

Možnosti řešení iatrogenního navození alopecie při léčbě takrolimem



PharmDr.
Katarína Dobručká
Oddělení klinické
farmacie, Nemocnice
Na Homolce, Praha

S problémem alopecie se na nás obrací pacientka po kombinované transplantaci ledviny a pankreatu na chronické imunosupresivní léčbě takrolimem. Dle sdělení ošetřujícího lékaře alopecie u pacientky přispívá k psychické nerovnováze, která ovlivňuje její sociální zařazení a snižuje adherenci k terapii.

Charakteristika pacientky

Žena, 37 let, BMI 20.

Osobní anamnéza: sekundární hypertenze, ICHS, diabetes mellitus 1. typu s pokročilými orgánovými komplikacemi – retinopatií, autonomní neuropatií (gastroparéza) a nefropatií (kombinovaná transplantace pankreatu a ledviny)

Léčiva v anamnéze: takrolimus, sirolimus, kys. acetylsalicylová, metoprolol, amlodipin, furosemid, ramipril, omeprazol, kalcitriol, calcium carbonas, itoprid

Poznámka: V chronické farmakoterapii se kromě takrolimu nachází několik léčiv, u kterých se uvádí vznik alopecie – metoprolol, amlodipin, ramipril a omeprazol.

Alopecia areata

Alopecia areata je stav snížené hustoty vlasů v místech, kde za normálních okolností vlasy jsou. Každý vlasový folikul prodělává růstový cyklus, který je zcela nezávislý na folikulech v okolí. V cyklu se pravidelně střídá anagenní (růstová), katagenní (degenerační) a telogenní (klidová) fáze. Během života každý vlasový folikul projde vlasovým cyklem asi 10–20krát. Trvání růstové fáze vlasu závisí kromě jiného také na typu produkovaného vlasu a oblasti, kde vlas roste. Terminální vlasy křtice mají anagenní fázi 3–7 let, katagenní 2 týdny a telogenní 3 měsíce. Největší množství vlasů, 84%, se nachází v růstové fázi, 1% je ve fázi katagenní a 15% ve fázi telogenní.¹

Volba adekvátní terapie je dána stanovením správné diagnózy, identifikací všech faktorů a odebráním důkladné anamnézy – osobní (onemocnění onkologická, endokrinní), gynekologické a farmakologické. Z léčiv se např. u β -blokátorů, inhibitorů ACE, antikonvulziv, retinoidů, p. o. kontraceptiv s obsahem androgenů nebo vysokou dávkou progesteronu uvádí navození alopecie

v telogenní fázi, protinádorová terapie zase vede k navození alopecie v anagenní fázi vlasového cyklu.²

Objektivně se hodnotí nástup a intenzita obtíží, stupeň prořidnutí vlasů, ohraničení procesu, změny na kůži hlavy. Také možno provést vyšetření trichogramu, histologické vyšetření, laboratorní vyšetření krve, biochemické parametry včetně minerálů či vyšetření hladin hormonů.³

Alopecie jako nežádoucí účinek takrolimu – výsledky klinických studií

V SPC takrolimu se uvádí alopecie jako častý nežádoucí účinek léčby.⁴ Alopecie navozená takrolimem byla porovnávána s léčbou cyklosporinem u pacientů po kombinované transplantaci ledviny a pankreatu v rámci studie provedené v pařížské nemocnici Hôpital Saint-Louis. Do studie bylo zařazeno 58 pacientů (27 žen, 31 mužů) a imunosupresivní protokol obsahoval kortikoidy, kalcineurínový inhibitor – cyklosporin (11 pacientů) nebo takrolimus (40 pacientů) – a inhibitor purinových bází – azathioprim nebo mykofenolát mofetil. Klinicky významná alopecie se rozvinula u 13 pacientů léčených takrolimem a u žádného pacienta léčeného cyklosporinem. Jiné příčiny vzniku alopecie, jako např. virové infekce, poruchy štítné žlázy či nedostatek železa, byly vyloučeny. Léčba topicky podávaným přípravkem s obsahem minoxidilu byla u všech pacientů úspěšná v průběhu několika týdnů, pouze u jednoho pacienta byl nutný převod z léčby takrolimem na cyklosporin, který je spojen naopak se vznikem hirsutismu. U tohoto pacienta došlo poté k remisi alopecie. Jako rizikové faktory vzniku alopecie v této studii se jevíly **ženské pohlaví** (z 13 pacientů s alopecií bylo 11 žen a 2 muži) a **léčba takrolimem** (33% pacientů léčených takrolimem a žádný pacient léčený cyklosporinem). Me-

chanismus vzniku alopecie při léčbě takrolimem nebyl dosud objasněn. Předpokládá se, že alopecia areata je autoimunitní onemocnění spojené s aktivací CD4+ T-lymfocytů, které infiltrují do vlasových folikulů. Je také možné, že určitou roli sehrává také vazokonstrikce vyvolaná takrolimem. V takovém případě se dá vysvětlit účinek vazodilatace minoxidilu, který byl úspěšnou terapií u všech pacientů s alopecií.⁵

Jiná studie poukázala na souvislost vlivu dávky takrolimu na incidenci alopecie. Pacienti s průměrnou plazmatickou koncentrací takrolimu pod 15 $\mu\text{g/l}$ měli nižší riziko pro vznik alopecie než pacienti, u nichž se průměrná koncentrace takrolimu pohybovala nad 15 $\mu\text{g/l}$.⁶

Možnosti farmakoterapie alopecie

Lokální terapie

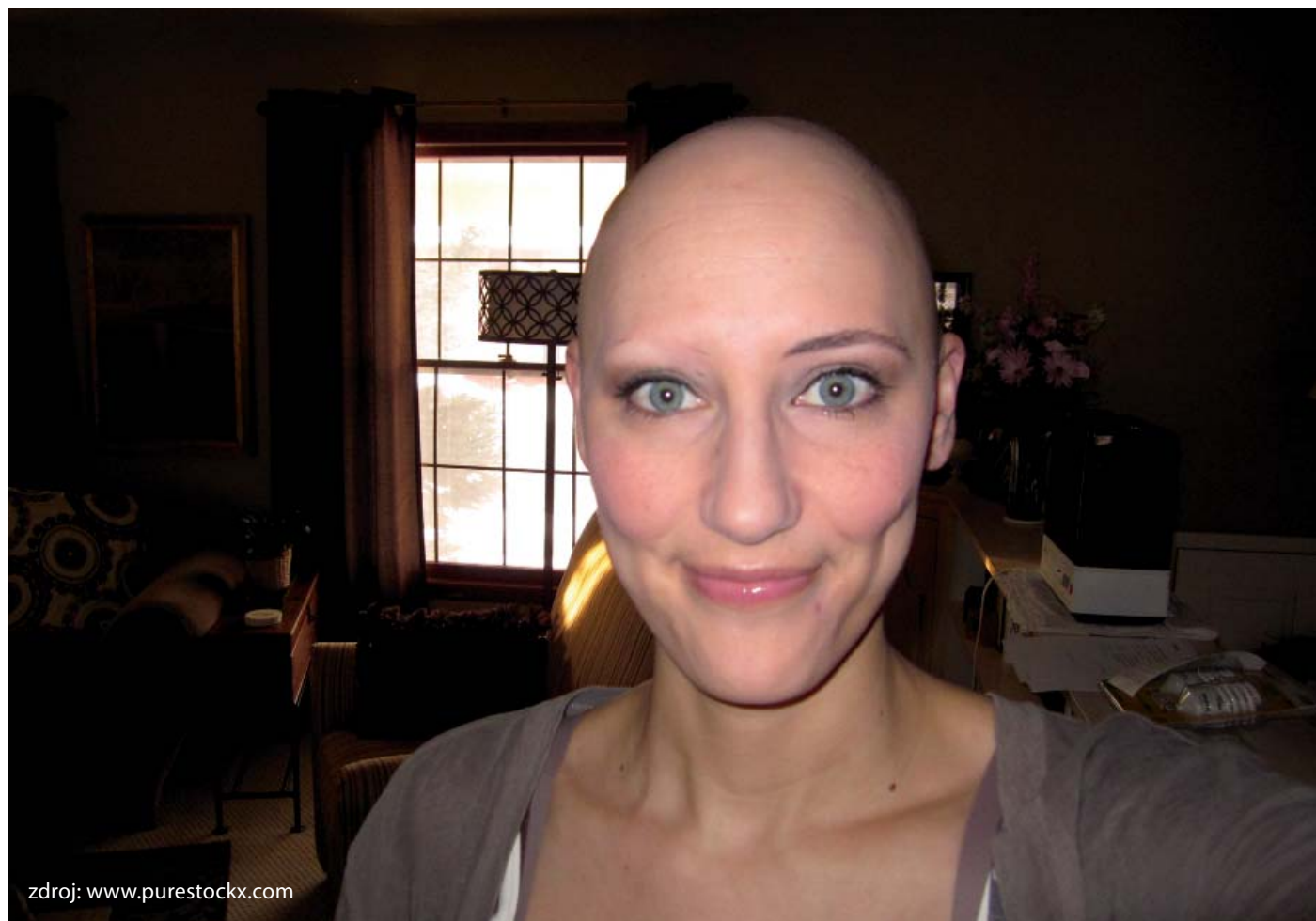
Kortikoidy v kombinaci se salicylátem nebo mentolem (např. Alpicort, Alpicort F)

Imunoterapie

Jedná se o aplikaci látek, které jsou silnými kontaktními alergeny, ale nejsou běžně přítomné v zevním prostředí. Po předešlé senzibilizaci jsou schopny při opětovném nanesení na kůži vyvolat kontaktní alergický ekzém. Rozvojem alergické reakce zprostředkované T-lymfocyty dochází v ošetřovaných plochách ke snížení perifolikulárního lymfocytárního infiltrátu, ke zvýšení exprese IL-10 a ke změně poměru CD4/CD8 lymfocytů z nežádoucího poměru 4 : 1 na 1 : 1. Studie uvádí až 75% úspěšnost.

Difenylcyklopropanon (DPCP)

Jako úvodní senzibilizace se používá 2% roztok DPCP v acetonu. Při pokračovací léčbě (týden po senzibilizaci), když vymizí známky lokálního podráždění, se začíná dávkou s nejnižší koncentrací, 0,001% roztoku DPCP v acetonu, která se po týdnu



zdroj: www.purestockx.com

postupně zvyšuje až do nejvyšší pacientem snášené koncentrace, která vyvolá mírné podráždění. Happle a spol. popisují úspěšnost u 67% pacientů, studie dle van der Steena a spol. zaznamenala 50% úspěšnost.⁷

Ditranol (antralin)

Ditranol se aplikuje jako krém v koncentraci 0,5–1% na kůži hlavy po dobu 20–60 minut, poté se smývá. Největší studie sledující úspěšnost ditranolu v léčbě alopecie byla provedena na 68 pacientech. Jen 25% zodpovědělo dotazník, z nich pouze 18% mělo pozitivní zkušenost, která se dostavila po 23 týdnech léčby.⁷

Fototerapie – PUVA

Používá se kombinace psoralenu, který zesiluje kůži k použitému UVA záření.

Podpůrná terapie

Sem patří vazodilatans minoxidil s uplatněním při telogenním efluviu (např. Regaine, Neocapil).

Látky stimulující VEGF (vaskulární endoteliální růstový faktor)

Tyto látky podporují vaskularizaci dermální papily v anagenní fázi vlasového cyklu (např. Anastim, Chronostim).

Systémová terapie

Hormonální terapie

U mužů jsou vhodná léčiva finasterid, dutasterid – selektivní inhibitory 5-alfa-reduktázy, které inhibují přeměnu testosteronu na dihydrotestosteron ve vlasovém folikulu. U žen je vhodná hormonální antikoncepce s obsahem gestagenu bez androgenního účinku (cyproteron acetát, dienogest).

Imunosupresiva a kortikoidy

Cyklosporin A, který vyvolává hirsutismus, se doporučuje podávat v kombinaci s nízkou dávkou kortikoidů.

Podpůrná terapie

V léčbě telogenního efluvia je možné použít vitamíny skupiny B, biotin (vitamín H), minerály (zinek, křemík, selen) a aminokyseliny obsahující síru (methionin, cystein).

Diskuse a závěr

Podle EBM se jako nejúspěšnější při řešení alopecie jeví přípravky s obsahem kortikoidů či topických senzitivizérů, fototerapie PUVA a minoxidil.

V případě naší pacientky se na rozvoji alopecie mohlo kromě léčby takrolimem uplatnit i ženské pohlaví a další léčiva z chronické

medikace. Jako podpůrná terapie byla doporučena lokální aplikace přípravku s obsahem difenylcyklopropanonu, minoxidilu, či systémová terapie aminokyselinami s obsahem síry, jako např. methionin. Nejvhodnějším postupem k odstranění obtíží by však byl převod pacientky z léčby takrolimem na léčbu cyklosporinem, který způsobuje hirsutismus. Tento postup byl protokolárně možný a po konzultaci s ošetřujícím lékařem byl také použit, což vedlo k vyřešení obtíží.

Literatura:

1. Michalíková H. Léčba alopecie. *Klin Farmakol Farm* 2006;20:211–214.
2. Harrison S, Bergfeld W. Diffuse hair loss: Its triggers and management. *Cleveland Clin J Med* 2009;76:361–367.
3. Michalíková H. Diagnostika a léčba nadměrného vypadávání vlasů. *Med Pro Praxi* 2006;1:33–36.
4. Tricot L, Lebbé C, Pillebout E, et al. Tacrolimus-induced alopecia in female kidney-pancreas transplant recipients. *Transplantation* 2005;80:1546–1549.
5. AISLP verze 04/2012, SPC přípravku Prograf 0,5mg.
6. Fink JC, Flasar M, Harrington J, et al. Alopecia totalis related to tacrolimus use following kidney and pancreas transplantation. *Transplantation* 1998;65:s168.
7. Garg S, Messenger AG. Alopecia areata: Evidence-Based Treatments. *Seminars in Cutaneous medicine and Surgery* 2009;28:15–18.