

Per una pacifica convivenza di corticosteroidi e tacrolimus.

Bonifazi E.

Unità di Dermatologia Pediatrica, Università degli Studi di Bari, Bari

È insita nel dermatologo la tendenza ad applicare per via percutanea qualsiasi farmaco che si mostri efficace per via sistemica su una malattia dermatologica: così nel 1952, pochi anni dopo la comparsa in terapia del cortisone per via sistemica, Sulzberger e Witten (17) pubblicarono il primo articolo sull'efficacia dell'idrocortisone acetato per applicazione percutanea nella dermatite atopica. Nei 25 anni che seguirono si verificarono due tendenze tra loro contrastanti: da una parte, sulla scia dell'entusiasmo iniziale per gli effetti rivoluzionari della nuova terapia, furono sintetizzate molecole sempre più potenti, attraverso processi di fluorinazione, acetilazione, esterificazione e induzione di doppi legami, dall'altra incominciarono ad essere segnalati gli effetti collaterali della nuova molecola, che in pochi anni furono responsabili di una paura pregiudiziale nei suoi confronti, fino all'attuale corticofobia. Ma, a partire dagli anni '70, l'industria farmaceutica smise di investire nella ricerca di molecole cortisoniche e non ne uscirono di nuove per 20 anni. A partire dagli anni '90, pur persistendo una diffusa corticofobia, escono sul mercato nuove molecole cortisoniche topiche, come il fluticasone (6), il metilprednisolone aceponato e il mometasone furoato (11), che possono essere somministrate 1 volta al giorno, non presentano tachifilassi e hanno un minore assorbimento sistemico. Sulla scia del successo della ciclosporina "per os" nella psoriasi e poi nella dermatite atopica, iniziano contemporaneamente gli studi sugli immunosoppressori inibitori della calcineurina per uso topico, che porteranno all'impiego nella terapia della dermatite atopica di tacrolimus e pimecrolimus.

Immunosoppressori topici

Questa categoria di farmaci, inizialmente impiegata nella terapia dei trapianti, ha mostrato la sua attività in numerose condizioni dermatologiche, anche eterogenee da un punto di vista patogenetico, come psoriasi e dermatite atopica, ma accomunate da una flogosi più o meno intensa. Una volta assodata tale risposta terapeutica, sono venuti i tentativi di applicazione topica. Il primo tentativo di terapia topica con immunosoppressori fu fatto con la ciclosporina e si dimostrò inefficace (4), probabilmente per lo scarso assorbimento percutaneo, legato all'alto peso molecolare. Molto più promettenti si mostrarono gli studi sul pimecrolimus (Elidel®, Novartis) e sul tacrolimus (Protopic®, Fujisawa), due inibitori della calcineurina con più basso peso molecolare e maggiore lipofilia.

Tacrolimus

Il tacrolimus (T) è un macrolide prodotto dallo *Streptomyces tsukabaensis* del peso molecolare di 822,05 Da. Legandosi ad una immunofillina, il T inibisce competitivamente la calcineurina, una proteina che, dopo essersi legata a Ca e calmodulina, permette la defosforilazione ed attivazione del fattore nucleare dei linfociti T attivati. Penetrato nel nucleo, questo fattore stimola la trascrizione del gene che codifica per IL-2; vengono anche bloccati trascrizione e rilascio di IL-3, IL-4, IL-5, IL-13, interferon γ , TNF, GM colony-stimulating factor; è bloccato anche il rilascio di mediatori da mastociti e basofili; è influenzato il numero di cellule den-

dritiche e cellule di Langerhans nella cute atopica; è diminuita la sensibilità dei recettori ad alta affinità per le IgE.

Il T è da tempo usato per via sistemica nei soggetti trapiantati. Il T è attualmente in vendita sotto forma di unguento in due diverse concentrazioni, lo 0,1%, il cui uso è controindicato al di sotto dei 15 anni e lo 0,03%, il cui uso è controindicato al di sotto dei 2 anni. È indicato in

due somministrazioni giornaliere nella terapia della dermatite atopica da moderata a severa, non in associazione a topici corticosteroidi, ma in alternativa agli stessi, in caso di resistenza al trattamento corticosteroidico, cioè in caso di allergia da contatto oppure per ricomparsa della dermatite subito dopo la sospensione del corticosteroide topico. Nella maggior parte degli studi, sia nel bambino (12) che nell'adulto (7),



Fig. 1



Fig. 2



Fig. 3



Fig. 4

Fig. 1, 2, 3, 4: Le indicazioni elettive del tacrolimus sono mancata risposta al cortisone topico (Fig. 1), alternativa al trattamento immunosoppressore sistemico (Fig. 2), lesioni essudanti delle palpebre sopra i 2 anni (Fig. 3) e delle pieghe in periodo peripuberale (Fig. 4).

l'unguento, dopo le prime tre settimane di trattamento, è sospeso, a patto che sia passata almeno una settimana dalla scomparsa delle lesioni.

Efficacia. Il T ha mostrato una notevole efficacia nella terapia della dermatite atopica, sia nell'adulto (7), che nel bambino (12). La sua efficacia nel bambino è stata valutata sia contro il veicolo (12), che contro il più debole dei corticosteroidi topici, l'idrocortisone acetato (14), risultando significativamente più alta in entrambi i casi.

Sicurezza. Il T si è dimostrato sicuro sia nell'adulto che nel bambino nelle condizioni d'uso. Nello studio di Paller et Al. (12) l'incidenza di effetti collaterali non è stata più alta che nel gruppo di controllo con veicolo, se si eccettuano parestesie locali (prurito, bruciore) soprattutto all'inizio del trattamento. Nello studio di Reitamo et Al. (14) l'1,6% dei pazienti che ricevevano l'unguento alla concentrazione dello 0,03% e l'11,3% dei pazienti che ricevevano la concentrazione maggiore allo 0,1% presentava livelli di T nel plasma superiore ad 1 ng/mL e nessuno aveva valori superiori a 5, mentre è noto che nei pazienti trapiantati in trattamento con T per via sistemica effetti collaterali insorgono per concentrazioni plasmatiche superiori ai 20 ng/mL. Un aumentato assorbimento sistemico di T, a livelli sovrapponibili a quelli di soggetti trapiantati in terapia sistemica con T, è stato dimostrato in pazienti affetti da dermatite atopica e sindrome di Netherton (1) e anche in pazienti con grave dermatite atopica trattati inizialmente con grandi quantità -10-20 g al giorno di T (10). Il punto di forza della molecola è l'assenza di inibizione sulla sintesi di collagene (12). Mentre l'efficacia dell'idrocortisone raggiunge dopo una settimana i massimi livelli (14), l'efficacia del T aumenta dopo la prima settimana (14); ma Sugiura (17) vede diminuire l'efficacia del T dopo uso prolungato, a suggerire una sorta di tachifilassi.

Indicazioni elettive del T. Oltre alle forme medio-gravi di dermatite atopica non controllate dagli steroidi topici per rimbalzo immediato (Fig. 1) o allergia da contatto, una indicazione elettiva, anzi l'indicazione più elettiva del T topico, è il suo possibile impiego nelle forme suscettibili di trattamento sistemico con ciclo-

sporina (Fig. 2) o altri immunosoppressori. Inoltre l'assenza di inibizione sulla sintesi del collagene, pone la sua indicazione elettiva nelle forme medio-gravi delle palpebre (Fig. 3) al di sopra dei 2 anni e, in periodo peripuberale, delle pieghe, soprattutto delle ginocchia (Fig. 4).

Precauzioni d'uso. Un accenno va fatto innanzitutto alla formulazione in unguento grasso, che pone non solo dei problemi di "compliance", ma anche può creare dei problemi in caso di lesioni intensamente essudanti, ad esempio della regione inguinale. I limiti di età ne controindicano l'uso nelle frequentissime forme dei primi due anni di vita. Altri limiti vengono dalla natura immunosoppressiva della molecola, che ne controindicano l'uso in gravidanza, allattamento, oltre i 65 anni, nel periodo estivo, in concomitanza con vaccinazioni, anche se Stiehm et Al. (15) hanno dimostrato che l'applicazione di T in bambini affetti da dermatite atopica non diminuisce la produzione di anticorpi contro il vaccino pneumococcico. Non essendo noti nell'uomo gli effetti collaterali di una immunosoppressione prolungata, sia pure a livello cutaneo, è prudente limitare i tempi di applicazione alla presenza di sintomi e non prolungarli almeno una settimana dopo la loro scomparsa, verificando le eventuali differenze di efficacia tra le due modalità di somministrazione.

Corticosteroidi topici

Sono provvisti di attività vasocostrittrice, antinfiammatoria, immunosoppressiva e antimiotica sia sulle cellule dell'epidermide e del derma, che sui leucociti. Il meccanismo di azione dei corticosteroidi non è del tutto chiarito, ma si ritiene che l'ormone si leghi a dei recettori citoplasmatici, penetri così più facilmente nel nucleo, attivando la trascrizione di geni che codificano per lipocortine, interleuchine, linfocine (5).

Efficacia. I corticosteroidi topici rappresentano l'unico trattamento sicuramente efficace nella terapia della dermatite atopica, concetto ribadito da Hoare et Al. (9) nella loro rassegna sistematica dei trattamenti per la dermatite atopica, secondo la medicina basata sull'evidenza.

L'attività dei diversi corticosteroidi topici è molto variabile in rapporto con modifiche strutturali, come abbiamo detto, e viene valutata con test di vasocostrizione o testando il loro potere atrofizzante sulla cute: l'attività viene quindi determinata testando un effetto collaterale, a dimostrazione della inscindibilità di efficacia ed effetti collaterali. L'attività dei corticosteroidi topici viene classificata in 4 o più classi, andando da quelli meno potenti, come l'idrocortisone acetato, a quelli più potenti, come il clobetasolo propionato. Bisogna tener presente che molecole simili possono avere potenza diversa: così l'idrocortisone butirato o valerato sono più potenti dell'idrocortisone acetato.

L'efficacia del corticosteroide dipende anche dal suo assorbimento nell'epidermide: in genere quanto più grasso è il veicolo, maggiore è la penetrazione del corticosteroide all'interno dell'epidermide. Dipende inoltre da numerosi altri fattori, come il tipo di medicazione -occlusione e idratazione della cute aumentano assorbimento ed efficacia-, la presenza di una soluzione di continuo della cute, sedi particolari come le pieghe, dove c'è un'occlusione naturale.

L'efficacia dei corticosteroidi topici è massima alle prime applicazioni e non aumenta ulteriormente con il passare del tempo (14). Succede anzi che, mentre le prime applicazioni del corticosteroide topico mostrino un effetto antinfiammatorio in minuti o ore, lo stesso steroide, riapplicato in caso di recidiva, non raggiunga la stessa efficacia antinfiammatoria o impieghi molto più tempo per raggiungerla: in una malattia cronico-recidivante come l'eczema, questo fenomeno si accompagna ad un progressivo allungamento dei tempi di applicazione e accorciamento degli intervalli liberi da malattia e da terapia. Questo processo, che prende il nome di tachifilassi, può essere evitato con una somministrazione intermittente del topico corticosteroideo (3).

Sicurezza. Il cortisone topico è una medicina eroica, da prescrivere e usare in maniera consapevole. In queste condizioni d'uso è una medicina sicura (2, 6, 8, 19). Come tutte le medicine eroiche non è privo di effetti collaterali: gli effetti collaterali dei corticosteroidi topici sono numerosi e vanno ricordati (vedi Tabella 1),

Tabella 1:

Effetti collaterali degli steroidi topici nel bambino

Locali: sbiancamento, assottigliamento della cute, vasodilatazione persistente, effetto di rimbalzo, striae distensae, granuloma gluteale infantum, possibile favoreggiamento di infezioni e mutamento delle loro manifestazioni cliniche, allergia da contatto.

Sistemici: sindrome di Cushing, inibizione asse ipofisurrene, inibizione della crescita, problemi vaccinali.

tenendo presente che, se oggi l'imperante corticofobia li rende del tutto improbabili, in futuro potrebbero ripresentarsi se e quando la corticofobia cesserà. Si distinguono in locali e sistemici, questi ultimi comparando in caso di elevato assorbimento sistemico. Tra gli effetti locali più comuni ricordiamo lo sbiancamento delle lesioni subito dopo l'applicazione topica del corticosteroide, legato alla sua attività vasocostrittiva, l'ipertricosi, legata ad un temporaneo e reversibile ispessimento del fusto del pelo e le irreversibili strie diselastiche che si verificano soprattutto in periodo peripuberale alle pieghe delle ginocchia, per applicazione topica prolungata di steroidi potenti.

Gli effetti collaterali hanno fatto seguito in passato ad una scarsa conoscenza della molecola e della fisiologia della cute infantile da parte di chi prescriveva o più frequentemente ad un cattivo rapporto medico/paziente, facile a verificarsi in una malattia cronica, con conseguente auto-prescrizione e moltiplicazione nel tempo di errori terapeutici ed effetti collaterali non riconosciuti precocemente: possono essere facilmente evitati con una somministrazione consapevole dei topici corticosteroidei e con una spiegazione puntigliosa al paziente. Una corretta prescrizione del topico cortisonico non provoca assottigliamento della cute (19). Non bisogna comunque ignorare che alcuni effetti collaterali del cortisone topico, anche eclatanti come il granuloma gluteale infantum, sono stati scoperti circa 20 anni dopo la sua immissione in commercio (18).

Indicazioni all'uso dei topici corticosteroidei. Il principio ispiratore della terapia cortisonica topica è la soppressione degli "spikes" flogistici. Come l'antifebbrile è indicato quando la febbre supera determinati livelli, così il cortiso-

ne topico è indicato quando la flogosi è talmente violenta da provocare la soluzione di continuo della cute e l'essudazione, soprattutto quando questa interessa una zona limitata di cute.

Se ci sono lesioni essudanti localizzate a meno del 10% dell'ambito cutaneo, il cortisone topico è il trattamento di scelta. Bisogna solo imparare ad usarlo e in questo caso dà soddisfazioni pari al cortisone per via sistemica senza averne gli effetti collaterali, soddisfazioni di gran lunga superiori a qualsiasi altro farmaco e soprattutto immediati. Il cortisone topico sopprime l'essudazione, restituendo integrità alla pelle, diminuisce il pericolo di infezione più degli antibiotici sistemici e topici, ha un effetto antipruriginoso superiore a quello degli antistaminici, rende la pelle esteticamente accettabile. Un'altra indicazione elettiva del cortisone topico sono le lesioni localizzate infiltrate e lichenificate, anche in occlusione. Tutti gli effetti positivi del cortisone topico sono transitori perché il cortisone è una terapia sintomatica; per questo motivo non bisogna continuare ad usarlo quando i sintomi regrediscono.

Precauzioni d'uso. Il cortisone topico non deve essere usato su superfici cutanee superiori al 20%, soprattutto nel bambino, in cui la superficie cutanea è proporzionalmente più ampia rispetto al peso. Un'altra controindicazione pressoché assoluta è la regione del pannolino, fin quando questo viene adoperato.

Controindicazioni relative ai tempi di applicazione e alla potenza degli steroidi usati riguardano altre sedi come le palpebre, che hanno una cute molto sottile e, in epoca peripuberale, le pieghe, dove più facilmente si verificano striae distensae. Per quanto riguarda la potenza del cortisonico topico, è stato dimostrato in uno studio di 18 settimane che la somministrazione intermittente di un cortisonico topico potente come il betametasone valerato, ad esempio per 3 giorni alla settimana, ha la stessa efficacia della somministrazione protratta, ad esempio per 7 giorni, dell'idrocortisone (19).

Per prescrivere una crema cortisonica, bisogna innanzitutto superare la ritrosia pregiudiziale della madre conseguente alla corticofobia, insistendo sul fatto che si tratta di una molecola "naturale" e che non è stata mai sospesa dal

commercio. Bisogna poi spiegare alla madre, che il cortisone topico non guarisce, perché è soltanto un sintomatico dell'infiammazione, ma, in assenza di una terapia causale, è quanto di meglio possa aiutare il suo bambino a convivere temporaneamente con la dermatite in attesa della sua guarigione spontanea. A questo punto bisogna spiegare alla madre dove (lesioni essudanti localizzate), quando (1 volta al giorno, quando si spoglia il bambino per altri motivi), quanto (1 centimetro di crema per un'area di 10 centimetri quadrati), come (applicare la crema al centro della lesione e massaggiare per alcuni secondi fino al suo completo assorbimento), per quanto tempo (fin quando cessa l'essudazione) bisogna applicare la crema cortisonica.

Conclusioni

Pur grati all'industria farmaceutica che ha investito somme enormi nella sperimentazione del T e del P, facendoci anche conoscere meglio i meccanismi patogenetici della dermatite atopica, riteniamo che i nuovi farmaci immunosoppressori non debbano demonizzare gli effetti collaterali della terapia cortisonica topica, con conseguente peggioramento della corticofobia attualmente imperante. Riteniamo invece che essi debbano armonizzarsi con la terapia cortisonica topica, affiancandola o, meglio, ad essa sostituendosi, nelle indicazioni elettive, che abbiamo sottolineato nel testo. Riteniamo anche che i costi dei nuovi farmaci debbano essere ridotti per impedire una lievitazione dei costi della sanità pubblica o per evitare che essi rimangano farmaci solo per le classi e società più ricche. Memori del fatto che gli effetti collaterali del cortisone topico sono stati descritti anche a 20 anni dalla sua introduzione sul mercato, riteniamo infine che almeno inizialmente non si sottovalutino i rischi a lungo termine di una immunosoppressione cutanea prolungata.

Corrispondenza a:

Prof. Ernesto Bonifazi
Unità di Dermatologia Pediatrica
Università di Bari - Policlinico
Piazza G. Cesare, 11 - 70124 Bari

Bibliografia

- 1) Allen A., Siegfried E., Silverman R., et Al. – Significant absorption of topical tacrolimus in 3 patients with Netherton syndrome. *Arch. Dermatol.* 137, 747-50, 2001.
- 2) Atherton D.J. – Topical corticosteroids in atopic dermatitis. Recent research reassures that they are safe and effective in the medium term. *B.M.J.* 327, 942-3, 2003.
- 3) Clement M., Phillips S.H., Du Vivier A. – Is steroid tachyphylaxis preventable? *Clin. Exp. Dermatol.* 10, 22-9, 1985.
- 4) De Prost Y., Bodemer C., Teillac D. – Randomised double-blind placebo-controlled trial of local cyclosporin in atopic dermatitis. *Acta Dermatol. Venereol. (Stockh.) suppl.* 144, 136-8, 1989.
- 5) Evans R.M. – The steroid and thyroid hormone receptor superfamily. *Science* 240, 889-95, 1988.
- 6) Friedlander S.F., Hebert A.A., Allen D.B. – Fluticasone Pediatrics Safety Study Group. Safety of fluticasone propionate cream 0.05% for the treatment of severe and extensive atopic dermatitis in children as young as 3 months. *J. Am. Acad. Dermatol.* 46, 387-93, 2002.
- 7) Hanifin J.M., Ling M.R., Langley R., Breneman D., Rafal E., and the Tacrolimus Ointment Study Group – Tacrolimus ointment for the treatment of atopic dermatitis in adult patients: Part I, Efficacy. *J. Am. Acad. Dermatol.* 44, S28-38, 2001.
- 8) Hanifin J., Gupta A.K., Rajagopalan R. - Intermittent dosing of fluticasone propionate cream for reducing the risk of relapse in atopic dermatitis patients. *Br. J. Dermatol.* 147, 528-37, 2002.
- 9) Hoare C., Li Wan Po A., Williams H. - Systematic review of treatments for atopic eczema. *Health Technology Assessment* 4, cap. 4, 28-9, 2000.
- 10) Kawashima M., Nakagawa H., Ohtsuki M., et Al. – Tacrolimus concentrations in blood during topical treatment of atopic dermatitis. *Lancet* 348, 1240-1, 1996.
- 11) Lebwohl M. - A comparison of once-daily application of mometasone furoate 0.1% cream compared with twice-daily hydrocortisone valerate 0.2% cream in pediatric atopic dermatitis patients who failed to respond by hydrocortisone: mometasone furoate study group. *Int. J. Dermatol.* 38, 604-6, 1999.
- 12) Paller A., Eichenfield L.F., Leung D.Y.M., Stewart D., Appell M., and the Tacrolimus Ointment Study Group - A 12-week study of tacrolimus ointment for the treatment of atopic dermatitis in pediatric patients. *J. Am. Acad. Dermatol.* 44, S47-57, 2001.
- 13) Reitamo S., Rissanen J., Remitz A., Granlund H., et Al. – Tacrolimus ointment does not affect collagen synthesis: results of a single-center randomized trial. *J. Invest. Dermatol.* 111, 396-8, 1998.
- 14) Reitamo S., Van Leent E.J.M., Ho V., Harper J., et Al. – Efficacy and safety of tacrolimus ointment compared with that of hydrocortisone acetate ointment in children with atopic dermatitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 109, 539-46, 2002.
- 15) Stiehm E.R., Roberts R.L., Kaplan M.S., Corren J., Rico M.J., Parker J.C. – The effect of tacrolimus ointment on the immune system of children aged 2-12. Poster AAD, San Francisco, 2003.
- 16) Sugiura H. – Long term efficacy of tacrolimus ointment for recalcitrant facial erythema resistant to topical corticosteroids in adult patients with atopic dermatitis. *Arch. Dermatol.* 136, 1062-3, 2000.
- 17) Sulzberger M.B., Witten V.H. – The effect of topically applied compound F in selected dermatoses. *J. Invest. Dermatol.* 19, 101-2, 1952.
- 18) Tappeiner J., Pflieger L.- Granuloma gluteale infantum. *Der Hautarzt* 22, 383-8, 1971.
- 19) Thomas K.S., Armstrong S., Avery A., Li Wan Po A., et Al. – Randomised controlled trial of short bursts of a potent topical corticosteroid versus prolonged use of a mild preparation for children with mild to moderate atopic eczema. *B.M.J.* 324, 1-7, 2002.