

## IL TACROLIMUS E IL PIMECROLIMUS NEL TRATTAMENTO DELLA DERMATITE ATOPICA

EFFICACY AND TOLERABILITY OF TOPICAL PIMECROLIMUS AND TACROLIMUS IN THE TREATMENT OF ATOPIC DERMATITIS: META-ANALYSIS OF RANDOMIZED CONTROLLED TRIALS

ASHCROFT DM, DIMMOCK P, GARSIDE R, STEIN K, WILLIAMS HC  
*British Medical Journal* 2005;330:2016

La dermatite atopica interessa fino al 15% dei bambini e al 3% degli adulti. L'impatto sulla vita, spesso marginale, può essere molto considerevole, sia per il fastidio diurno che per l'aspetto estetico che per la perdita di sonno. La terapia basata sulla protezione, gli emollienti, e specialmente sugli steroidi locali, somministrati con ragionevole (ma non eccessiva) cautela, e la sempre più diffusa accettazione di questa classe di farmaci per uso topico, oltre che i progressi nella scelta delle rispettive molecole, ne hanno molto ridotto, nei decenni, la gravità statistica.

Il tacrolimus è un potente immunosoppressivo, utilizzato specialmente, per via generale, in trapiantologia. È un inibitore della calcineurina che agisce molto a monte rispetto ai corticosteroidi, su fattori di trascrizione che controllano l'attivazione e la moltiplicazione dei T-linfociti. Il pimecrolimus è una sostanza con effetti simili, meno potente e probabilmente più tollerata. L'applicazione per uso topico delle due molecole in dermatologia (tacrolimus unguento 0,03% e 0,1%, *Protopic*, Fujisawa, e pimecrolimus crema 1%, *Elidel*, Novartis), e specificamente sulla dermatite atopica, è stata sperimentata da parecchi anni e ha portato ormai alla loro commercializzazione e all'approvazione all'uso in età pediatrica (non per il tacrolimus 0,1% e solo per età > 2 anni). Il lavoro che recensiamo è, come dice il titolo, una metanalisi sistematica, su 25 ricerche controllate, per un totale di 6897 pazienti (circa per la metà lattanti e bambini), ricerche in cui è stato paragonato l'effetto di uno o dell'altro farmaco, contro placebo e contro steroidi locali.

I risultati della metanalisi sono i seguenti: a) sia il tacrolimus che il pimecrolimus sono risultati più efficaci del placebo; b) il tacrolimus 0,03% è risultato più efficace (a 3 settimane) del cortisonico a bassa potenza (idrocortisone acetato), ma meno del cortisonico a potenza medio-alta (idrocortisone butirato, es. *Locoidon*); c) il tacrolimus 0,1% è risultato efficace (a 3 settimane) come il cortisonico a potenza medio-alta, più di quello a potenza bassa; d) il tacrolimus 0,1%, confrontato a un regime combinato di steroide (media-alta potenza su tronco ed estremità, bassa potenza sul volto e collo), è risultato più efficace (outcomes misurati non a 3 ma a 12 settimane); e) il pimecrolimus è risultato meno efficace degli steroidi a media-alta potenza (e non è stato confrontato con quelli a bassa potenza); f) sia il tacrolimus 0,03 e 0,1% che il pimecrolimus provocano, rispetto allo steroide, maggiore bruciore cutaneo.

In sostanza, queste due molecole danno effetti sintomatici sostanzialmente simili a quelli degli steroidi potenti. Forse si

prestano meglio a un uso più protratto, ma il loro spazio d'azione non è definito con certezza, nemmeno per le forme (rare) resistenti agli steroidi. I loro effetti a distanza non sono sufficientemente conosciuti.

### Nuove raccomandazioni della Food and Drugs Administration (FDA) - 10 marzo 2005

È noto che nella popolazione di trapiantati il tacrolimus a dosi alte per bocca (*Prograf*) aumenta il rischio di linfomi non Hodgkin e di carcinomi cutanei rispetto alla popolazione generale (Jain AB. *Transplantation* 1998;66:1193). Al momento della commercializzazione del tacrolimus e del pimecrolimus per uso topico il profilo di sicurezza a lungo termine era sconosciuto, anche se studi preclinici in modelli animali avevano dimostrato la possibilità di carcinogenesi immunomediata. Da allora è stato istituito un registro per la segnalazione dei casi di neoplasia in pazienti in trattamento con questi preparati topici. A fronte di queste incertezze è significativo apprendere che, dal momento dell'approvazione al commercio in USA (2000 e 2001), le prescrizioni pediatriche di *Protopic* e *Elidel* sono state circa 2 milioni (circa mezzo milione stimate "off-label" in bambini < 2 anni), con una netta maggioranza a favore dell'*Elidel*.

Le recenti preoccupazioni si riferiscono all'aumento del numero delle segnalazioni di malignità nell'uomo in seguito a uso topico (a dicembre 2004 sono stati segnalati 10 casi di neoplasia in pazienti che utilizzavano *Elidel*, 19 casi in pazienti che utilizzavano il *Protopic*, di cui 7 casi totali in bambini), in particolare linfomi e carcinomi cutanei.

Da qui le recenti nuove raccomandazioni della FDA, che esortano i professionisti alla prudenza nell'uso di questi farmaci e in particolare prescriverli: a) solo nelle forme resistenti o intolleranti ad altri trattamenti; b) non in bambini < 2 anni; c) solo per periodi di tempo brevi; d) non in pazienti con deficit immunitari; e) utilizzando la dose minima.

### Commento

*Pochi commenti possono essere aggiunti a questo "Digest". I fatti parlano da soli, e le parole di una metanalisi (e della posizione della FDA) si commentano da sé. La metanalisi, peraltro, racconta ai lettori esattamente quello che abbiamo già raccontato (Lazzerini M, Marchetti F, Longo G. Tacrolimus unguento. *Medico e Bambino* 2004;23(2):102-7): il tacrolimus serve più del placebo; la sua efficacia va però dimostrata in termini di benefici/effetti collaterali e costo verso gli steroidi. Solo nella formulazione più concentrata (0,1%) il tacrolimus è efficace come il cortisonico di media-alta potenza comunemente utilizzato. Rispetto a questo ha maggiori effetti collaterali a breve termine (bruciore), costo e soprattutto incertezza sugli effetti a lungo termine, che ci sembrano assai più limitanti di quelli dei cortisonici topici.*

FDA Alert for Healthcare Professionals

<http://www.fda.gov/cder/drug/InfoSheets/HCP/elidelHCP.htm>

<http://www.fda.gov/cder/drug/InfoSheets/HCP/ProtopicHCP.htm>