilaksija, rebound fenomen i kortikosteroidna zavisnost.

U literaturi su opisani brojni instrumenti za procenu težine AD, ali najčešće korišćeni su indeks SCORing Atopic Dermatitis (SCORAD), Eczema Area and Severity Index (EASI), Investigator's Global Assessment (IGA) i Sux Area, Six Sign Atopic Dermatitis severity score (SASSAD). Najbolje validirani instrumenti za procenu težine su SCORAD i EASI, a u našoj praksi se najčešće koristi SCORAD. Ovaj instrument uključuje objektivni (proširenost bolesti i kliničke parametre: eritem, edem/papule, ekzorijacije, vlaženje, lihenifikacija, suvoća kože) i subjektivni SCORAD (svrab, poremećaj sna). SCORAD indeks manji od 25 označava blag AD, 25 do 50 umereno težak, a veći od 50 težak AD.

Lečenje AD zahteva efikasnu kontrolu akutnih simptoma i znakova bolesti, obnavljanje funkcije barijere kože i izbegavanje faktora sredine koji pokreću i pogoršavaju bolest. Prema evropskom vodiču za lečenje AD iz 2018. godine, kao i prema našem Nacionalnom vodiču iz 2016. godine, u osnovi terapijskog protokola su edukativni programi i primena emolijentne terapije. Pravilna i redovna upotreba emolijenasa za hidriranje je ključna u lečenju pacijenata sa AD i ima kratkoročne i dugoročne steroid sparing (ušteda kortikosteroida) efekte kod pacijenata sa blagim do umereno teškim AD. Ukoliko je u pitanju blaga forma AD (SCORAD manji od 25 ili prolazni ekcem) u lečenju se primenjuju slabo potentni (klasa II) lokalni kortikosteroidi (LKS) i lokalni kalcineurinski inhibitori (LKI). Ukoliko je u pitanju srednje težak AD (SCORAD 25-50 ili rekurentni AD) terapija podrazumeva primenu srednje potentnih LKS, LKI i fototerapiju, a ukoliko pacijent ima težak AD (SCORAD veći od 50 ili perzistentni AD), najčešće je potrebno bolničko lečenje i primena sistemskih imunosupresiva (ciklosporin A, metotreksat, azatioprin, mikofenolat mofetil).

Efikasna lokalna terapija se oslanja na tri osnovna principa: dovoljna jačina, odgovarajuće doziranje i pravilna primena. Glavnu lokalnu antiinflamatornu terapiju AD čine lokalni kortikosteroidi (LKS) i lokalni inhibitori kalcineurina (LKI). Uobičajeno se antiinflamatorna lokalna terapija nanosi samo na kožu sa promenama, a kada se vidljive promene izgube, aplikovanje se postepeno proređuje. Ovaj tradicionalni, reaktivni pristup se poslednjih godina zamenjuje proaktivnim konceptom lečenja, koji se definiše kao kombinacija unapred definisane, dugotrajne antiinflamatorne terapije malim dozama na prethodno zahvaćenim područjima kože u kombinaciji sa slobodnom upotrebom emolijenasa na celo telo i unapred određenim rasporedom kontrolnih kliničkih pregleda (Wollenberg 2009, 2018). Proaktivni postupak lečenja, koji se sprovodi obično dva puta nedeljno, počinje nakon uspešnog tretiranja svih lezija intenzivnom terapijom, obično aplikovanom dva puta dnevno, pored redovne emolijentne terapije prethodno neizmenjene kože (Ring 2012). Proaktivna terapija pomoću LKI (piekrolimus / takrolimus)



office@medscape.rs



medscape.rs

ZNAČAJ PIMEKROLIMUSA U DERMATOLOGIJI

aplikovan dva puta nedeljno pokazala se kao efikasna sa povoljnim bezbednosnim profilom do godinu dana trajanja, za redukciju broja relapsa i poboljšanje kvaliteta života odraslih pacijenata i dece sa AD (Wollenberg 2008).

Već su pomenuti lokalni kalcineurinski inhibitori (LKI), imunosupresivni agensi koji inhibiraju kalcineurin u koži, blokirajući ranu T-ćelijsku aktivaciju i oslobađanje citokina. Oni su efikasni u redukovanju inflamacije kod AD. Za lečenje AD postoje dva lokalna inhibitora kalcineurina: takrolimus mast u koncentracijama 0,03% i 0,1% i pimekrolimus 1% krem. U Srbiji, takrolimus 0,03% mast i pimekrolimus 1% krem su odobreni za decu stariju od dve godine. Kao što je navedeno, pimekrolimus se smatra prvom terapijskom linijom za osetljive regije, a LKI su poželjni i u situacijama kada su kortikosteroidi kontraindikovani, na zonama sa atrofijom usled primene steroida i ukoliko bi bila potrebna dugotrajna kontinuirana upotreba LKS. LKI se preporučuju kao steroid-sparing agensi.

Prema novim vodičima za lečenje AD, kao što su protokol Rede i saradnika i Wollenberga i saradnika iz 2018. godine, poseban akcenat se stavlja na lečenje osetljivih regija (lice, vrat, pregibi, anogenitalna regija). Prema novim vodičima za lečenje pimekrolimus je prva terapijska linija za osetljive regije. Prema protokolu Rede i saradnika blag do umereno težak AD na osetljivim regijama se kontroliše primenom LKI, pre svega pimekrolimusom dva puta dnevno dok se simptomi ne povuku. U terapiji blagog do umereno teškog AD na drugim regijama primenjuju se LKI (pimekrolimus ili takrolimus) dva puta dnevno dok se simptomi i znaci ne povuku. U nekim slučajevima srednje teškog AD, potrebni su LKS pre primene LKI. Kod teškog AD primenjuju se LKS prema protokolu dok se ne redukuje inflamacija. Kada dođe do kliničkog poboljšanja, LKS se zamenjuje pimekrolimusom za osetljive regije ili pimekrolimusom/takrolimusom za druge regije dok ne dođe do kompletne rezolucije. Terapija održavanja podrazumeva upotrebu LKI na prethodno zahvaćene regije dva do tri puta nedeljno kako bi se izbegao recidiv (Reda 2018).

Pri upotrebi pimekrolimusa potrebno je uzeti u obzir mogućnost nastanka neželjenih efekata, uključujući osećaj peckanja, žarenja i svraba, i o njima informisati pacijenta. Najčešće uočen sporedni efekat je prolazna toplotna senzacija na mestu aplikacije tokom prvih dana primene. Počinje obično pet minuta nakon aplikacije, može trajati do jedan sat, ali se intenzitet i dužina trajanja obično smanjuju do potpunog nestanka tokom jedne nedelje. Kako bi se smanjila mogućnost nastanka ovih simptoma savetuje se da se pimekrolimus čuva na nižim temperaturama (frižider), a ako se simptomi pojave pimekrolimus se može kombinovati sa blagim LKS.

Pimekrolimus ne izaziva atrofiju kože, glaukom, niti kataraktu. Za razliku od kortikosteroida ne deluju na fibroblaste, pa samim tim i nakon dugotrajne primene ne dovode do atrofije kože a pokazalo se i da popravlja atrofiju



office@medscape.rs



medscape.rs

ZNAČAJ PIMEKROLIMUSA U DERMATOLOGIJI

nastalu usled primene LKS (Murrell DF 2007). Kliničke studije su pokazale efikasnost proaktivne terapije lokalnim inhibitorima kalcineurina i do godinu dana. Ako se primenjuju kako je preporučeno, kao i LKS snižavaju vrednost serumskog IgE-a i smanjuju učestalost pojave recidiva AD.

Sistemska apsorpcija leka izuzetno je mala, nije ograničena površini na koju se aplikuje, ne dovodi do "rebound" fenomena. Takođe, ne dovode do poremećaja barijerne funkcije kože i povećane perkutane apsorpcije. Sistemska imunosupresija klinički nije dokazana, postiže se minimalna koncentracija u krvi. Ipak se ne preporučuje lokalna aplikacija inhibitora kalcineurina na erozije upravo zbog mogućnosti sistemske apsorpcije.

Studije tolerancije pokazale su da pimekrolimus ne dovodi do kontaktne senzibilizacije, fototoksičnog ili fotosenzibilizujućeg efekta, niti pokazuje bilo kakvu kumulativnu iritaciju. Ipak, po uputstvu za primenu leka, preporučuje se fotoprotekcija tokom primene pimekrolimus 1% krema.

Randomizovana Petite studija koja je trajala 5 godina i koja je obuhvatila 1205 dece uzrasta od 3 do 12 meseci lečenih pimekrolimusom, pokazala je da pimekrolimus efikasno tretira AD kod odojčadi, sa održivim poboljšanjem tokom dugoročne intermitentne primene, kao i da pokazuje povoljan bezbednosni profil u ovom uzrastu. Pimekrolimus se pokazao podjednako efikasan kao nisko do srednje potentni LKS. Najvažnije, studija nije pružila dokaze o sistemskoj imunosupresiji kod odojčadi (Sigurgeirsson 2015, Luger 2015).

Pomenuto je da pored zvanično odobrene indikacije atopijskog dermatitisa u literaturi postoje podaci o upotrebi i efikasnosti topikalnog pimekrolimusa kod drugih inflamatornih dermatoza.

Zaključno, možemo reći da se pimekrolimus može koristiti za kratkotrajnu, dugoročnu i terapiju održavanja atopijskog dermatitisa kod odraslih i dece. Prva je linija terapije AD-a na osetljivim regijama. Efikasan je kao nisko do srednje potentni lokalni kortikosteridi. Preporučuje se kao steroid-sparing agens da se poštedi upotreba lokalnih kortikosterida. Ne dovodi do atrofije kože ni usled dugotrajne upotrebe. Poželjan je u situacijama kada su kortikosteroidi kontraindikovani, na osetljivim regijama, zonama sa atrofijom usled primene steroida i ukoliko bi bila potrebna dugotrajna kontinuirana upotreba lokalnih kortikosteroida. Posebno je koristan za regije gde je koža već tanka kao što su lice i pregibi. Proaktivna, intermitentna upotreba takođe se preporučuje na područjima gde su recidivi česti.



ZNAČAJ PIMEKROLIMUSA U DERMATOLOGIJI

REFERENCE I DODATNA LITERATURA:

1. Bieber T. Atopic dermatitis. *Ann Dermatol* 2010;22(2):125-37.
2. Spergel JM. Epidemiology of atopic dermatitis and atopic march in children. *Immunol Allergy Clin North Am* 2010;30(3):269-80.
3. Carson CG. Risk factors for developing atopic dermatitis. *Dan Med J* 2013;60(7):B4687.
4. Silverberg JI, Thyssen JP, Paller AS, et al. What's in a name? Atopic dermatitis or atopic eczema, but not eczema alone. *Allergy* 2017;72(12):2026-30.
5. Bieber T, Akdis C, Lauener R, et al. Global Allergy Forum and 3rd Davos Declaration 2015: Atopic dermatitis/Eczema: challenges and opportunities toward precision medicine. *Allergy* 2016;71:588-92.
6. Silverberg JI, Nelson DB, Yosipovitch G. Addressing treatment challenges in atopic dermatitis with novel topical therapies. *J Dermatolog Treat* 2016;27:568-76.
7. Ring J, Alomar A, Bieber T et al. Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) Part I. *JEADV* 2012;26:1045–60.
8. Chen SL, Yan J, Wang FS. Two topical calcineurin inhibitors for the treatment of atopic dermatitis in pediatric patients: a meta-analysis of randomized clinical trials. *J Dermatolog Treat* 2010;21:144-56.
9. Sathishkumar D, Moss C. Topical Therapy in Atopic Dermatitis in Children. *Indian J Dermatol* 2016;61:656-61.
10. Wollenberg A, Sidhu MK, Odeyemi I et al. Economic evaluation of secondary prophylactic treatment with tacrolimus 0.1% ointment in adults with moderate to severe atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2008;159:1322–30.
11. Luger T, Boguniewicz M, Carr W, et al. Pimecrolimus in atopic dermatitis: consensus on safety and the need to allow use in infants. *Pediatr Allergy Immunol* 2015;26(4):306-15.
12. Sigurgeirsson B, Boznanski A, Todd G, et al. Safety and efficacy of pimecrolimus in atopic dermatitis: a 5-year randomized trial. *Pediatrics* 2015;135:597–606.
13. Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, et al. 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):657-82.



office@medscape.rs



medscape.rs

ZNAČAJ PIMEKROLIMUSA U DERMATOLOGIJI

14. Reda AM, Elgendi A, Ebraheem AI, et al. A practical algorithm for topical treatment of atopic dermatitis in the Middle East emphasizing the importance of sensitive skin areas. *J Dermatolog Treat* 2019;30(4):366-73.
15. Popadić S, Gajić Veljić M, Prčić S, et al. National Guidelines for the Treatment of Atopic Dermatitis, *Serbian Journal of Dermatology and Venereology* 2016; 8 (3): 129-153
16. European S1 guidelines on the management of lichen planus: a cooperation of the European Dermatology Forum with the European Academy of Dermatology and Venereology. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020 Jul;34(7):1403-1414.
17. Development of evidence-based consensus on critical issues in the management of patients with vitiligo: A modified Delphi study. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2020 Aug 9. doi: 10.1111/phpp.12598.
18. Association Between Topical Calcineurin Inhibitor Use and Keratinocyte Carcinoma Risk Among Adults With Atopic Dermatitis. *JAMA Dermatol.* 2020 Aug 12;156(10):1-8.
19. Off-label Uses of Topical Pimecrolimus. *J Cutan Med Surg.* 2019 Jul/Aug;23(4):442-448.
20. Topical Treatment of Facial Seborrheic Dermatitis: A Systematic Review. *Am J Clin Dermatol.* 2017 Apr;18(2):193-213.
21. Remitz A, De PO, Mota A, et al. Position statement: topical calcineurin inhibitors in atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2018;32:2074-2082.
22. Fiorillo, L, Marcoux, D, Ramien, M. Contemporary role of topical calcineurin inhibitors: A pediatric dermatology perspective. *J Cutan Med Surg.* 2019;23(4_suppl):11S-18S.



office@medscape.rs



medscape.rs