



Penggunaan Kalsineurin Inhibitor Topikal pada Dermatitis Atopik

Aji Prima Putra¹, Wizar Putri Mellaratna^{2*}

¹Mahasiswa Profesi Dokter, Fakultas Kedokteran Universitas Malikussaleh, Lhokseumawe, 24351, Indonesia

²Departemen Ilmu Penyakit Kulit dan Kelamin, RSU Cut Meutia, Aceh Utara, 24412

*Corresponding Author : wizar.putri@unimal.ac.id

Abstrak

Kalsineurin inhibitor topikal dengan cepat menjadi alternatif populer untuk kortikosteroid topikal dalam mengobati Dermatitis Atopik (DA). Kalsineurin inhibitor topikal, tacrolimus dan pimecrolimus telah disetujui FDA AS untuk pengobatan DA pada pasien yang tidak responsif, tidak toleran, atau tidak cocok untuk terapi kortikosteroid topikal. Disamping besarnya manfaat dan efek samping, belum ada penelitian yang mendukung penggunaan kalsineurin inhibitor sebagai lini pertama pengobatan dermatitis atopik.

Kata Kunci : Penghambat kalsineurin, pengobatan, dermatitis atopik

Abstract

Topical calcineurin inhibitors are fast becoming a popular alternative to topical corticosteroids in treating Atopic Dermatitis (AD). The topical calcineurin inhibitors, tacrolimus and pimecrolimus have been approved by the US FDA for the treatment of AD in patients who are unresponsive, intolerant, or unsuitable for topical corticosteroid therapy. Despite the large benefits and side effects, there are no studies that support the use of calcineurin inhibitors as the first line of atopic dermatitis treatment.

Keywords : Topical calcineurin inhibitor, treatment, atopic dermatitis

Pendahuluan

Dermatitis atopik (DA) adalah kondisi peradangan kulit kronis yang berlangsung lama terkait dengan hiperreaktivitas kulit dan dipicu oleh faktor lingkungan (1). Atribut DA termasuk kulit kering, pruritus, likenifikasi dan sering terjadi abrasi eczematous. Setelah disetujui pada tahun 2000-2001, kalsineurin inhibitor topikal dengan cepat menjadi alternatif populer untuk kortikosteroid topikal. Hal ini disebabkan karena cara kerja TCI lebih selektif daripada kortikosteroid tanpa risiko atrofi kulit atau penyerapan sistemik (2).



Kalsineurin Inhibitor

Sejak pada tahun 2000 dan 2001, *topikal calcineurin inhibitor* (TCIs) tacrolimus dan pimecrolimus telah disetujui FDA AS untuk pengobatan DA pada pasien yang tidak responsif, tidak toleran, atau tidak cocok untuk terapi kortikosteroid topikal. Tacrolimus dan pimecrolimus adalah molekul imunomodulator yang diproduksi secara alami oleh bakteri *Streptomyces*. Kalsineurin inhibitor pada awalnya dikembangkan untuk digunakan sebagai obat immunosupresif pada penerima transplantasi organ untuk mencegah penolakan. Kemudian ditemukan bahwa ketika dioleskan, obat ini dapat menembus kulit yang meradang. Penggunaan kalsineurin inhibitor topikal dirancang untuk menekan sel imun kulit tanpa menginduksi efek samping sistemik, termasuk nefrotoksisitas dan hipertensi (3).

Idealnya, agen topikal untuk pengobatan dermatitis atopik harus menembus stratum korneum dan tetap berada di epidermis dan dermis dalam konsentrasi yang cukup untuk memberikan terapi yang efektif tanpa penyerapan yang signifikan ke dalam aliran darah. Berat molekul (massa) dan lipofilisitas merupakan faktor penting yang menentukan tingkat penetrasi dan penyerapan sediaan topikal. Pada kulit yang sehat, penetrasi epidermis menurun tajam pada berat molekul di atas 500 Da. Kortikosteroid memiliki berat molekul dominan dibawah 500 Da, sedangkan tacrolimus berukuran 822,05 Da dan pimecrolimus 810,48 Da. Hal ini menggambarkan bahwa kalsineurin inhibitor topikal lebih sulit untuk penetrasi epidermis jika dibandingkan dengan kortikosteroid topikal. Namun lesi kulit pasien dengan dermatitis atopik memiliki gangguan pada fungsi sawar yang memungkinkan penetrasi molekul yang lebih besar berukuran lebih dari 800 Da. Kalsineurin inhibitor juga lebih lipofilik daripada kortikosteroid, menghasilkan afinitas yang lebih besar untuk kompartemen kulit dan potensi penyerapan yang lebih rendah ke dalam sirkulasi sistemik (3).

Studi terhadap tacrolimus telah menunjukkan bahwa saat lesi sembuh, kulit membentuk sawar, membatasi penetrasi lebih lanjut. Meskipun molekul hidrokortison jauh lebih kecil ukurannya, penyerapan hidrokortison secara sistemik juga menurun seiring dengan perbaikan klinis. Namun, dalam penelitian dengan preparat kulit manusia, tingkat penetrasi dermal dari kortikosteroid clobetasol propionate dan diflucortolon valerate adalah 70-110 kali lipat lebih tinggi daripada pimecrolimus. Hal ini menunjukkan

bahwa aspek self-limiting pengobatan TCI cenderung lebih besar daripada kortikosteroid (2).

Kalsineurin inhibitor topikal secara khusus menargetkan mekanisme imunologi utama yang mendasari patogenesis dermatitis atopik dan bekerja terutama pada sel T pada kulit yang terkena. Tacrolimus dan pimecrolimus keduanya memblokir aktivasi sel-T dengan mengikat protein pengikat FK-506 sitosol (FKBP)-12 untuk membentuk kompleks yang menghambat aktivitas enzim kalsineurin. Penghambatan kalsineurin mencegah aktivasi NFAT, yang pada gilirannya memblokir transkripsi gen yang mengkode sitokin interleukin (IL) -2, memblokir aktivasi dan proliferasi sel T serta produksi sitokin lebih lanjut. Dengan cara ini, TCI mencegah aktivasi sel-T dan menekan pelepasan sitokin pro-inflamasi. Secara in vitro, tacrolimus memiliki afinitas tiga kali lipat lebih tinggi untuk FKBP-12 daripada pimecrolimus, yang dapat menjelaskan kemanjurannya yang lebih besar secara in vivo (4).

Selain mencegah aktivasi sel-T, studi in vitro menunjukkan bahwa TCI mempengaruhi proses imunologi lain. Tacrolimus menghambat produksi sitokin dari eosinofil, sel mast dan basofil, dan mengurangi kapasitas sel Langerhans untuk mengaktifkan sel T. Pada pasien dengan dermatitis atopik, perbaikan klinis pada lesi yang diobati dengan tacrolimus dikaitkan dengan penurunan jumlah sel epidermal dendritik inflamasi lesi dan penurunan ekspresi reseptor IgE berafinitas tinggi FC epsilon RI pada sel epidermis dendritik inflamasi dan sel Langerhans (5).

Pimecrolimus juga menurunkan produksi sitokin dari sel mast, tetapi tidak mempengaruhi sel Langerhans pada epidermis murine. Sebuah studi baru-baru ini dengan tikus membandingkan efek kortikosteroid dan pimecrolimus pada sel Langerhans. Sementara pengobatan dengan hidrokortison 1% atau clobetasol 0,05% menginduksi apoptosis sel Langerhans dan menghambat pematangan dan kapasitas stimulasi sel Langerhans, aplikasi pimecrolimus 1% tidak menghasilkan efek yang sama (6).

Efektivitas

Satu penelitian acak peneliti yang disponsori oleh produsen tacrolimus mengevaluasi efektivitas komparatif salep tacrolimus 0,1% dengan krim pimecrolimus 1,0% pada pasien dewasa dengan DA ringan hingga sangat berat. Meskipun studi membandingkan penggunaan dua terapi topikal pada pasien DA dengan berbagai tingkat keparahan penyakit, tacrolimus disetujui hanya untuk pasien dengan penyakit sedang

sampai berat dan pimecrolimus disetujui hanya untuk pasien dengan penyakit ringan sampai sedang. Dalam ketiga analisis yang dipublikasikan, tacrolimus ditemukan lebih efektif daripada pimecrolimus, yang diukur dengan peningkatan Area Eksim dan Indeks Keparahan dalam 6 minggu. Hasil yang dipublikasikan mendukung kesimpulan bahwa tacrolimus lebih efektif dan memunculkan respons klinis yang lebih cepat daripada pimecrolimus pada pasien dengan DA sedang hingga sangat parah dan pada populasi campuran pasien DA dengan penyakit ringan hingga sangat parah. Tidak ada kesimpulan yang dapat ditarik mengenai keefektifan komparatif dari kedua agen pada pasien dengan DA ringan atau untuk penggunaan lebih dari 6 minggu (7).

Kalsineurin inhibitor memberikan pilihan pengobatan tanpa risiko atrofi kulit atau penyerapan sistemik yang mengarah ke penekanan aksis hipotalamus-hipofisis-adrenal. Namun, keamanan jangka panjangnya belum dipelajari, dan kemanjurannya tidak lebih baik daripada kortikosteroid topikal dengan potensi setara. Belum ada bukti yang memadai untuk mendukung TCI sebagai terapi lini pertama untuk DA dewasa. Kemanjuran tacrolimus relatif terhadap kortikosteroid topikal potensi rendah untuk DA wajah dan leher mungkin memerlukan pertimbangannya sebagai agen lini pertama untuk DA wajah jika dan ketika studi keamanan jangka panjang mengkonfirmasi tidak ada keganasan terkait pengobatan (8).

Tacrolimus lebih efektif daripada kortikosteroid topikal kelas VI atau VII potensi rendah untuk DA wajah dan leher. Wajah, leher, dan daerah intertriginosa sangat sensitif terhadap atrofi kortikosteroid dan penggunaan jangka panjang kortikosteroid potensi tinggi tidak dianjurkan di daerah ini. Pada badan dan ekstremitas, tacrolimus sama efektifnya dengan kortikosteroid topikal kelas III-V (9).

Tacrolimus dapat digunakan untuk mengobati pasien fobia steroid dan sebagai terapi lini kedua ketika kortikosteroid topikal tidak memberikan pengendalian penyakit yang efektif. Pimecrolimus umumnya tidak sesuai untuk pasien dengan dermatitis atopik berat, tetapi memberikan manfaat klinis dalam pengobatan penyakit ringan atau sedang. Kedua TCI ideal untuk merawat pasien dengan dermatitis atopik yang alergi terhadap kortikosteroid topikal. Prevalensi hipersensitivitas terhadap kortikosteroid topikal tidak pasti, mulai dari 0,2 hingga 5% dalam penelitian yang berbeda, dan ada bukti yang menunjukkan bahwa penyakit kulit kronis seperti dermatitis atopik dapat dikaitkan dengan peningkatan risiko alergi kortikosteroid. Ada beberapa populasi pasien yang tidak

cocok dengan TCI. Ini termasuk pasien dengan penyakit yang sangat parah yang membutuhkan perawatan sistemik atau masuk rumah sakit (4).

Efek Samping

Adverse Event (AE) paling umum yang terkait dengan pengobatan tacrolimus dan pimecrolimus adalah reaksi di tempat aplikasi, seperti kulit terbakar dan pruritus. Peristiwa ini biasanya ringan sampai sedang dalam intensitas dan sementara, terjadi terutama selama beberapa hari pertama terapi. Insiden pembakaran kulit tidak berbeda secara statistik dalam dua penelitian yang secara langsung membandingkan profil keamanan tacrolimus dan pimecrolimus. Dalam dua percobaan terhadap orang dewasa selama 12 minggu, pasien dengan dermatitis atopik berat atau penyakit yang luas (> 75% BSA) pada awal mengalami lebih banyak reaksi seperti melepuh, pruritus, dan eritema daripada pasien dengan penyakit yang kurang parah. Selain itu, peningkatan status penyakit dikaitkan dengan penurunan AE lokal dalam uji coba dengan kedua obat tersebut. Kulit melepuh terkait dengan awal penggunaan TCI mungkin disebabkan oleh pelepasan neuropeptida, karena peningkatan kadar zat neuropeptida P telah diamati dalam cairan lepuh setelah aplikasi tacrolimus (10).

Selain kulit melepuh, pruritus dan eritema pada tempat aplikasi juga dilaporkan oleh setidaknya 10% pasien yang diobati dengan tacrolimus dalam uji klinis. Seperti kulit terbakar, kejadian di lokasi aplikasi ini umumnya ringan hingga sedang dalam tingkat keparahan dan bersifat sementara, biasanya sembuh dalam 1 minggu setelah memulai pengobatan. Keluhan lainnya dilaporkan oleh 10% pasien termasuk kulit kesemutan, folikulitis, jerawat, hiperestesi, dan intoleransi alkohol, yang didefinisikan sebagai kemerahan pada wajah atau iritasi kulit setelah konsumsi alkohol. Hal serupa diamati dengan pengobatan pimecrolimus, seperti iritasi pada tempat aplikasi, pruritus dan eritema, dan infeksi kulit yang diklasifikasikan sebagai folikulitis terjadi pada <10% pasien (6).

Kesimpulan

Andalan terapi topikal adalah kortikosteroid topikal, namun efek samping terkait kortikosteroid membatasi penggunaannya. Topikal calcineurin inhibitor (TCIs) tacrolimus dan pimecrolimus telah disetujui FDA AS untuk pengobatan DA pada pasien yang tidak responsif, tidak toleran, atau tidak cocok untuk terapi kortikosteroid topikal.

Disamping besarnya manfaat dan efek samping, belum ada penelitian yang mendukung penggunaan kalsineurin inhibitor sebagai lini pertama pengobatan dermatitis atopi.

Daftar Pustaka

1. Mandlik DS, Mandlik SK. Atopic dermatitis: new insight into the etiology , pathogenesis , diagnosis and novel treatment strategies. *Immunopharmacol Immunotoxicol* [Internet]. 2021;43(2):105–25. Available from: <https://doi.org/10.1080/08923973.2021.1889583>
2. Carr warner W. Topical Calcineurin Inhibitors for Atopic Dermatitis : Review and Treatment Recommendations. *Pediatr Drugs*. 2013;15:303–10.
3. Umar BU, Rahman S, Dutta S, Islam T, Nusrat N, Farizatul W, et al. Management of Atopic Dermatitis : The Role of Tacrolimus. 2022;14(8).
4. Siegfried EC, Jaworski JC, Kaiser JD, Hebert AA. Systematic review of published trials : long- term safety of topical corticosteroids and topical calcineurin inhibitors in pediatric patients with atopic dermatitis. *BMC Pediatr* [Internet]. 2016;1–15. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12887-016-0607-9>
5. Guenther L, Lynde C, Poulin Y. Off-Label Use of Topical Calcineurin Inhibitors in Dermatologic Disorders. *J Cutan Med Surg*. 2019;23(4_suppl):27S-34S.
6. Alomar A, Bos JD, Giannetti A, Reitamo S, Group W, Atopic ON. The role of topical calcineurin inhibitors in atopic dermatitis : 2004;151:3–27.
7. 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.
8. Luger T, Paul C. Potential new indications of topical calcineurin inhibitors. *Dermatology*. 2007;215 Suppl 1:45–54.
9. Frankel HC, Qureshi AA. Comparative Effectiveness of Topical Calcineurin Inhibitors in Adult Patients with Atopic Dermatitis. 2012;13(2):113–23.
10. El-Batawy MMY, Bosseila MA-W, Mashaly HM, Hafez VSGA. Topical calcineurin inhibitors in atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. *J Dermatol Sci*. 2009 May;54(2):76–87.