RIAP

Rivista di Immunologia
e Allergologia Pediatrica
due 2017 ▪ 36-37

letto e commentato

da: Rossella Carello
U.O Immuno-Allergologia dell'Età Evolutiva, San Pietro, Fatebenefratelli, Roma
E-mail: carellorossella@gmail.com

Pimecrolimus in atopic dermatitis: Consensus on safety and the need to allow use in infants

T. Luger, M. Boguniewicz, W. Carr, M. Cork, M. Deleuran, L. Eichenfield, P. Eigenmann, R. Folster-Holst, C. Gelmetti, H. Gollnick, E. Hamelmann, A. Hebert, A. Muraro, A.P. Oranje, A.S. Paller, C. Paul, L. Puig, J. Ring, E. Siegfried, J.M. Spergel, G. Sting, A. Taieb, A. Torrelo, T. Werfel and U. Wahn

Pediatr Allergy Immunol 2015;26:306-15.

La dermatite atopica (DA) è la più frequente malattia infiammatoria cutanea ad andamento cronico-recidivante dell'età infantile, che impone un notevole onere a carico non solo dei pazienti, ma anche delle loro famiglie e della società. È una delle prime malattie che si presenta durante l'infanzia e, generalmente, l'esordio si ha nel 45% dei casi entro i primi 6 mesi di vita. La DA colpisce tipicamente nell'infanzia, ma può anche persistere per tutta la vita; è spesso associata ad allergia alimentare e può essere la prima espressione della cosiddetta "marcia atopica", che consiste nel successivo sviluppo di asma, rinite allergica con un rischio tre volte superiore rispetto ai soggetti non affetti da DA.
Il trattamento della DA dovrebbe essere iniziato il prima possibile per prevenire le possibili complicanze. Lo scopo finale del trattamento vorrebbe essere quello di curare la DA. Purtroppo i trattamenti di cui disponiamo allo stato attuale non sono in grado di curare questa dermatosi, ma solo di controllare e ridurre i segni e i sintomi tipici della patologia.
La DA è una malattia che ha un andamento cronico-recidivante. Lo schema terapeutico deve essere pianificato in una prospettiva a lungo termine, per molti anni, e a volte anche per decenni. È, pertanto, importante che i trattamenti siano sicuri e ben tollerati.
La terapia topica prevede l'utilizzo di emollienti e cortisonici. I corticosteroidi topici sono considerati la terapia di prima scelta nel trattamento della DA.
Il principale svantaggio dei TCS è la possibile insorgenza di effetti avversi locali e sistemici quali l'atrofia cutanea, l'alterazione della barriera cutanea e l'assorbimento percutaneo che può esitare in un ritardo di accrescimento. Nonostante l'incidenza di questi effetti collaterali sia molto bassa e l'efficacia clinica dei TCS nella DA sia stata dimostrata da anni, rimane ancora il pericolo della cosiddetta "corticofobia", che consiste in un insufficiente o mancato utilizzo di cortisonici topici per paura di eventuali effetti collaterali. Questo comportamento genera un'alterata compliance terapeutica, cui consegue un inadeguato controllo della DA.
Un importante passo in avanti nella terapia topica della DA è avvenuto circa dieci anni fa con l'introduzione degli inibitori topici della calcineurina.
Dal 2000-2001 sono disponibili per bambini di età maggiore di due anni il pimecrolimus 1% in crema (Elidel®) e il tacrolimus 0,03% unguento (Protopic®). Tali sostanze sono in grado di inibire in modo selettivo la sintesi di citochine infiammatorie rilasciate dalle cellule T e dalle mastcellule. L'iniziale entusiasmo rivolto nei confronti di questi due farmaci è stato ben presto smorzato nel 2006 quando la *Food and Drug Administration* (FDA) ha emanato un'allerta (black box) sul potenziale rischio carcinogenetico legato all'utilizzo dei TCIs.
Per la prima e unica volta una black box è stata istituita più per ipotetici che per reali problemi di sicurezza. Nel 2006 anche l'Agenzia Europea per i Medicinali(EMA) ha raccomandato di utilizzare i TCIs con cautela e solo come farmaci di seconda linea. L'efficacia dei TCIs, e in particolar modo del pimecrolimus, è stata confermata in numerosi studi clinici che hanno coinvolto circa 4000 pazienti con un lungo periodo di follow up. I TCIs determinano un rapido miglioramento dei segni e sintomi tipici della DA entro due settimane dalla loro applicazione; dal secondo giorno del loro utilizzo si assiste a un notevole miglioramento del prurito che sappiamo essere il sintomo più fastidioso nei bambini affetti dalla malattia.
Il pimecrolimus può essere utilizzato per trattare zone sensibili come la testa e il collo, zone che non possono essere trattate per lunghi periodi con i cortisonici a causa dei loro possibili effetti collaterali. L'effettiva efficacia del trattamento con pimecrolimus è evidente anche dal miglioramento della qualità di vita(QoL)non solo dei parenti ma anche dei pazienti stessi. Numerose e convincenti sono le prove che TCIs abbiano anche un buon profilo di sicurezza, in assenza di gravi eventi avversi

L'Autore dichiara di non avere alcun conflitto di interesse rispetto agli argomenti trattati nell'articolo.

(AE). Dati provenienti da studi clinici sul pimecrolimus, hanno dimostrato che solo in una percentuale < 1% dei bambini ai quali è stato applicato, si sono manifestate reazioni caratterizzate da bruciore, eritema e prurito.
Inoltre, altri eventi avversi riportati nei neonati trattati con pimecrolimus sono le infezioni delle prime vie respiratorie. Tuttavia, l'incidenza di tali disturbi è simile nei pazienti in trattamento con placebo. Studi di farmacocinetica del pimecrolimus condotti fino a un anno di trattamento in neonati e bambini hanno dimostrato che l'esposizione sistemica è minima dopo applicazione topica di questo inibitore della calcineurina, anche in pazienti con malattia molto estesa. L'assorbimento sistemico del pimecrolimus è sostanzialmente dovuto al suo elevato peso molecolare e alla sua lipofilia. Viceversa si osserva un aumento dei livelli di cortisolo nel plasma in bambini che applicano una crema di idrocortisone 1% anche per un breve periodo (4-106 g).
È importante sottolineare che gli studi clinici sul pimecrolimus nei neonati non hanno rivelato alcuna evidenza di immunosoppressione sistemica, come testimonia la presenza della risposta vaccinale nei bambini (B-cell) e dell'ipersensibilità ritardata (T-cell). Ampie valutazioni immunologiche hanno dimostrato che il pimecrolimus non ha alcun effetto sullo sviluppo del sistema immunitario; così come né pimecrolimus né i TCIs esercitano alcuna modificazione delle cellule B e T.
La potenziale carcinogenicità dei TCIs, segnalata dalla FDA nel 2006, deriva dalla segnalazione di alcuni casi di tumori della pelle e linfomi in pazienti trattati con TCIs. Tuttavia i molteplici studi di sorveglianza sul farmaco condotti dopo l'immissione in commercio dei TCIs hanno dimostrato che il numero di neoplasie maligne e dei linfomi nei pazienti adulti e pediatrici in trattamento con TCIs è inferiore rispetto alla popolazione generale. Attualmente nessun dato raccolto nei casi di linfoma verificatesi in pazienti in trattamento con TCIs indica o suggerisce un nesso causale. I rari casi di linfoma riscontrati in pazienti trattati con TCIs non esibivano la tipica presentazione clinica e le caratteristiche istologiche che caratterizzano i linfomi dovuti all'immunosoppressione. È possibile pertanto che, in quei pazienti in cui il linfoma sia stato attribuito all'utilizzo dei TCIs, in realtà sia stata posta in partenza una errata diagnosi di DA, mentre si trattava già di un linfoma. Sebbene dati su animali evidenzino una carcinogenicità dose dipendente, va sottolineato che la comparsa di linfoma è stata segnalata in cavie solo per dosaggi di pimecrolimus di 46 volte la dose massima raccomandata.
Attualmente, esiste un paradosso nell'ambito dell'assistenza sanitaria dei bambini affetti da AD. Il peso della malattia è maggiore nell'infanzia e un precoce controllo della stessa potrebbe prevenire la sua persistenza in età adulta. Ad oggi i TCS sono gli unici farmaci approvati per i bambini, ma possono essere associati a effetti collaterali quando utilizzati in zone sensibili quali il viso.
Pertanto a causa della black box molti bambini ad oggi non hanno un valido trattamento alternativo nonostante la ricchezza dei dati dimostri i benefici clinici e la sicurezza dei TCIs in questa fascia d'età. A causa della corticofobia molti genitori ricorrono all'applicazione di creme contenenti erbe, prodotti che non sono però poi così innocui come si pensa, contenendo molti di essi cortisonici potenti, allergeni irritanti e batteri patogeni. L'uso del pimecrolimus in questi casi sarebbe senza dubbio una valida e sicura alternativa. Per cui si auspica che in futuro si possa acquisire da parte della classe medica e da parte delle autorità regolatorie la consapevolezza dell'efficacia e della sicurezza di tali farmaci affinché si diffonda il loro utilizzo senza timori di rischi anche di carattere giudiziario.

Bibliografia di riferimento

Eichenfield LF, Tom WL, Berger TG, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: Section 2. Management and treatment of atopic dermatitis with topical therapies. J Am Acad Dermatol 2014;71:116-32.

Ring J, Alomar A, Bieber T, et al. Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) part I. J Eur Acad Dermatol Venereol 2012; 26:1045-60.

Siegfried EC, Jaworski JC, Hebert AA. Topical calcineurin inhibitors and lymphoma risk: evidence update with implications for daily practice. Am J Clin Dermatol 2013;14:163-78.

Sigurgeirsson B, Boznanski A, Todd G, et al. Safety and efficacy of pimecrolimus in atopic dermatitis: a 5-year randomized trial. Pediatrics 2015;135:597-606.

Tennis P, Gelfand JM, Rothman KJ. Evaluation of cancer risk related to atopic dermatitis and use of topical calcineurin inhibitors. Br J Dermatol 2011;165:465-73.