

# *Il Pediatra tra famiglia, protocolli e linee guida*

## **Dermatite atopica: i farmaci per la terapia topica**

*Francesco Paravati*

**UOC Pediatria - Crotone**



**9 - 16 SETTEMBRE 2006**

**CENTRO CONGRESSI VILLAGGIO VATTUR  
BAIA DI CONTE ❁❁❁❁ ALGHERO**



# DERMATITE ATOPICA

*Controllo delle  
infezioni (1)*



- ✿ **Pazienti con DA hanno una maggiore tendenza a sviluppare infezioni cutanee batteriche (stafilococco aureus), fungine e virali.**
- ✿ **IL tampone cutaneo esprimendo un risultato qualitativo deve considerarsi superfluo ai fini del trattamento**
- ✿ ***Per infezioni cutanee localizzate è possibile utilizzare soluzioni, sostanze antisettiche, topici antibiotici (mupirocina e acido fusidico)***



## DERMATITE ATOPICA

*Controllo delle  
infezioni (2)*



- ✿ La terapia antibiotica topica va utilizzata con cautela per la possibilità di selezionare ceppi resistenti a seguito di ripetuti trattamenti  
(di questo si deve tenere conto quando si utilizzano associazioni antibiotico-steroidi anziché solo steroidi)
- ✿ Per infezioni cutanee estese, invece, vanno utilizzati antibiotici sistemici (**macrolidi, penicilline semisintetiche**)



✿ **Pazienti con DA hanno una maggiore facilità alla disseminazione di infezioni cutanee virali da herpes virus o da virus vaccinali.**

✿ **In tali pazienti è controindicata la vaccinazione anti-varicella, a meno che non vi sia un imminente pericolo di esposizione al virus.**

# **DERMATITE ATOPICA**

*infezione micotica*

**Negli adolescenti, in presenza di un peggioramento delle lesioni nelle regioni seborroiche (cuoio capelluto, viso e collo) per la presenza di malassezia furfur possono essere utilizzate creme antimicotiche (chetoconazolo 1%)**

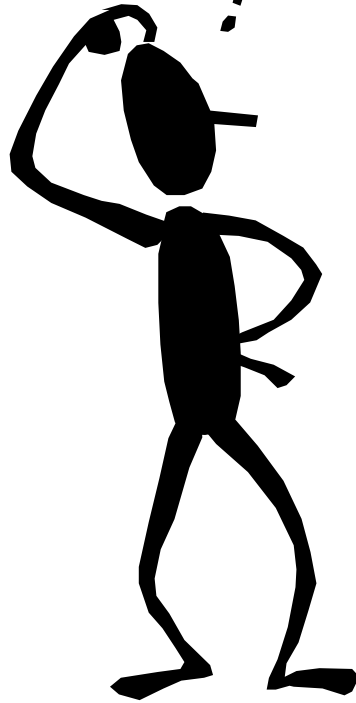
**Quanto?**

**Quali?**

**steroidi ?**

**Dove?**

**Come?**



# DERMATITE ATOPICA

## - *Steroidi topici* -

- ✿ *Negli ultimi 40 anni sono stati considerati la terapia elettiva, assieme agli emollienti cutanei, per il trattamento topico della dermatite atopica.*
- ✿ *Relativamente alla loro potenza attualmente i CST sono raggruppati in 4 o più classi:*

# DERMATITE ATOPICA

- *Steroidi topici molto potenti (molto attivi-gr.4)-*

*Clobetasolo  
propionato 0,05%*

**Clobesol**

*Diflucortolone  
valerato 0,3%*

**Nerisona forte  
Temetex forte**



# DERMATITE ATOPICA

## *-Steroidi topici potenti (attivi-gr 3)-*

*Alcinonide 0,1%*

*Beclometasone dipropionato 0,025%*

*Betametasone benzoato 0,025-0,1%*

*Betametasone dipropionato 0,05%*

*Betametasone valerato 0,1%*

*Budesonide 0,025%*

*Desossimetasone 0,25%*

*Diflorasone diacetato 0,05%*

*Diflucortolone valerato 0,1%*

*Fluocinolone acetonide 0,025%*

*Fluocinonide 0,05%*

*Fluorocortolone 0,5%*

*Fluticasone propionato*

*Mometasone furoato 0,1%*

*Metilprednisolone aceponato 0,1%*

**Halcliderm**

**Menaderm simplex**

**Beben 0,025-0,1%**

**Diprosone**

**Celestoderm-V, Ecoval 70**

**Bidien, Preferid**

**Flubason**

**Dermaflor**

**Nerisona, Temetex**

**Localyn**

**Flu 21, Topsylin**

**Ultralan**

**Flixoderm**

**Altosone, Elocon**

**Advantan, Avancort**

# DERMATITE ATOPICA

*- Steroidi topici moderatamente potenti (gr.2)-*

*Alclometasone dipropionato 0,1%*

*Betametasona valerato 0,05%*

*Clobetasone butirrato 0,05%*

*Desametasone 0,1%*

*Desonide 0,05%*

*Flumetasone pivalato 0,02%*

*Fluocortin 0,75%*

*Idrocortisone butirrato 0,1%*

*Triamcinolone acetonide 0,1%*

**Legederm**

**Celestoderm-V mite,  
Ecoval scalp fluid**

**Eumovate**

**Dermadex**

**Reticus, Sterades**

**Locorten**

**Vaspit**

**Locoidon**

**Ledecort A/10**

# DERMATITE ATOPICA

*- Steroidi topici leggeri (deboli-gr.1)-*

*Idrocortisone  
acetato 0,5%*

**Cortaid  
Dermocortal  
Sintotrat**



**Palmo delle mani e pianta  
del piede**

**CST potenti**



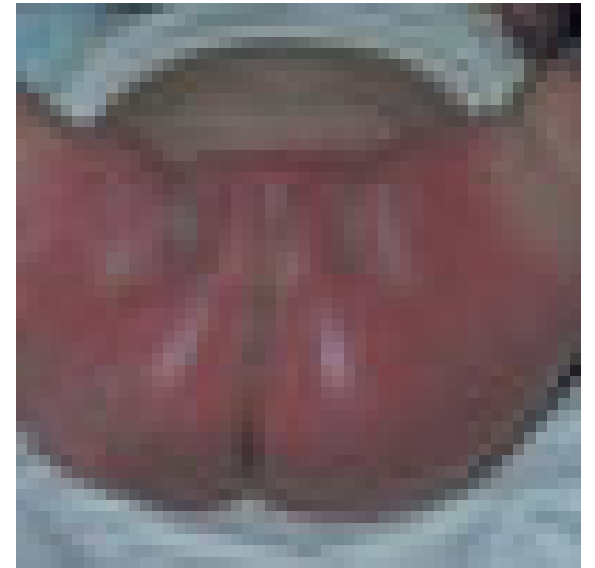


**Inguine, ascelle ed area del retto**

**CST moderatamente potenti**



Palpebre, collo, area del pannolino  
**CST deboli**



# Finger Topic Unit

## HERE'S HOW IT WORKS:

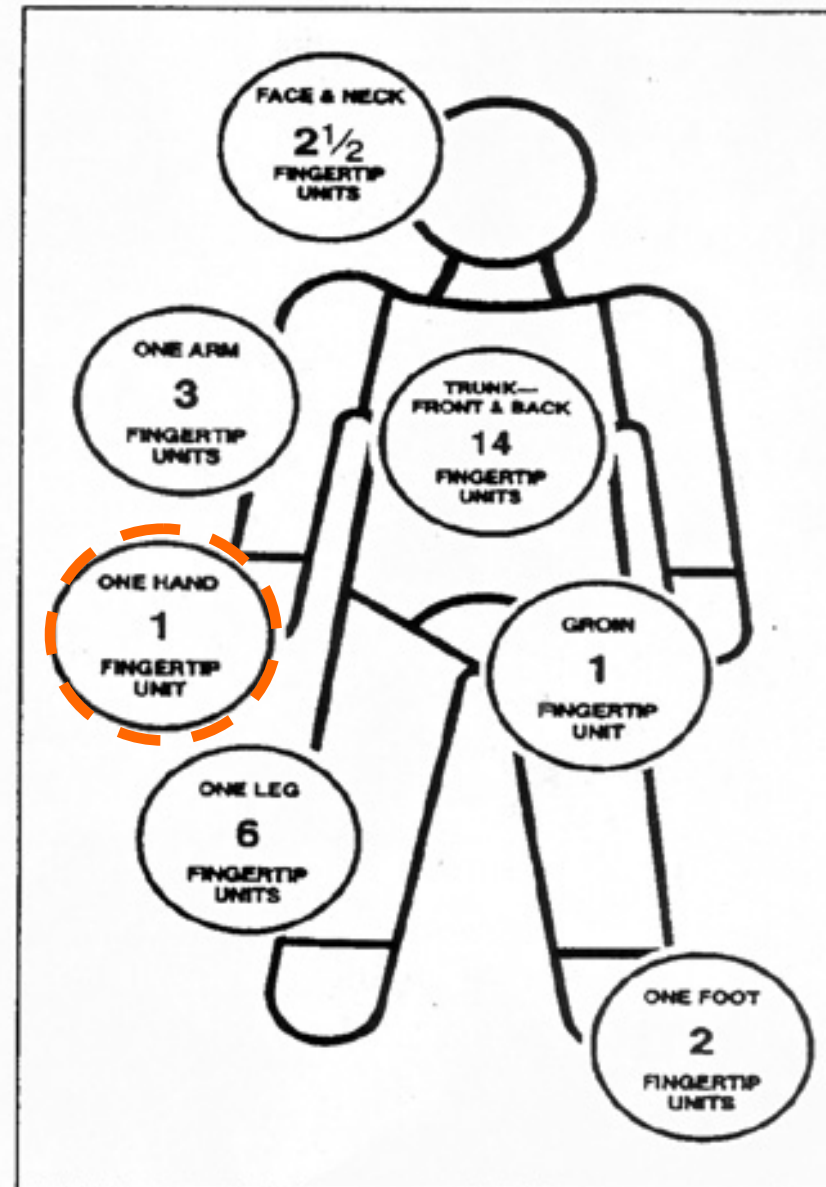
1. Open the tube of medication.
2. Extend your index finger facing up.
3. Squeeze out a line of medication from the tip of your finger to the first skin crease. This is one Fingertip Unit (see below).



= 1/2 grammo

4. Apply the medication to the affected area.

*The figure on the right shows the number of FTUs required for different areas of the body.*



# DERMATITE ATOPICA

## *-Steroidi topici-*

*Thestrup-Pedersen K-JEADV 2002;16:1-9*

*Quantità (gr) CST/settimana raccomandati in base all'età*

<b>Età</b>	<b>Grammi*</b>
3 mesi	28
6 mesi	33
12 mesi	42
2 aa	47
3 aa	56
5 aa	70
7 aa	86
10-12 aa	100

*non usare piu' di 50 gr/sett di steroidi ad alta potenza*



# DERMATITE ATOPICA

## *-Steroidi topici modalità di applicazione-*

- ✦ Andrebbero applicati due volte il primo giorno, per poi passare alla monoapplicazione in modo **"intermittente"** (stop and go) per ridurre il rischio di tachifilassi e di effetti collaterali.
- ✦ In bambini con DA lieve o moderata l'impiego di **"short burst"** (3 gg.) di CST ad alta potenza è efficace e sicuro quanto l'uso prolungato (7 gg.) di CST meno potenti.

# STEROIDI TOPICI

## *Effetti collaterali*

- ☀ Atrofia cutanea
- ☀ Strie distensae
- ☀ Teleangiectasie
- ☀ Pigmentazioni Anomale

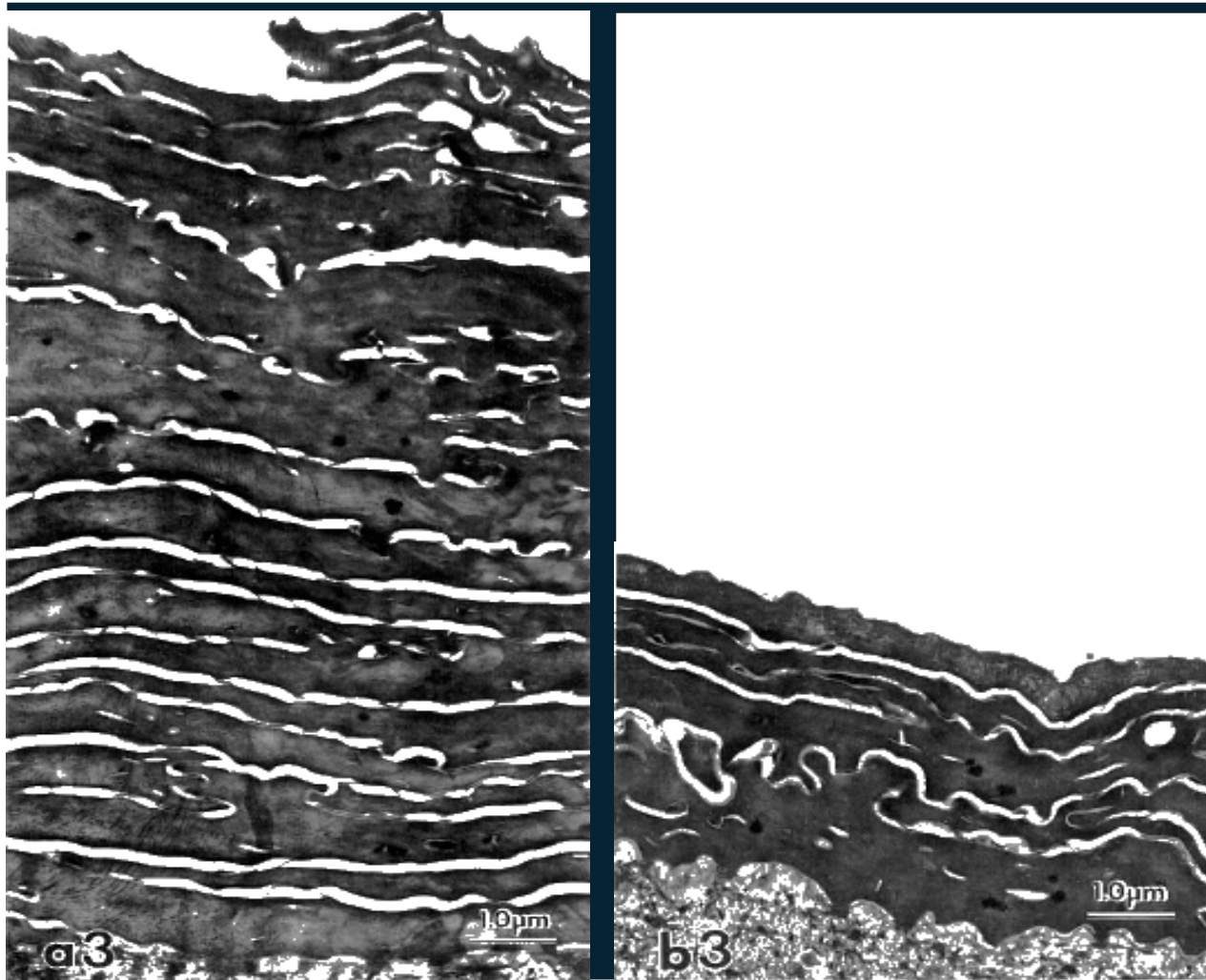
- ☀ Dermatite periorale
- ☀ Acne
- ☀ Sensibilizzazione per contatto

### ALTRI

- ☀ Tachifilassi
- ☀ Rebound
- ☀ Effetti sistemici (ritardo di crescita, soppressione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene)

# Marcato assottigliamento dello strato corneo conseguente all'applicazione di corticosteroidi topici

Sheu HM *et al. Br J Dermatol* 1997;136:884-90



**Controllo**

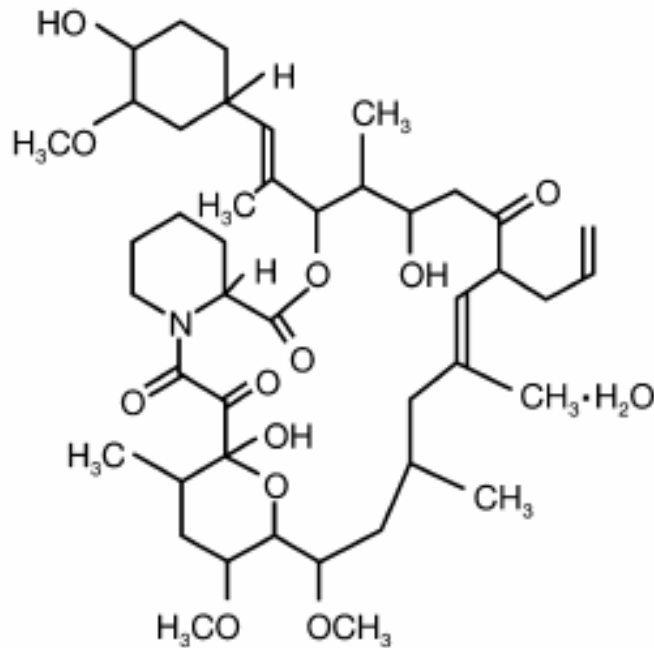
**Corticosteroidi**

Riduzione  
significativa delle  
strutture dello  
strato corneo  
(circa il 50%)



# DERMATITE ATOPICA

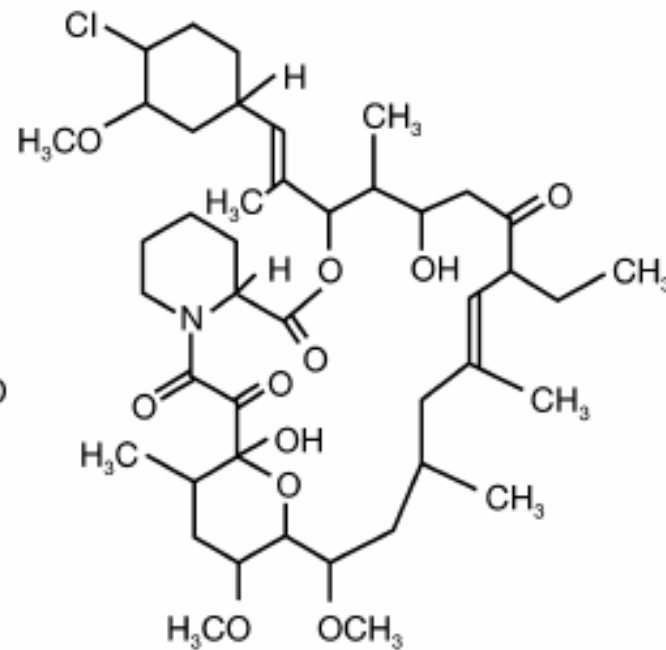
## *Inibitori della calcineurina*



### Tacrolimus

(Protopic unguento 0,03% - 0,1%)

Macrolide naturale prodotto dallo  
*Streptomyces tsukabaensis*



### Pimecrolimus

(Elidel crema 1%)

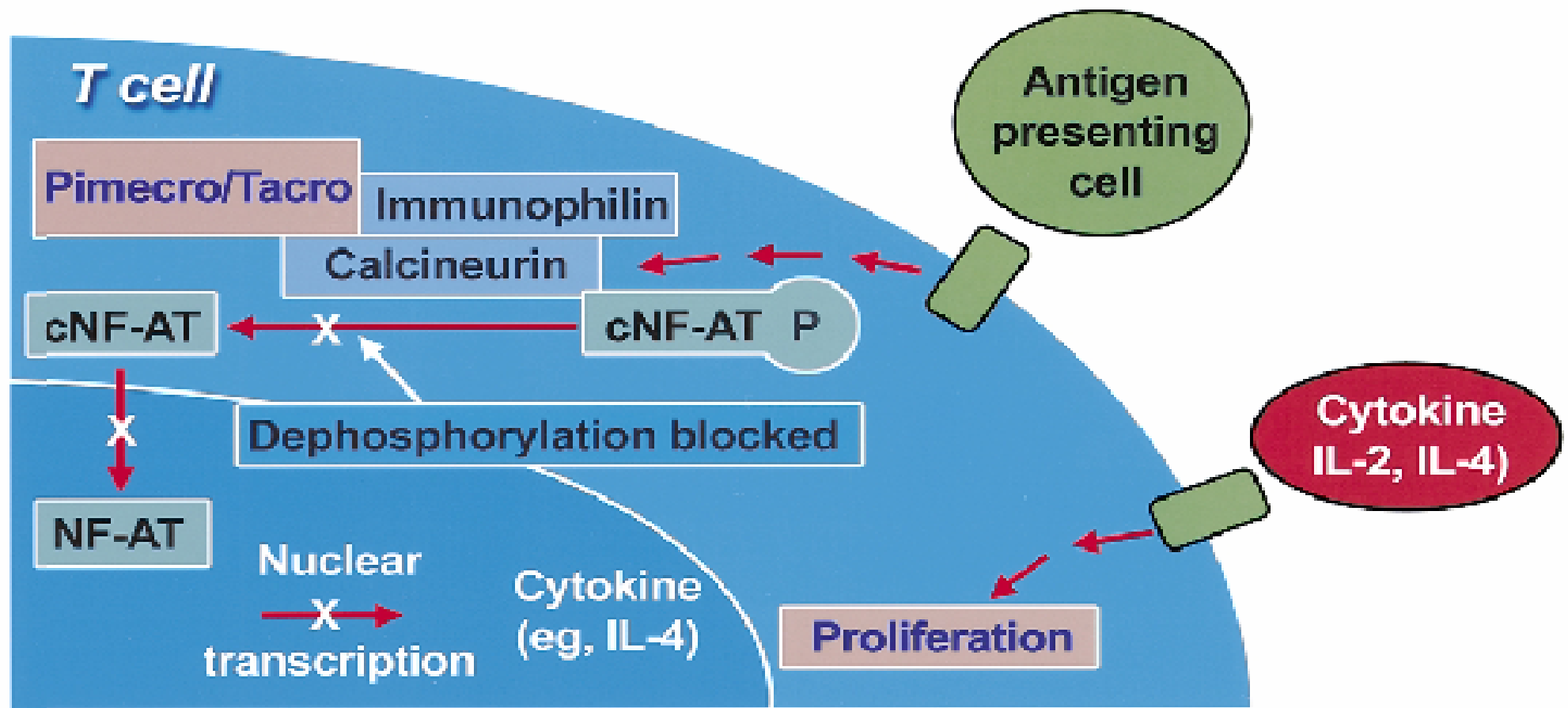
Macrolide semisintetico derivato  
dallo *Streptomyces hygroscopicus*  
var. *ascomyceticus*

# TACROLIMUS

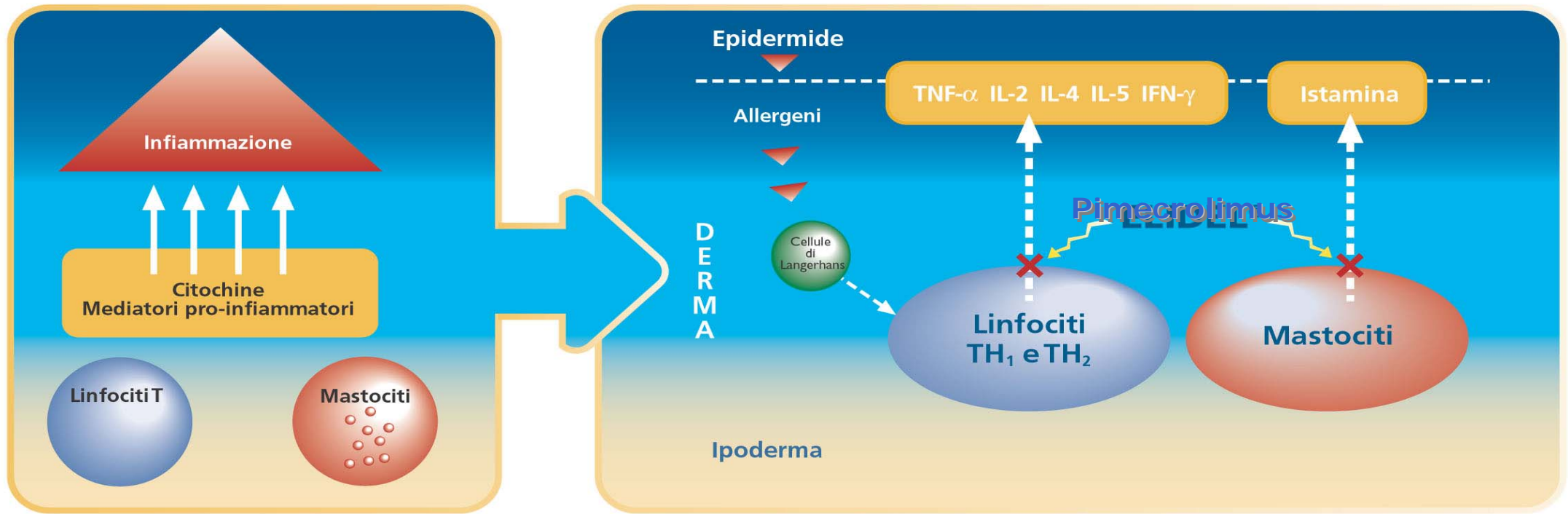
## meccanismo d'azione

<b>Tipo di cellula</b>	<b>Effetto mediato da Tacrolimus</b>
<b>Linfociti T</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Attivazione e proliferazione Calcineurina-dipendente inibita</li><li>• Inibizione della produzione di citochine, comprese IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IFN-<math>\gamma</math> and GM-CSF</li></ul>
<b>APC epidermiche</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Downregulation dell'espressione di Fc<math>\epsilon</math>RI</li><li>• Riduzione dell'espressione dei componenti MHC di classe I e II</li><li>• Ridotta capacità stimolatoria</li></ul>
<b>Eosinofili</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Inibizione dell'espressione di IL-3, IL-8 e GM-CSF</li><li>• Sopravvivenza mediata da IL-5 soppressa <i>in vitro</i></li></ul>
<b>Basofili e mastociti</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Inibizione della liberazione delle citochine e dei mediatori dell'infiammazione</li></ul>

# inibitori topici della calcineurina



**FIG 1.** Macrolactams block inflammatory cytokine transcription in activated T cells. Reprinted from Eichenfield and Beck<sup>77a</sup> and used with permission from American Academy of Allergy, Asthma, and Immunology.



**Pimecrolimus inibisce selettivamente la produzione di citochine infiammatorie e la liberazione di mediatori dell'infiammazione da parte di linfociti T e mastociti**

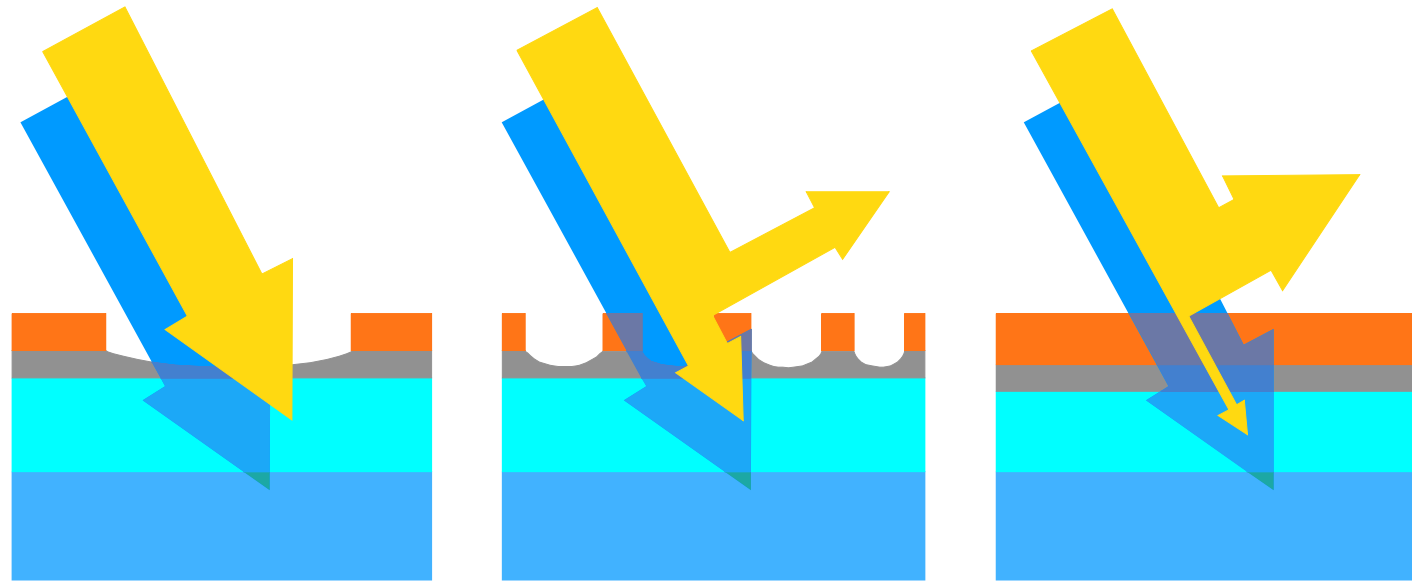


# Topical tacrolimus treatment is skin-selective and penetration self-limiting as skin heals

Tacrolimus  
822 Da

Corticosteroids  
<500 Da

Stratum corneum  
Epidermis  
Dermis  
Subcutaneous tissue



Skin healing

*Ashcroft DM*

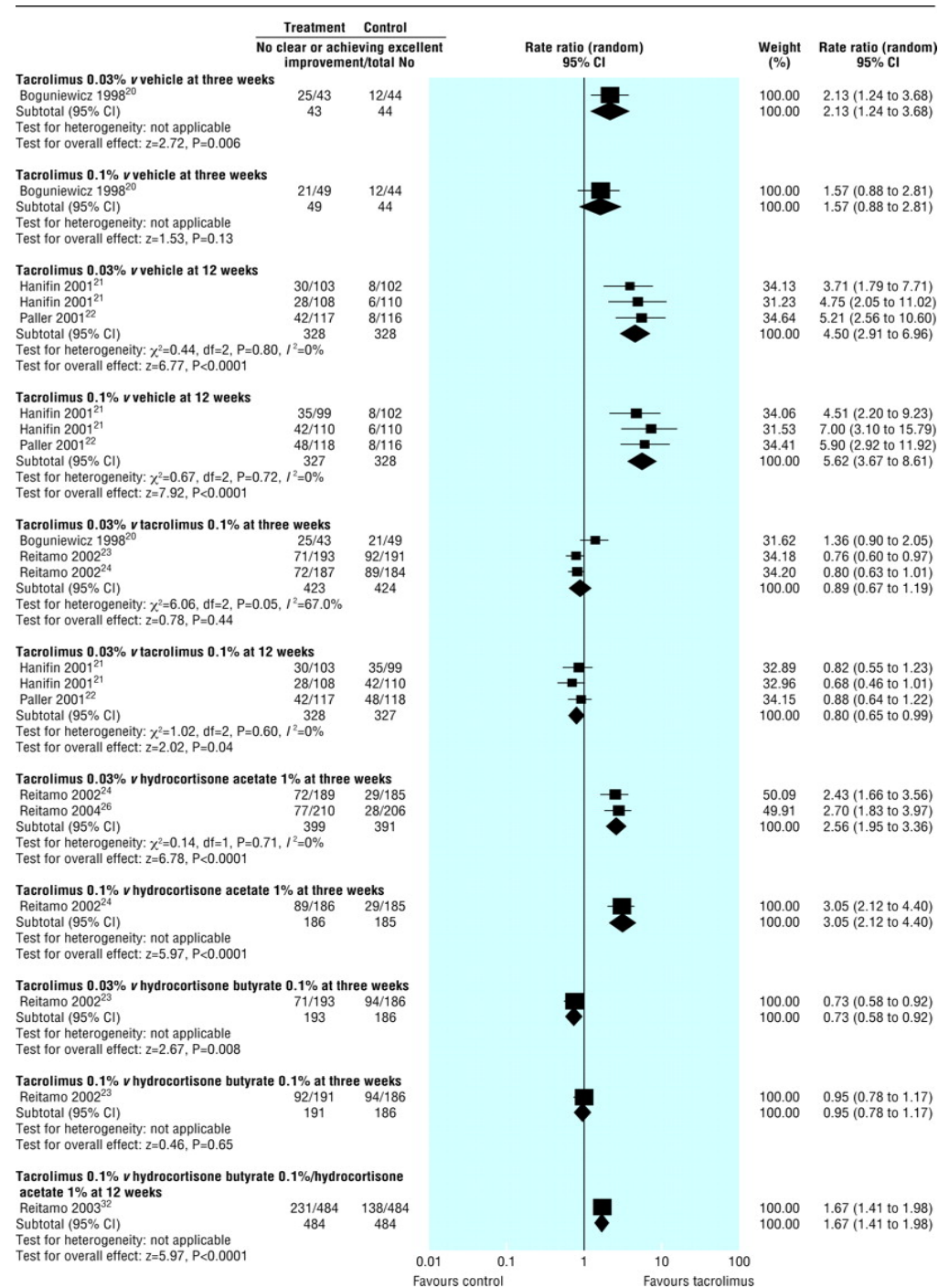
**EFFICACY AND TOLERABILITY OF TOPICAL PIMECROLIMUS AND  
TACROLIMUS IN THE TREATMENT OF ATOPIC DERMATITIS: META  
ANALYSIS OF RANDOMIZED CONTROLLED TRIALS**

*BMJ 2005; 330: 2016*

**25 trials**

**6897 pazienti (metà lattanti e bambini)**

# Trials comparing tacrolimus (0.03% and 0.1%) and control

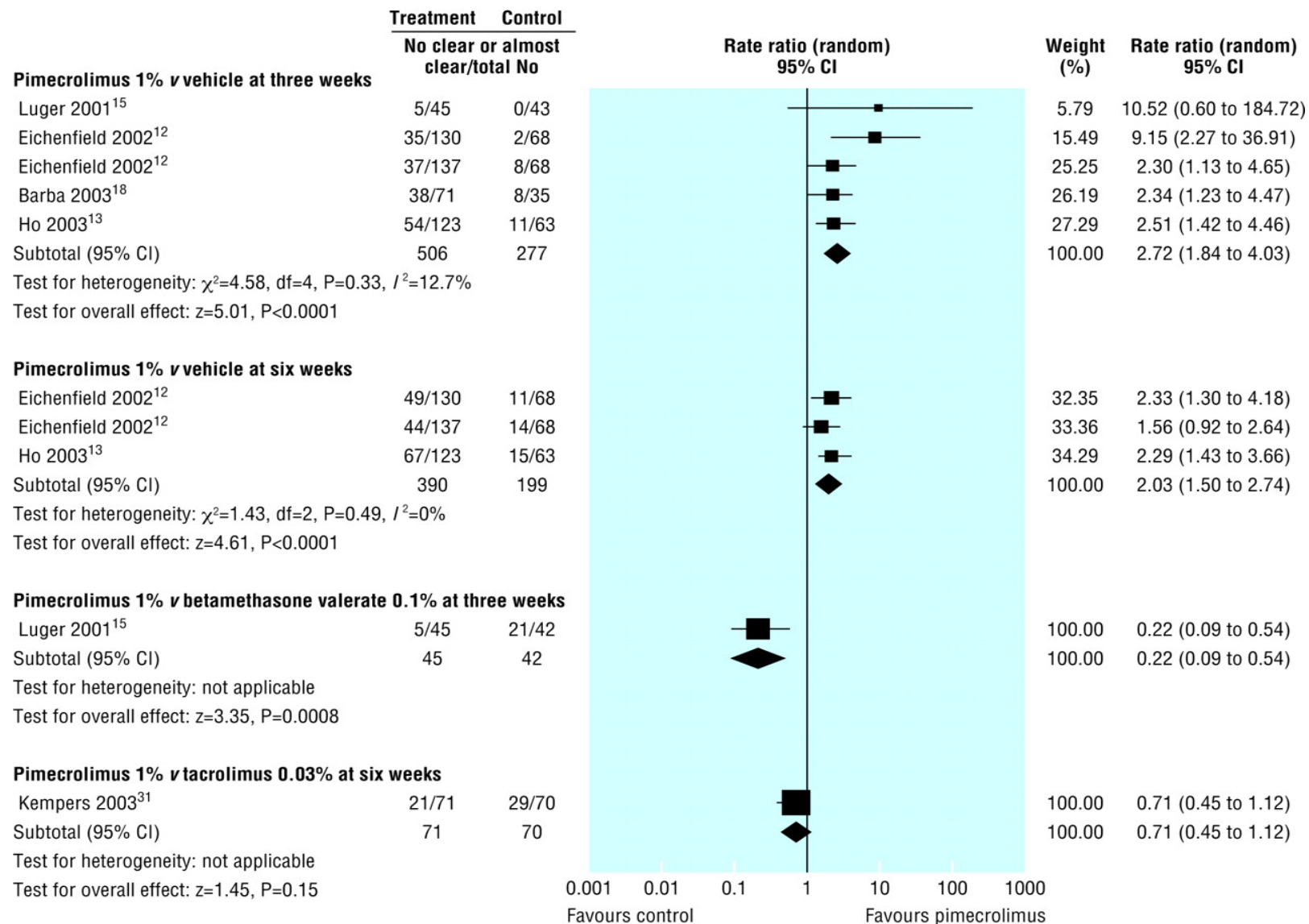


*Ashcroft DM*

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

*BMJ 2005; 330: 2016*

- ◆ Il tacrolimus 0,03% a 3 settimane è:
  - Più efficace dello steroide a bassa potenza
  - Meno efficace dello steroide a medio-alta potenza
  
- ◆ Il tacrolimus 0,1% a 3 settimane è:
  - Più efficace dello steroide a bassa potenza
  - efficace come lo steroide a medio-alta potenza
  
- ◆ Il tacrolimus 0,1% a 12 settimane è:
  - Più efficace di un regime combinato di steroide a bassa potenza sul viso e steroide a medio-alta potenza sul tronco



**Fig 2: Investigators' global assessment of response (clear or almost clear) in trials comparing pimecrolimus 1% and control**

*Ashcroft DM*

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

*BMJ 2005; 330: 2016*

- ◆ Il pimecrolimus 0,1% è:
  - Meno efficace dello steroide a medio-alta potenza (non è stato confrontato con lo steroide a bassa potenza)
- ◆ Il tacrolimus 0,03% e 0,1% ed il pimecrolimus:
  - Provocano maggiore bruciore cutaneo rispetto allo steroide

# Inibitori della calcineurina

## *Prescrivibilità ed Indicazioni*

*Tacrolimus*

*(unguento 0,03%)*

*in bambini di età > 2 anni*

*con DA moderata-grave*

*Tacrolimus*

*(unguento 0,1%)*

*in pazienti di età > 16 anni*

*con DA moderata-grave*

*Pimecrolimus*

*(crema 1%)*

*in bambini di età > 2 anni*

*con DA lieve-moderata*

# *Inibitori della calcineurina*

*Leung DYM– J Clin Invest 2004; 113: 651-657*

*Sono da preferire ai CST in caso di:*

- **Scarsa risposta ai CST**
- **Presenza di steroidofobia**
- **Estesa dermatite localizzata in aree cutanee particolarmente a rischio, per la quale vengono solitamente utilizzate dosi inefficaci di CST a bassa potenza per il timore di possibili effetti collaterali locali e/o sistemici**





**Lesioni essudanti delle palpebre sopra i 2 anni**



**Lesioni essudanti delle pieghe in epoca prepuberale (striae distensae)**

**da E. Bonifazi**

# *Inibitori della calcineurina*

## *Modalità di impiego*

Alomar A – Br J Dermat 2004; 151: 3-27

- ✱ Vanno applicati inizialmente 2 volte al giorno, per poi ridurli, dopo le prime tre settimane di trattamento, a solo una volta al giorno fino a sospenderli, **a patto che sia passata almeno una settimana dalla scomparsa delle lesioni.**
- ✱ Generalmente il miglioramento è visibile dopo la 1° settimana di trattamento (un'importante diminuzione del prurito si ottiene già dopo 3 giorni).
- ✱ Se tale miglioramento non si verifica dopo le prime **2 settimane** di trattamento considerare un'altro opzione terapeutica .

## *Inibitori della calcineurina*

- ✿ Non sembrano in grado di indurre immunodepressione sistemica.
- ✿ In ogni caso è preferibile non impiegarli in caso di infezione della cute, specie virale e sospenderli 14 giorni prima e dopo di eventuali vaccinazioni 28 giorni in caso di vaccini a virus vivi attenuati.  
*Alomar A – Br J Dermat 2004; 151: 3-27*
- ✿ L'utilizzo di tacrolimus, in bambini affetti da DA, non diminuisce la produzione di anticorpi contro il vaccino pneumococcico.  
*Stiehm ER 2003*

# **INIBITORI DELLA CALCINEURINA**

**non utilizzarli**

- ➔ **In gravidanza e in allattamento**
- ➔ **nell'immunodepresso**
- ➔ **Al di sotto di 2 anni**
- ➔ **In prossimità delle vaccinazioni**
- ➔ **Al sole**
- ➔ **Con medicazione occlusiva**
- ➔ **Intolleranza ai macrolidi**

# Pimecrolimus

## comuni eventi avversi

Eventi avversi in sede d'applicazione			P-value <sup>1</sup>
<i>In infanti:</i>	Pimecrolimus (n=204)	Veicolo (n=46)	
<b>Eritema</b>	<b>2.5 %</b>	<b>2.4 %</b>	<b>0.931</b>
<i>In ragazzi:</i>	Pimecrolimus (n=474)	Veicolo (n=237)	
<b>Bruciore</b>	<b>10.5 %</b>	<b>9.3 %</b>	<b>0.484</b>
<i>In adulti:</i>	Pimecrolimus (n=96)	Veicolo (n=96)	
<b>Bruciore</b>	<b>10.4 %</b>	<b>3.1 %</b>	<b>&lt;0.05</b>

<sup>1</sup>P-value: analisi dal momento di prima comparsa dell'evento; log-rank test

## **Rischio di cancerogenesi per l'impiego di tacrolimus e pimecrolimus**

**Nei trapiantati (a dosi alte per os) aumenta il rischio di linfomi non Hodgkin e di carcinomi cutanei**

*Jain AB –Transplantation 1998*

**Il Protopic (dal 2000) e l'Elidel (dal 2001) hanno ricevuto 2 milioni di prescrizioni in età pediatrica (1/4 <2 anni)**

**Al dicembre 2004 sono state registrate nei pazienti che li utilizzavano neoplasie :**

**Elidel 10 casi (3 bambini)**

**Protopic 19 casi (3 bambini)**

# DDRE Recommendation

- **Boxed warning to enhance the labeling of each product to inform prescribers and patients of the potential risk**

# **Inibitori della calcineurina effetti immunosoppressivi**

**Pazienti trattati con inibitori della calcineurina:**

- ✿ Non presentano aumento di infezioni sistemiche**  
FDA Pediatric Advisory Committee February 15, 2005, Briefing Information
- ✿ Non presentano evidenze di immunosoppressione sistemica misurata dalla risposta anticorpale alle vaccinazioni**

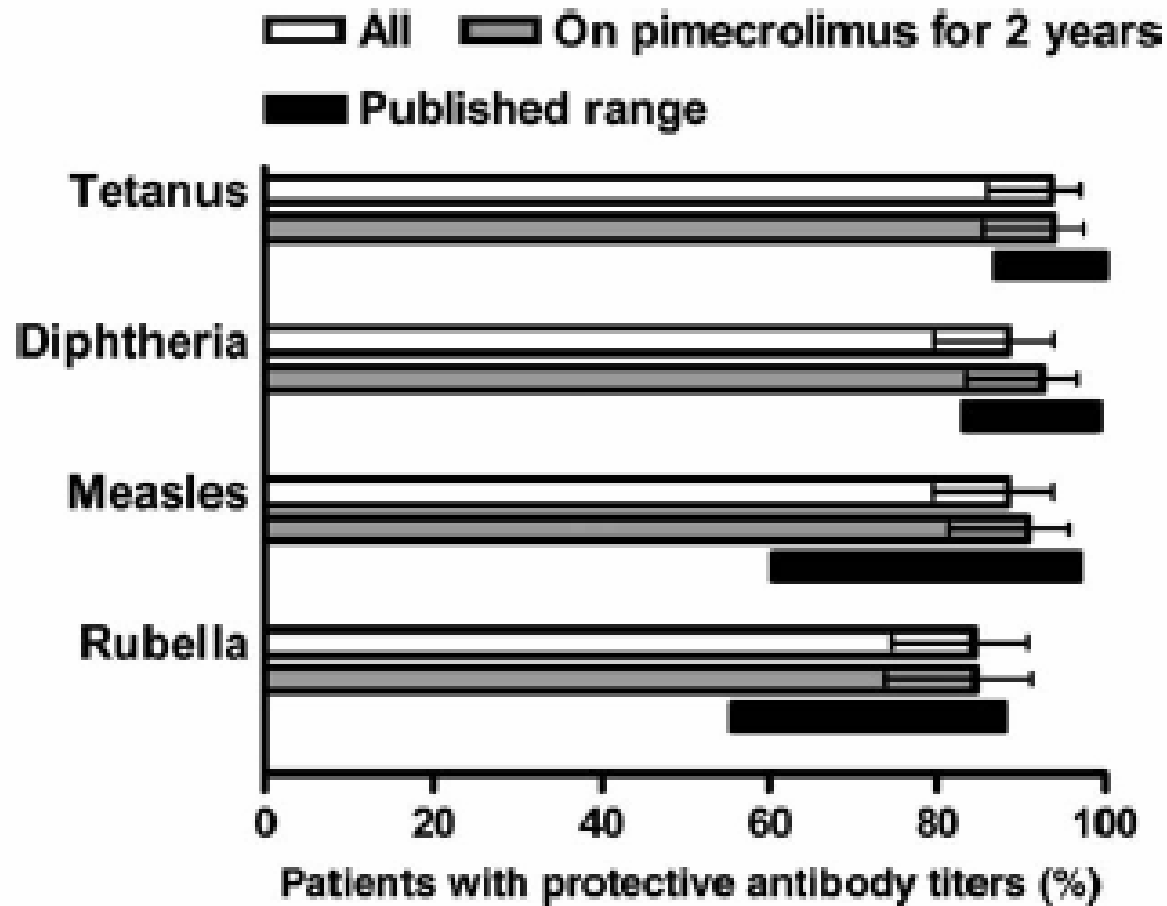
Papp KA - J Am Acad Dermatol 2005;52:240-6



## Papp K

Long-term treatment of atopic dermatitis with pimecrolimus cream 1% in infants does not interfere with the development of protective antibodies after vaccination

J Am Acad Dermatol 2005;52:247-53



Allen BR

## Systemic exposure, tolerability, and efficacy of pimecrolimus cream 1% in atopic dermatitis patients

Arch Dis Child 2003;88:969-73

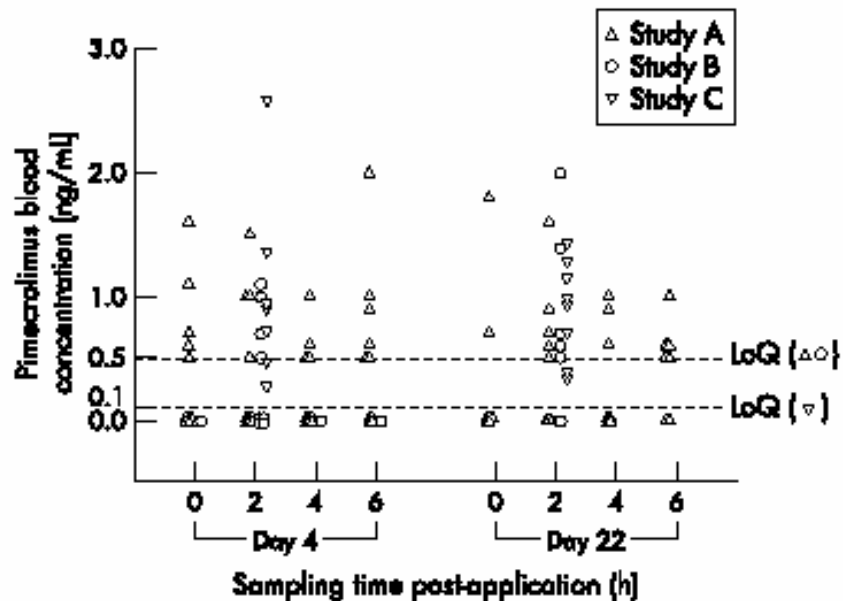
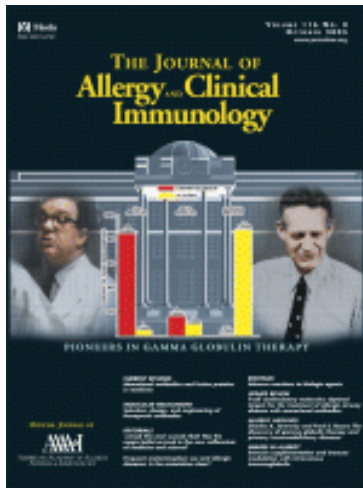


Figure 1 Pimecrolimus blood concentrations in children and infants on day 4 and day 22 of a three week treatment course.

L'assorbimento sistemico del pimecrolimus è limitato. Normalmente è < 0,5 ng/ml in bambini ed adulti. Pochi pazienti (<1,5%) presentano 2,6 ng/ml, valori elevati ma non sufficienti a determinare l'immunosoppressione necessaria per indurre i linfomi.



2005;115:1249-53

**Report of the Topical Calcineurin Inhibitor Task Force of the American College of Allergy, Asthma and Immunology and the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology**

**La presentazione e le caratteristiche istologiche dei linfomi in pazienti immunodepressi sono diversi da quelli correlati all'assunzione degli inibitori della calcineurina**

FDA Pediatric Advisory Committee February 15, 2005, Briefing Information

**TABLE III. Tacrolimus analysis of malignancy rates**

	<b>Malignancy rates in the general US population</b>	<b>Malignancies reported in tacrolimus-treated patients<sup>a</sup></b>
Lymphoma	22/100,000 <sup>10</sup> †	0.65/100,000 <sup>5</sup>
Nonmelanoma skin cancer	533/100,000 <sup>11</sup> ‡	0.94/100,000 <sup>5</sup>

**TABLE IV. Pimecrolimus analysis of malignancy rates<sup>5</sup>**

	<b>&lt;5</b>	<b>5-9</b>	<b>10-14</b>	<b>15-19</b>	<b>Total children</b>	<b>Total adults</b>	<b>Total (US)</b>
Person-years of exposure	278,842	118,196	65,224	33,431	495,694	237,030	732,724
Expected no. of cases (SEER) <sup>11,11a</sup>	1.8	1.0	0.7	0.5	4.0	42.1	46.1
Reported cases <sup>5</sup>	1	0	0	0	1	2	3

On the basis of the person-years of exposure, there is no evidence of increased incidence of non-Hodgkin's lymphoma in any age group in patients receiving pimecrolimus.

SEER, Surveillance Epidemiology and End Result.

**Report of the Topical Calcineurin Inhibitor Task Force of the American College of Allergy, Asthma and Immunology and the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology**

J Allergy Clin Immunol 2005;115:1249-53

The Topical Calcineurin Inhibitor Task Force of the American College of Allergy, Asthma and Immunology and the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology concludes that on the basis of current data, **the risk/benefit ratios** of topical pimecrolimus and tacrolimus **are similar to those of most conventional therapies** for the treatment of chronic relapsing eczema.

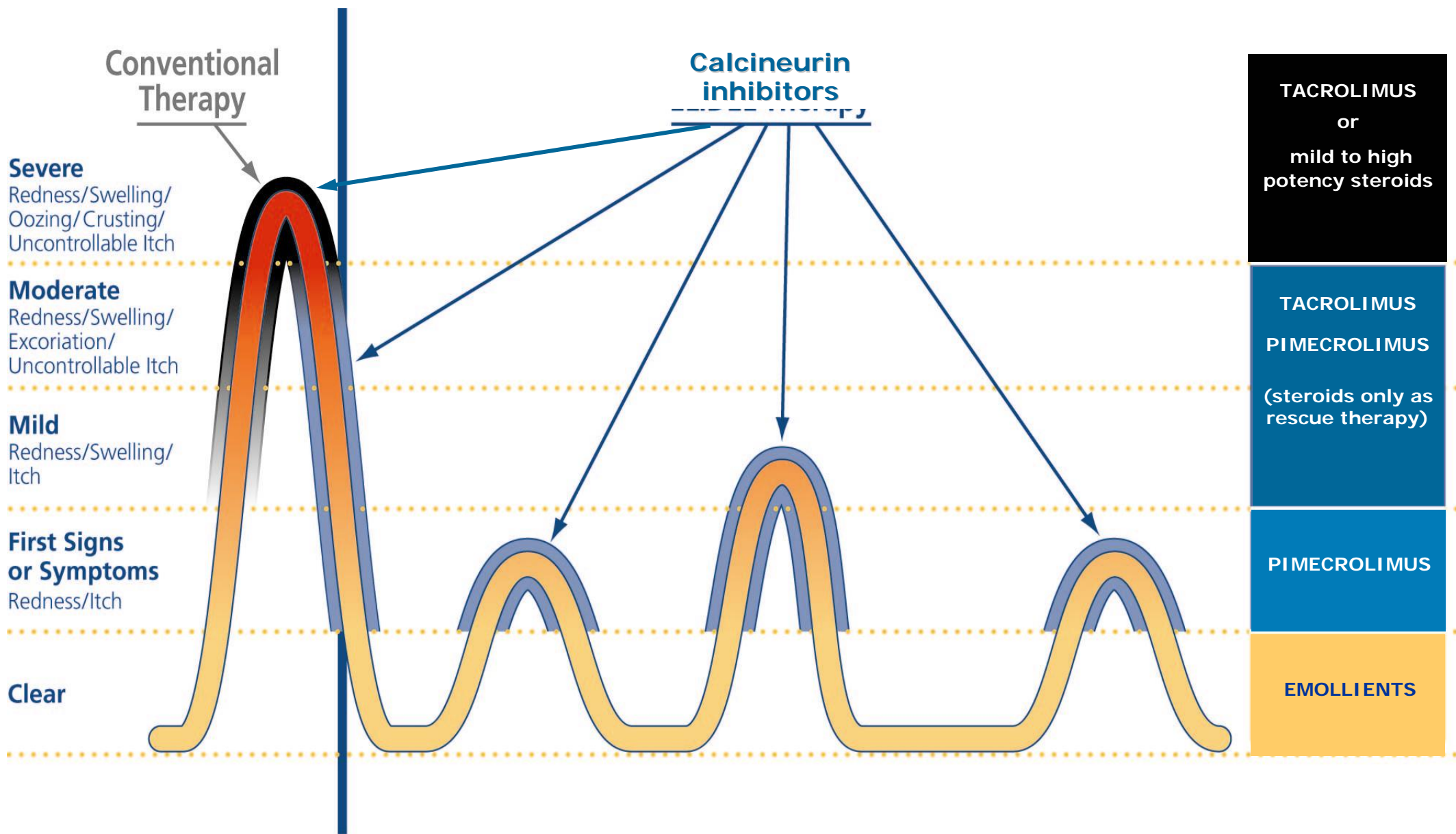
# Comunicato AIFA-EMEA

➡ **27.3.2006**

- ➡ **Sulla base attuali conoscenze disponibili una correlazione con insorgenza di tumori, avvenuta in pochi pazienti che avevano utilizzati ITC, non può essere né confermata, né negata**
- ➡ **Il rapporto rischio beneficio è ancora favorevole con l'uso dei ITC**
- ➡ **Continua la raccolta dati**

# RACCOMANDAZIONI EMEA

- 1. usare Tacrolimus per la dermatite atopica di grado moderato-severo laddove occorrerebbero troppi cortisonici topici per controllare la malattia, o quando questi sono inefficaci, od in zone dove non si possono usare (es. sul volto)**
- 2. usare Pimecrolimus solo per la dermatite atopica di grado lieve-moderato**
- 3. non scendere sotto i due anni**
- 4. per i bambini usare Tacrolimus 0.03% - lo 0.1% è riservato ai ragazzi sopra i 16 anni**



*Boguniewicz-JACI 2003; Alomar-BJD 2004; Weinberger-JMCP 2005;*



# TACROLIMUS E STEROIDI

**La terapia sequenziale intermittente  
steroidi/tacrolimus migliora i sintomi oggettivi della  
DA più efficacemente delle terapia sequenziale  
intermittente steroidi/Emollienti**

**Nakaha T-J Dermatol 2004**

# TERAPIA

## - CONTROLLO PRECOCE -

