

# Tacrolimus unguento

MARZIA LAZZERINI, FEDERICO MARCHETTI, GIORGIO LONGO

Clinica Pediatrica, IRCCS "Burlo Garofolo", Università di Trieste

*Tanto tuonò che piove. Il tacrolimus, un potente macrolide ad attività immunosoppressiva, già largamente usato in trapiantologia, dopo lunga e positiva sperimentazione sulla dermatite atopica è entrato in commercio, con marchio giapponese e col nome di Protopic®. Arricchisce l'armamentario farmaceutico, e va usato con appropriatezza, verosimilmente solo su una piccola fetta di pazienti.*

La dermatite atopica (DA) colpisce il 10-20% dei bambini e l'1-3% degli adulti, e la prevalenza della malattia è descritta in aumento sia nei Paesi sviluppati che nei Paesi a basso tenore di vita<sup>1</sup>. Nella maggior parte dei casi si tratta di forme lievi che non rappresentano un particolare problema per la qualità di vita del bambino e della famiglia. Tuttavia, nei casi gravi e duraturi, la malattia può essere molto disturbante, soprattutto per il prurito associato, che comporta irrequietezza e perdita di sonno. Le lesioni possono inoltre provocare problemi di carattere estetico particolarmente pesanti e sentiti dal bambino più grandicello e adolescente.

In assenza di trattamenti in grado di modificare la storia naturale della malattia, la terapia è essenzialmente mirata a ridurre i segni e i sintomi. A questo proposito una revisione degli studi clinici randomizzati controllati (RCT) sul trattamento della DA ha evidenziato, per la gran parte di questi, molteplici e pesanti limiti metodologici (ad es. diversità dei tempi e modalità di cura, mancanza di misure d'efficacia comparabili) e nella maggior parte dei casi con risultati "guidati" dall'industria farmaceutica e incapaci di fornire risultati concreti su quello che può essere il trattamento migliore<sup>2</sup>. I pochi RCT di buona qualità metodologica sostengono

**TACROLIMUS OINTMENT** (*Medico e Bambino* 2004;23:102-107)

### Key words

Tacrolimus, Atopic dermatitis, Safety, Efficacy

### Summary

*The safety and efficacy of tacrolimus - a macrolide with immunosuppressive properties - were proven in atopic dermatitis in several trials versus placebo and in two trials versus topical steroids. The drug, as a 0.03% ointment, has been now approved for use in children older than two years affected by eczema, while the use of the 0.1% preparation, which has an activity comparable to medium strength steroids, has been restricted to adults. The target of tacrolimus are T lymphocytes and the receptors with high affinity for IgE on the Langerhans cells. Its cost is more than ten times higher than topical steroids and its use should therefore be limited to moderate to severe eczema resistant to conventional treatment with steroids.*

no l'efficacia di alcuni trattamenti, come la luce ultravioletta (UVA) e gli steroidi, mentre non ci sono evidenze sufficienti per nessuna delle altre terapie comunemente utilizzate e consigliate, come ad esempio l'associazione di steroidi e antibiotico, i lavaggi con antisettici, ma nemmeno per utilizzo degli emollienti. Molto carenti infine anche gli studi che hanno valutato l'efficacia delle erbe cinesi<sup>3</sup>.

È così che, in mancanza di novità terapeutiche di rilievo per questa malattia, l'entrata in commercio di una nuova molecola (il tacrolimus unguento: Protopic®, Fujisawa) non può che essere accolta con molto interesse e curiosa attesa. Ma le domande che immediatamente ci facciamo sono: quale è l'effi-

cacia terapeutica del tacrolimus? Quali gli effetti collaterali? Ma specialmente cosa ci può dare in più (e a quale costo) rispetto al cortisonico topico? Qual è la specifica indicazione e collocazione negli schemi terapeutici usuali e ampiamente collaudati?

### CARATTERISTICHE FARMACOLOGICHE

#### Meccanismo d'azione

Il tacrolimus è un macrolide con attività immunosoppressiva, usato da tempo per via sistemica per prevenire il rigetto nei trapianti d'organo. È stato originariamente isolato in Giappone dal brodo di fermentazione di un fungo, lo *Streptomyces tsukubaensis*. Il

meccanismo d'azione del tacrolimus sulla dermatite atopica non è completamente conosciuto. Sembra tuttavia agire soprattutto inibendo l'attivazione dei linfociti T<sup>4</sup>. Legandosi a una proteina intracitoplasmatica specifica (FKBP12), il tacrolimus inibisce le vie di traduzione calcio-dipendenti (vie della calcineurina e della calmodulina), bloccando così la trascrizione e la sintesi di diverse citochine, tra cui l'IL-2<sup>5</sup>. Riduce inoltre il rilascio di mediatori infiammatori da parte di mastociti cutanei, basofili ed eosinofili<sup>4,6</sup>.

Per quanto riguarda la colonizzazione da parte dello *Staphylococcus aureus* (riscontrabile nel 90% delle DA, con un ruolo patogenetico nel contribuire alla severità della malattia), il tacrolimus, come del resto gli steroidi, ha proprietà "pulenti" (diminuzione del 50% delle colonie dopo una settimana). Questa azione non sarebbe mediata da un'attività battericida (che il tacrolimus non possiede), ma probabilmente dal miglioramento delle funzioni di barriera cutanee<sup>7</sup>.

A differenza degli steroidi, il tacrolimus ha però dimostrato in vitro la capacità di inibire la proliferazione dei linfociti T dovuta all'effetto dei superantigeni stafilococcici (enterotossine), meccanismo ritenuto, almeno in parte, responsabile della resistenza agli steroidi<sup>8</sup>.

Il tacrolimus inoltre ha dimostrato la capacità di ridurre l'espressione dei recettori ad alta affinità per le IgE sulle cellule di Langerhans, mentre, al contrario, il betametazone aumenterebbe la loro espressione<sup>9</sup>.

### Farmacocinetica

Il tacrolimus è altamente lipofilo. Le dimensioni della molecola sono sufficientemente piccole per penetrare attraverso le lesioni della pelle, ma una volta ripristinata la sua integrità, la superficie cutanea forma una barriera verso un ulteriore assorbimento del farmaco<sup>10</sup>.

Quando applicato come unguento, l'assorbimento sistemico è minimo: è stato dimostrato che, se anche utilizzato sul 50% della superficie corporea, sia nella formulazione allo 0.03% che allo

0.1%, i livelli plasmatici (inferiori a 1.0 ng/ml) risultano circa 30 volte più bassi rispetto alle dosi immunosoppressive orali<sup>11</sup>. Il farmaco viene metabolizzato a livello epatico attraverso il citocromo P450. L'emivita media, dopo ripetute applicazioni locali, è di 65 ore nei bambini, 75 ore negli adulti, e non c'è stata evidenza di accumulo sistemico in caso di trattamento protratto<sup>11</sup>.

### FORMULAZIONI, PRESCRIVIBILITÀ E COSTO

Il tacrolimus unguento è disponibile nelle formulazioni allo 0.1% e allo 0.03%. Solo la formulazione allo 0.03% è approvata per l'uso nei bambini e soltanto a partire dai due anni di età. L'indicazione d'uso ufficialmente approvata (e riportata sul foglietto illustrativo) è nella "dermatite atopica moderata o grave nei bambini (dai 2 anni di età in poi) che non hanno risposto alle terapie convenzionali". Vengono indicate due applicazioni /die per tre settimane, seguite da un'applicazione al di fino a completa risoluzione delle lesioni. Il tacrolimus è un farmaco in "classe H/RR" (classe ospedaliera con ricetta ripetibile), cioè a carico del SSN soltanto per distribuzione diretta dalla farmacia ospedaliera ("H"), attraverso una prescrizione "interna" (non su ricetta "prescrizione-proposta"). Ma a totale carico del paziente può essere acquistabile anche nelle farmacie aperte al pubblico dietro presentazione di ricetta medica ripetibile.

Il costo del tacrolimus unguento, confezione da 30 g, è di 46 euro per la formulazione allo 0.1% e di 41 euro per la versione "pediatrica" allo 0.03%. In ambiente ospedaliero, o laddove si effettua la distribuzione diretta, le medesime confezioni potranno essere acquistate dall'ente ai seguenti prezzi: unguento 0,03%: 22,36 euro; unguento 0,1%: 25,15 euro.

Il costo del tacrolimus è quindi molto più impegnativo in confronto a quello degli steroidi topici (30 g di idrocortisone butirrato allo 0.1% - Locoidon® - costano 3.25 euro e 30 g di mometasone 0.1% - Elocon® - costano 8 euro).

### EFFICACIA CLINICA

Sono stati valutati, utilizzando il database *PubMed*, gli RCT relativi all'uso del tacrolimus in bambini e adulti con DA. La gran parte degli studi sull'efficacia del tacrolimus sono stati condotti contro placebo (solo veicolo). Una comparazione nei confronti degli steroidi topici (che rappresentano il "gold standard" della terapia della DA) è stata formalizzata solo in due RCT (uno verso idrocortisone acetato, cortisonico topico a bassa potenza e uno verso idrocortisone butirrato, a media potenza).

#### Efficacia verso veicolo (unguento)

L'efficacia del tacrolimus nei confronti del placebo (applicazione del solo unguento che ne fa da veicolo) è stata dimostrata in successivi RCT che nel totale hanno reclutato 615 bambini e 915 adulti. Molti di questi studi sono peraltro di breve durata e su un numero limitato di pazienti<sup>12,13</sup>.

I due RCT che, per disegno di studio e numerosità dei casi, ci sembra opportuno riportare sono stati condotti uno su popolazione pediatrica<sup>14</sup> e uno su soggetti adulti<sup>15</sup>. Il primo con un numero di 351 bambini (età 2-15 anni) ha evidenziato un miglioramento delle lesioni del 90% (basato sulla valutazione globale del medico), nel 35.9% e nel 40.7% dei pazienti con il tacrolimus allo 0.03% e 0.1% rispettivamente, contro il 6.9% con il solo veicolo ( $p < 0.001$ )<sup>14</sup>. La differenza tra le due formulazioni di tacrolimus non è risultata statisticamente significativa. L'altro studio, con uguale disegno, schema di trattamento e durata, è stato condotto su 632 adulti e ha dimostrato risultati simili: riduzione del 90%, nel 27.5% e 36.8% dei pazienti trattati con le due formulazioni di tacrolimus vs il 6.6% del solo veicolo, ma in questo caso con una efficacia significativamente maggiore per la formulazione allo 0.1% ( $p = 0.04$ )<sup>15</sup>.

#### Efficacia verso corticosteroidi topici a bassa potenza

Un RCT di breve durata (3 settimane) ha valutato, su una popolazione di 570 bambini, il tacrolimus in confronto

a un cortisonico debole (idrocortisone acetato)<sup>16</sup>. A tre settimane l'efficacia, misurata con uno score sintomatologico e con la vastità di cute interessata da lesioni, risultava superiore per il tacrolimus allo 0.1% (60.2% di miglioramento), rispetto alla formulazione 0.03% (55.2%;  $p < 0.006$ ) e rispetto allo steroide (36.0%;  $p < 0.001$ ).

Vale la pena sottolineare che l'idrocortisone acetato (cortisonico a bassa potenza) non è il più noto idrocortisone butirrato (Locoidon®) che, al contrario, va considerato steroide topico di media potenza (vedi sotto).

### Efficacia verso corticosteroidi topici a media potenza

Un unico RCT su pazienti adulti, uguale al precedente per disegno, durata, e misure di outcome, ha valutato l'efficacia del tacrolimus in confronto a un cortisonico di media potenza (idrocortisone butirrato)<sup>17</sup>. In questo studio il tacrolimus allo 0.1% induce un miglioramento paragonabile a quello dell'idrocortisone (63.5% vs 63.9%) e maggiore di quello prodotto dal tacrolimus allo 0.03% (53%;  $p = 0.002$ ).

Altri studi, pubblicati in giapponese, avrebbero ulteriormente confermato che il tacrolimus allo 0.1% non è più efficace rispetto ad altri steroidi topici, sempre di media potenza, come ad esempio il betametasone valerato 0.1% (Ecoval®) (citato da referenza 3). Ricordiamo che il betametasone valerato è assimilabile per potenza ad altri steroidi topici di largo impiego quali il mometasone (Elocon®), il metilprednisolone aceponato (Advantan®), il flucicasona propionato (Flixoderm®).

In un unico studio in aperto, non controllato, su pazienti adulti è stata valutata l'efficacia del tacrolimus nella DA del viso, parzialmente responsiva allo steroide topico<sup>18</sup>. L'uso del tacrolimus, iniziato dopo almeno 4 settimane di trattamento con steroide (38 pazienti) o in assenza di trattamento (9 pazienti), ha comportato un miglioramento dell'indice di severità di malattia, con un effetto significativo, ma clinicamente modesto, sul prurito. Il miglioramento nei pazienti non trattati con steroide si evidenzia dopo 4 settimane di terapia.

### Effetti sulla qualità della vita

Non esistono studi che comparino la qualità di vita dei pazienti con DA in terapia con il tacrolimus rispetto a quelli che utilizzano lo steroide. Tre studi della durata di 12 settimane su un totale di 902 pazienti, tra adulti e bambini, hanno potuto misurare un significativo miglioramento nella qualità di vita dopo terapia con tacrolimus rispetto a uno score totale e a items individuali, come prurito, benessere, attività quotidiane e sonno<sup>19</sup>.

### Efficacia nel lungo termine

Due studi non controllati, uno su 255 bambini, l'altro su 316 adulti, hanno valutato l'efficacia del tacrolimus a lungo termine (12 mesi)<sup>20,21</sup>. In entrambi è stata utilizzata la formulazione allo 0.1%, con le due applicazioni al giorno nei momenti di recrudescenza di eczema di gravità media o severa. L'efficacia è clinicamente rilevabile già entro la prima settimana, progredisce fino al terzo mese d'applicazione e poi si mantiene stabile nell'uso prolungato. Complessivamente soltanto il 3.1% dei bambini e il 6% degli adulti hanno interrotto la terapia per inefficacia e circa il 4% per effetti indesiderati (verosimilmente aspecifici e non riferibili al farmaco).

Non c'è evidenza di rebound alla sospensione del farmaco, ma non ci sono nemmeno elementi (né studi clinici) che facciano ipotizzare una più persistente remissione della DA dopo trattamento con tacrolimus rispetto ai cortisonici topici.

### EFFETTI COLLATERALI

Il tacrolimus unguento, contrariamente agli steroidi topici, non sembra produrre atrofia cutanea e il suo uso prolungato è approvato anche in zone dove la cute è naturalmente sottile come il collo, il viso e le palpebre in particolare. Questa evidenza deriva dai risultati di un RCT su 14 adulti affetti da DA e 12 volontari sani<sup>22</sup>. Nello studio sono stati applicati per 7 giorni e su quattro aree di cute addominale sana, il tacrolimus al 0.1% e allo 0.03%, uno steroide di media-elevata potenza (beta-

metasone valerato) e il solo unguento (veicolo); il tutto con bendaggio occlusivo per esasperare l'effetto farmacologico. Lo spessore della cute, misurato successivamente con ultrasonografia ad alta frequenza, non era diminuito nelle sedi d'applicazione del veicolo e del tacrolimus, mentre dove era stato applicato lo steroide è risultato ridotto in una misura del 7.1% e 7.4% in confronto al tacrolimus allo 0.1% e allo 0.03%, rispettivamente, e dell'8.8% in confronto al veicolo. Il tacrolimus non produce atrofia cutanea, probabilmente perché non altera la sintesi del collagene: sono stati misurati nel fluido interstiziale i precursori del collagene (procollagene tipo I e III), che non risultano diminuiti per l'applicazione del tacrolimus, mentre per l'applicazione dello steroide è stata dimostrata una diminuzione rispettivamente dell'83% e del 61% verso placebo<sup>22</sup>.

Infine, in due studi non controllati con l'utilizzo del tacrolimus a lungo termine (1 anno), non viene riportata l'evidenza, valutata però soltanto clinicamente, di atrofia cutanea<sup>20,21</sup>.

Circa il 50% dei pazienti lamenta qualche disturbo in sede di applicazione, soprattutto bruciore, prurito o eritema. Sono di norma disturbi transitori (10 minuti di durata) e non persistenti (si esauriscono dopo 4-5 giorni di applicazione, cioè con la guarigione della cute)<sup>11,22,23</sup>.

Anche con gli steroidi vengono occasionalmente (5-10%) segnalati questi disturbi, ma il bruciore sembra particolarmente tipico di questo farmaco<sup>16,17</sup>. Sono state inoltre segnalate iperestisie e parestesie di dubbia interpretazione patogenetica<sup>11</sup>. È comune la segnalazione di vampate facciali o irritazioni cutanee dopo consumo di bevande alcoliche<sup>11</sup> (problema questo auspicabilmente poco pediatrico).

Il rischio di infezioni cutanee (follicolite, acne, herpes simplex) anche in studi con lungo follow-up non risulta essere maggiore di quello atteso, e non aumenta con la dose cumulativa del farmaco<sup>20,21</sup>.

La rilevanza clinica di una potenziale immunosoppressione locale non è definita nel lunghissimo termine, in quanto i trials e i follow-up finora di-

sponibili non arrivano oltre i quattro anni<sup>24</sup>.

A questo proposito merita ricordare che recentemente la FDA ha congelato la licenza di commercializzazione del pimecrolimus (una molecola molto simile al tacrolimus), sulla base di studi preclinici che hanno evidenziato nel gatto un aumento della fotocarcinogenicità, dei linfomi e degli adenomi tiroidei (citato da referenza 3).

### CONTROINDICAZIONI E PRECAUZIONI D'IMPIEGO

Il tacrolimus topico non è indicato nei bambini con età inferiore ai 2 anni, non essendone stato valutato l'uso in questa fascia d'età<sup>11</sup>.

Non è stato inoltre valutato per la sua sicurezza ed efficacia nel trattamento della DA infetta, né con l'utilizzo contemporaneo ad altri preparati per uso topico. Ne è sconsigliato l'uso con bendaggi occlusivi. Ma quello che più disturba è l'avvertimento di non esporsi alla luce solare durante il periodo di trattamento. Parimenti disturbante, se non altro per la preoccupazione che può generare, il consiglio (previsto nel foglietto illustrativo del farmaco) di evitare l'applicazione dell'unguento 14 giorni prima e 14 giorni dopo la somministrazione delle vaccinazioni ed addirittura 28 giorni nel caso di vaccini vivi attenuati.

Il tacrolimus topico è controindicato in pazienti con ipersensibilità ai macrolidi.

L'uso del tacrolimus in gravidanza non è stato studiato, ma negli animali è noto il potenziale teratogeno dopo somministrazione sistemica, e pertanto il farmaco rimane controindicato. È escreto nel latte e quindi se ne sconsiglia la somministrazione durante l'allattamento. Dovrebbe essere prescritto evitando massive applicazioni in pazienti con insufficienza epatica e in associazione con i farmaci che inibiscono il citocromo P450 (eritromicina, itraconazolo, ketoconazolo, diltiazem) e questo per una, più teorica che reale possibilità di avere un aumento indesiderato fino ai livelli plasmatici farmacologicamente attivi del farmaco<sup>24</sup>.

### CONCLUSIONI E IMPLICAZIONI D'USO

Il tacrolimus unguento è un nuovo farmaco immunosoppressore indicato nelle forme moderate e gravi di DA del bambino e dell'adulto. Come tale è il benvenuto, considerato che negli ultimi 40 anni nessun nuovo farmaco si è reso disponibile per il trattamento della DA.

Nella formulazione allo 0.03% (per uso pediatrico) è efficace come un cortisonico debole. Nella formulazione allo 0.1% (non approvata per pazienti di età inferiore ai 16 anni) è efficace come un cortisonico di media-elevata potenza, che sono più o meno quelli abitualmente utilizzati dal pediatra (per es. Locoidon®).

La risposta terapeutica è più tardiva di quella comunemente osservata con i cortisonici topici.

In confronto ai cortisonici topici il tacrolimus ha però il grande vantaggio di non provocare atrofia cutanea anche per periodi prolungati di trattamento, caratteristica questa particolarmente importante nella terapia delle zone di cute più sensibili a questo effetto negativo (volto, collo e palpebre in particolare). È questo un problema che si pone essenzialmente nei casi di DA più persistenti o cortisone dipendenti dell'adolescente e dell'adulto. Ma anche i cortisonici topici, quando utilizzati con cautela (evitando quelli alogenati ad altissima potenza e i trattamenti ininterrotti e prolungati), non producono di norma alcun danno clinicamente rilevante alla cute<sup>25</sup> e nessuno studio ha ancora valutato il tacrolimus verso l'optimal use dello steroide (brevi, ricorrenti cicli di uno-due giorni, seguiti da terapia emolliente).

L'efficacia del tacrolimus non mostra di diminuire nel tempo (non determina tachifilassi), ma anche questo è un vantaggio da poco perché in primo luogo è raro che questo accada per un uso moderato degli steroidi (come quello usualmente necessario per la cura della DA del bambino) e in secondo luogo perché è comunque un problema facilmente superabile con la semplice rotazione del tipo di steroide

utilizzato. Rimane quindi tutto da definire il ruolo di questa nuova molecola e la sua collocazione nella terapia della DA e della DA del bambino in particolare, considerate l'usuale venialità delle forme cliniche e l'immediata risposta al trattamento con gli steroidi topici che rappresentano l'indiscusso (e collaudato) trattamento di riferimento per questa malattia<sup>3,24</sup>.

A rendere più sottile il possibile ricorso al farmaco contribuisce certamente anche il suo costo relativamente elevato, e non da ultimo anche l'incertezza degli effetti secondari nel lunghissimo termine, dei quali quelli più temuti sono i tumori cutanei. Ma accanto a questi aspetti negativi maggiori (o maggiormente sottolineati anche in letteratura)<sup>3</sup> non sono da sottovalutare, in particolare per l'età pediatrica, alcuni effetti secondari descritti e considerati come "minori". Ci riferiamo, per esempio, al bruciore cutaneo in sede di applicazione, sopportabile dall'adulto e non sempre superabile nel bambino; alla controindicazione d'uso nel caso di lesioni "infette", che nel bambino sono più la regola che l'eccezione; alla raccomandazione a non esporsi ai raggi solari che, oltre ad escludere il soggetto da una delle terapie più efficaci (quali sono gli UVA), porta il bambino e la famiglia a una limitazione di vita probabilmente inaccettabile, almeno per noi italiani.

Rimangono poi alcune perplessità sugli schemi d'uso consigliati, come per esempio l'indicazione delle due somministrazioni giornaliere a fronte di una documentata emivita del farmaco di 65 ore (nei bambini). Ma ancora stupisce l'indicazione di mantenere il trattamento continuativamente per tre settimane (e oltre) quando normalmente il bambino tipo, quello che ogni pediatra è abituato a vedere e trattare, per intenderci il bambino dei primi anni di vita, risponde allo steroide topico in pochissimi giorni, con una remissione completa (anche se transitoria) delle lesioni.

Alla luce di queste considerazioni riteniamo che il tacrolimus, al di là dell'uso non approvato prima dei due anni, non debba essere considerato un so-

stituto del cortisonico topico nel trattamento della DA, in particolare di quelle forme dell'età prescolare che rappresentano la stragrande maggioranza dei casi in età pediatrica. Quelle forme nelle quali il cortisonico topico, usato come si deve, non ci ha mai dato problemi e non ci ha mai tradito e per le quali sentivamo raramente il bisogno di terapie alternative.

L'indicazione al tacrolimus rimane pertanto strettamente quella ufficialmente approvata e riportata dalla stessa casa produttrice: la "dermatite atopica moderata o grave nei bambini (dai 2 anni di età in poi) che non hanno risposto alle terapie convenzionali". Va considerato in altre parole in quelle forme più severe, inveterate e corticore-sistenti, e in particolare quando la necessità dello steroide diventa molto frequente e le sedi interessate sono quelle maggiormente sensibili all'effetto atrofizzante dello steroide (palpebre, volto).

Pur condividendo questa indicazione ufficiale, sorprende non aver trovato in letteratura nessuno studio controllato che confermi l'utilità del tacrolimus in questa condizione; che abbia valutato, in altre parole, la reale efficacia del farmaco in quei pazienti che non hanno risposto, o non rispondono più adeguatamente, allo steroide (i cosiddetti "corticore-sistenti").

L'ultima osservazione che ci sentiamo di dover fare riguarda la concentrazione del farmaco nella formulazione "pediatrica". La maggior parte delle forme di dermatite, inveterate, difficili, "palpebrali", sono infatti essenzialmente a carico del bambino più grande e dell'adolescente, e non ci stupirebbe affatto che il tacrolimus a bassa concentrazione (0.03%) non risulti efficace specie dove il cortisonico ha già fallito. Questo per dire che probabilmente quelle volte in cui sentiremo la necessità di ricorrere al tacrolimus dovremo farlo, anche in età pediatrica, con la formulazione "forte" allo 0.1%, quella non approvata al di sotto dei 16 anni.

Per finire, non possiamo che associarci alle preoccupazioni dell'editorialista del *British Medical Journal*<sup>26</sup> che paventa, con l'entrata in commercio

## MESSAGGI CHIAVE

- Il tacrolimus, un potente macrolide ad azione immunosoppressiva, dopo una lunga sperimentazione che ne ha dimostrato l'efficacia e la tollerabilità nella dermatite atopica, è entrato in commercio, in pomata per bambini, alla concentrazione dello 0.03% (non approvato per i bambini sotto i 2 anni).
- Il suo bersaglio d'azione sono i linfociti T e i recettori ad alta affinità per le IgE sulle cellule di Langerhans.
- È stato largamente sperimentato contro placebo, in due soli studi contro steroidi topici.
- La preparazione allo 0.03% è meno attiva di quella allo 0.1%, riservata agli adulti, che a sua volta ha un'attività vicina a quella di uno steroide di media potenza.
- Costa più di 10 volte rispetto alle preparazioni topiche di corticosteroidi.
- È indicato nella dermatite atopica moderata-grave resistente alle terapie convenzionali. Considerando tra queste, inevitabilmente, i corticosteroidi topici, il suo campo d'azione, specialmente nel bambino, sembra molto limitato.

del farmaco, oltre ad un suo uso acritico, un diffuso (medici e pazienti) aumento della "cortisonofobia" (causa prima, se non esclusiva, del cattivo controllo della DA) e questo in relazione al fatto che il marketing del prodotto non potrà che calcare e mettere in rilievo (giustamente!?) gli effetti negativi del cortisone dai quali il tacrolimus sembra invece essere esente.

Al contrario, l'auspicio è quello di avere al più presto degli RCT (indipendenti dall'industria farmaceutica) che sappiano definire oggettivamente il ruolo del tacrolimus nei casi realmente non responsivi ai trattamenti convenzionali e valutare gli effetti positivi e negativi in confronto agli schemi di trattamento steroideo usualmente adottati e raccomandati. Così come restiamo in attesa di conoscere i margini di efficacia e di sicurezza del prodotto al di sotto dei due anni di età<sup>26</sup>.

## Bibliografia

1. Leung DYM, Bieber T. Atopic Dermatitis. *Lancet* 2003;361:151-60.
2. Hoare C, Li Wan Po A, Williams H. Systematic review of treatments for atopic eczema. *Health Technol Assess* 2000;4:1-191.
3. Williams H. New Treatments for atopic dermatitis. Good news, but when and how to use tacrolimus and pimecrolimus is a muddle. *BMJ* 2002;324:1533-4.
4. Reitamo S. Tacrolimus: a new topical immunomodulatory therapy for atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:445-8.
5. Nghiem P, Pearson G, Langley RG. Tacrolimus and pimecrolimus: from clever prokaryotes to inhibiting calcineurin and treating atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2002;46:228-41.
6. Wollenberg A, Sharma S, von Bubnoff D, Geiger E, Haberstrok J, Bieber T. Topical tacrolimus (FK506) leads to profound phenotypic and functional alterations of epidermal antigen-presenting dendritic cells in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:519-25.
7. Remitz A, Kyllonen H, Granlund H, Reitamo S. Tacrolimus ointment reduces staphylococcal colonization of atopic dermatitis lesions (letter). *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:196.
8. Haunk PJ, Leung DYM. Tacrolimus (FK506): new treatments approach in superantigen-associated disease like atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:391-2.
9. Panhans-Grob A, Novak N, Kraft S, Bieber T. Human epidermal Langerhans cells are targets for the immunosuppressive macrolide tacrolimus (FK506). *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:345-2.
10. Lawrence ID. Tacrolimus (FK506): experience in dermatology. *Dermatol Ther* 1998; 5:74-84.
11. Protopic 0.03%. Riassunto delle caratteristiche del prodotto. Italia, Fujisawa 2003.
12. Bogoniewicz M, et al. A randomized vehicle-controlled trial of tacrolimus ointment for the treatment of atopic dermatitis in children. *J Allergy Clin Immunol* 1998;102:637-44.
13. Ruzicka T, et al. A short-term trial of tacrolimus ointment for atopic dermatitis. *N Engl J Med* 1997;337:816-21.
14. Paller A, et al. A 12-week study of tacrolimus ointment for the treatment of atopic dermatitis in pediatric patients. *J Am Acad Dermatol* 2001;44:S47-57.
15. Hanifin JM, et al. Tacrolimus ointment for the treatment of atopic dermatitis in adult patients: Part I, Efficacy. *J Am Acad Dermatol* 2001;44:S28-38.
16. Reitamo S, et al. Efficacy and safety of tacrolimus ointment compared with that of hydrocortisone acetate ointment in children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:539-46.
17. Reitamo S, et al. Efficacy and safety of tacrolimus ointment compared with that of hydrocortisone butyrate ointment in adult patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Im-*

munol 2002;109:547-55.

18. Kawakami T, et al. Safe and effective treatment of refractory facial lesion in atopic dermatitis using topical tacrolimus following corticosteroid discontinuation. *Dermatology* 2001;203:32-7.

19. Drake L, et al. The impact of tacrolimus ointment on health-related quality of life of adult and pediatrics patients with atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2001;44:S65-72.

20. Kang S, et al. Long term safety and efficacy of tacrolimus ointment for the treatment of atopic dermatitis in children. *J Am Acad Dermatol* 2001;44:S58-64.

21. Reitamo S, et al. Safety and efficacy of 1 year of tacrolimus ointment monotherapy in adult with atopic dermatitis. *Arch Dermatol* 2000;136:999-1006.

22. Reitamo S, et al. Tacrolimus ointment does not effect collagen synthesis: result of a single-center randomized trial. *J Invest Dermatol* 1998;111:396-8.

23. Soter NA, et al. Tacrolimus ointment for the treatment of atopic dermatitis in adult patients: Part II, Safety. *J Am Acad Dermatol* 2001;44:S28-38.

24. Topical tacrolimus - a role in atopic dermatitis? *Drug and Therapeutics Bulletin* 2002;40 (10):73-5.

25. Thomas KS, Armstrong S, Avery A, et al. Randomized controlled trial of a short burst of a potent topical corticosteroid versus prolonged use of a mild preparation for children with mild to moderate atopic eczema. *BMJ* 2002; 324:768-71.

26. Patel RR, Vander Straten MR, Korman NJ. The safety and efficacy of tacrolimus therapy in patients younger than 2 years with atopic dermatitis. *Arch Dermatol* 2003p;139 (9):1184-6.

## CONGRESSO NAZIONALE DEL GRUPPO DI REUMATOLOGIA PEDIATRICA DELLA SIP

Trieste, Centro Congressi Stazione Marittima, 27-29 maggio 2004

### UN BAMBINO TANTI SPECIALISTI: I PROBLEMI DELL'INTERFACCIA

Per questo Congresso sono stati richiesti i crediti formativi (ECM)

#### Giovedì 27 maggio

15.30 Seduta di apertura PRESENTAZIONE DEL CONGRESSO

16.00 LETTURA MAGISTRALE - modera A. Ventura (Trieste)  
Autoimmunità quale espressione di difetto congenito dell'immunità  
L.D. Notarangelo (Brescia)

16.30 LE VASCULITI: QUELLE FACILI E QUELLE DIFFICILI  
modera L. Lepore (Trieste)  
L'esperienza italiana - F. Falcini (Firenze)  
L'esperienza inglese - T. Southwood (Birmingham-UK)

17.30 QUANDO IL PROBLEMA È IL POLMONE modera F. Corona (Milano)  
La bronchiolite obliterante nelle malattie autoimmuni - M. Confalonieri (Trieste)  
L'interessamento polmonare nelle connettiviti infantili - G. Rossi (Genova)

15.20 QUANDO IL PROBLEMA È L'OSTEOPOROSI - modera L. Bianchi (Milano)  
L'osteoporosi in reumatologia infantile - V. Gerloni (Milano)  
L'osteoporosi da cortisone - D. Giuntini (Trieste)

16.00 IL REUMATOLOGO E IL CUORE - modera G. Sinagra (Trieste)  
Quando serve il cardiologo - F. Picchio (Bologna)  
BAV: cosa c'è di nuovo sulla patogenesi? - R. Cimaz (Milano)  
Storia naturale e prognosi del BAV - A. Benettoni (Trieste)

17.15 IL REUMATOLOGO E LA RADIOLOGIA - modera F. Fantini (Milano)  
Le neuroimmagini: TAC e RMN - R. Pozzi (Trieste)  
Il ruolo della medicina nucleare - O. Geatti (Udine)  
DEXA o ultrasuoni nell'osteoporosi? - L. Bianchi (Milano)  
Il ruolo dell'ecografia - P. Guastalla (Trieste)

#### Venerdì 28 maggio

8.30 REUMATOLOGIA PEDIATRICA A CONFRONTO CON IL NEFROLOGO  
modera A. Ventura (Trieste)  
Il rene visto dal reumatologo - A. Martini (Genova)  
La nefropatia lupica - G. Remuzzi (Bergamo)  
Le nefropatie a IgA - R. Coppo (Torino)

9.45 REUMATOLOGIA PEDIATRICA A CONFRONTO CON L'OCULISTA  
modera e commenta F. Zulian (Padova)  
Storia naturale e prognosi dell'iridociclite dell'AIG.  
Il problema visto dall'oculista - E. Zannin (Padova)

10.45 URGENZE IN REUMATOLOGIA PEDIATRICA - modera A. Ravelli (Genova)  
Il LES a esordio iperacuto - L. Lepore (Trieste)  
Neuro LES: malattia o cortisone? - S. De Vita (Udine)  
La sindrome da attivazione macrofagica - E. Cortis (Roma)

11.40 DISCUSSIONE DI 10 POSTER SELEZIONATI - modera P. Picco (Genova)

14.30 LA CONTRACCEZIONE E LA GRAVIDANZA  
IN PAZIENTI CON CONNETTIVITE - modera G. Tonini (Trieste)  
Il problema visto dal ginecologo - F. Scrimin (Trieste)  
Il problema visto dal reumatologo - A. Tincani (Brescia)

#### Sabato 29 maggio

8.30 CUTE E MALATTIE REUMATOLOGICHE - modera A. Martini (Genova)  
Sottolineature e novità del reumatologo: LES, dermatomiosite - A. Ravelli (Genova)  
Sclerodermia sistemica e localizzata - F. Zulian (Padova)  
Sottolineature e novità del dermatologo - P. Fabbri (Firenze)

9.30 QUANDO IL PROBLEMA DIVENTA ENDOCRINOLOGICO  
modera A. Tincani (Brescia)  
Crescita e malattie reumatiche croniche - M. Alessio (Napoli)  
Pubertà e malattia cronica - G. Tonini (Trieste)  
Quando la tiroide fa le bizze - G. Bona (Novara)

10.45 CASI CLINICI INTERESSANTI O NON RISOLTI - modera F. Panizon (Trieste)  
Presentazione di sei casi

11.30 REUMATOLOGIA E GASTROENTEROLOGIA:  
DUE BUONE COMPAGNE - modera F. Falcini (Firenze)  
MICI e artropatie - A. Ventura (Trieste)  
Celiachia e reumatologia: ma è proprio vero? - M. Mäki (Tampere-Finlandia)

12.30 QUANDO È DI SCENA IL CHIRURGO - modera G. Gazzola (Trieste)  
Sinoviectomia? Sì, no, quando?  
La microartrosopia - S. Gregorio (Genova)

13.00 Chiusura del congresso

#### Presidente del Convegno

Loredana Lepore  
Clinica Pediatrica, IRCCS "Burlo Garofolo",  
via dell'Istria 65/1 -34137 Trieste  
tel. 040 3785477 fax 040 3785362

#### Segreteria scientifica

Alberto Tommasini, Laura Travan,  
Marlenka Zerial, Elena Neri  
Clinica Pediatrica,  
IRCCS "Burlo Garofolo", Trieste

#### Segreteria organizzativa

QUICKLINE sas  
via S. Caterina da Siena n. 3 - 34122 Trieste  
tel. 040 363586 fax 040 7606590  
cell. 335 7773507 e-mail: info@quickline.it