

## Notizie dall'Italia

# Inibitori topici della calcineurina e dermatite atopica: ritorno al futuro?

Nunzia Maiello<sup>1</sup>, Elena Galli<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Coordinatrice della SIAIP - Regione Campania; Dipartimento della Donna, del Bambino e di Chirurgia Generale e Specialistica, Università degli Studi della Campania L. Vanvitelli;

<sup>2</sup> UO ImmunoAllergologia Pediatrica, Ospedale S. Pietro Fatebenefratelli, Roma

## MECCANISMO D'AZIONE GENERALE

Gli inibitori topici della calcineurina (TCI), il tacrolimus (tTAC), scoperto nel 2000 in Giappone nelle biomolecole prodotte dallo *Streptomyces tsukubaensis* e il picrolimus (PIM), isolato da *Streptomyces hygroscopicus var Ascomycetes* nel 2001, sono agenti antinfiammatori non steroidei che agiscono inibendo la calcineurina.

La stimolazione delle cellule T avviene tramite una fosfatasi calcio-dipendente, la calcineurina (CaN), che defosforila il fattore nucleare attivato (NFAT). Il NFAT trasloca poi nel nucleo e upregola l'espressione di molecole pro-infiammatorie, quali interleuchine IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, interferone-gamma e *granulocyte/macrophage colony-stimulating factor*, che giocano un ruolo critico nello sviluppo e nel mantenimento dell'infiammazione della dermatite atopica (DA).

I TCI entrano nel citoplasma delle cellule T e formano complessi con l'immunofilina FK506-Binding Protein (FKBP) di 12 kDa, che è in grado di bloccare l'attivazione calcio-dipendente della calcineurina, realizzando un effetto immunosoppressivo finale attraverso l'inibizione dell'attivazione di NFAT e la produzione di citochine proinfiammatorie. Inoltre il tTAC sopprime il rilascio di istamina dai mastociti, riduce il numero di cellule di Langerhans, di cellule epidermiche infiammatorie dendritiche (IDEC), l'espressione del recettore della chemochina CCR7 e la funzione di basofili ed eosinofili. Ancora, può inibire il rilascio di mediatori preformati dai mastociti e dai basofili cutanei e può *down-regolare* l'espressione dell'FcεRI sulle cellule di Langerhans. Il tTAC sopprime anche la proliferazione T cellulare indotta dalle tossine dello stafilococco aureo e l'espressione dell'mRNA di IL-33, innescata dalla tossina di *Staphylococcus aureus* ed è in grado di correggere l'alterato bilancio dei *toll-like receptors*.

Alcuni studi hanno sottolineato la possibilità che il tacrolimus possa agire direttamente sui nervi sensoriali e inibirne l'attivazione: la sua somministrazione infatti provoca desensibilizzazione sensoriale e soppressione del rilascio di sostanza P, inibendo l'afflusso di calcio nelle cellule nervose attraverso la fosforilazione del *transient receptor potential vanilloid 1* (TRPV1). È stato suggerito che l'irritazione della pelle causata dall'applicazione del tTAC potrebbe essere attribuibile proprio a questa loro azione diretta. Uno studio di follow up di 10 anni riporta che il tacrolimus topico riduce significativamente la superficie corporea interessata dalla DA e la comorbidità nei pazienti con asma attivo e rinite, con pure un miglioramento dell'iperreattività bronchiale. Inoltre, i rispondenti a tacrolimus che presentano un miglioramento della superficie corporea interessata  $\geq 60\%$  hanno mostrato anche una significativa diminuzione dei livelli sierici di IgE, suggerendo che un efficace controllo a lungo termine mediante tTAC possa interrompere il circolo vizioso della marcia allergica. Lo spettro di azione del PIM è il medesimo del tTAC, ma alcune evidenze suggeriscono che potrebbe agire non solo inibendo l'asse calcineurina/NFAT-1 nei linfociti, ma anche riducendo l'attività della NFAT-2 nei keratinociti follicolari e il rilascio di citochine infiammatorie da parte dei mastociti. Il PIM, rispetto al tTAC, mostra minore penetrazione cutanea, maggiore affinità con le strutture epiteliali, inferiore affinità con le strutture linfoidi, effetti immunosoppressori inferiori e una attività inibente la macrofilina-12(FKBP12) 3 volte inferiore.

### CORRISPONDENZA

Nunzia Maiello

nunzia.MAIELLO@unicampania.it

**Conflitto di interessi:** gli Autori dichiarano di non avere alcun conflitto di interessi rispetto agli argomenti trattati nell'articolo.

**Come citare questo articolo:** Maiello N, Elena Galli E. Inibitori topici della calcineurina e dermatite atopica: ritorno al futuro? Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica 2021;35(01):3-8.

© Copyright by Società Italiana di Allergologia e Immunologia Pediatrica



OPEN ACCESS

L'articolo è OPEN ACCESS e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione - Non commerciale - Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>

Dal punto di vista farmacocinetico, l'assorbimento cutaneo è minimo a causa delle loro grandi dimensioni molecolari, rispettivamente 822 kDa per il tTAC e 810 kDa il PIM. La penetrazione trans-epidermica dei TCI è 70-100 volte inferiore rispetto a quella dei corticosteroidi topici, con un flusso di PIM inferiore di circa cinque volte rispetto al flusso di tTAC. Il massimo assorbimento dei TCI si osserva nelle fasi iniziali del trattamento, quando il processo infiammatorio è più elevato, mentre, quando l'infiammazione si riduce e la barriera cutanea inizia a migliorare, la loro penetrazione diminuisce ulteriormente. Si ricorda che i corticosteroidi topici (CST) hanno invece un peso molecolare < 500 kDa e sono perciò maggiormente assorbiti anche dalla cute sana.

## MECCANISMO D'AZIONE SULLA BARRIERA CUTANEA

Esistono evidenze contrastanti sull'interazione tra TCI e barriera cutanea. Alcuni studi suggeriscono che i TCI riducono la sintesi di lipidi epidermici e di peptidi antimicrobici favorendo una maggiore permeabilità di barriera e una ridotta funzione antimicrobica, altri al contrario suggeriscono che migliorano alcune proprietà cliniche e biofisiche della barriera cutanea. Il betametasona valerato (BMVc) si è mostrato superiore rispetto al PIM nel ridurre i sintomi clinici e la proliferazione epidermica ma agisce solo parzialmente sui corpi lamellari. Inoltre in un altro studio, l'applicazione del BMVc ha preservato la funzione di barriera epidermica e l'integrità dello strato corneo (SC), ma ha aumentato significativamente il pH della superficie cutanea con concomitante perdita di coesione dello SC. Al contrario, il tTAC ha migliorato l'integrità dello SC, esercitato un'azione idratante generale e ha ridotto significativamente l'attività della proteasi caseinolitica e tripsina *like*. Uno studio che ha utilizzato il mometasone furoato (MF) vs tTAC 0,1% in terapia proattiva per 12 settimane, ha evidenziato come i valori delle lamelle lipidiche intercellulari normalizzate erano significativamente più alti e non distinguibili dalla pelle sana, dopo il trattamento con tTAC, indicando una superiorità dell'utilizzo del tTAC rispetto ai CST nel ripristino della barriera cutanea. Si sottolinea inoltre che, gli inibitori topici della calcineurina non inibiscono la sintesi del collagene e non causano assottigliamento epidermico a differenza dei CST.

### Bibliografia di riferimento

- Billich A, Aschauer H, Aszódí A, et al. Percutaneous absorption of drugs used in atopic eczema: pimecrolimus permeates less through skin than corticosteroids and tacrolimus. *Int J Pharm* 2004;269:29-35.
- Carr WW. Topical calcineurin inhibitors for atopic dermatitis: review and treatment recommendations. *Paediatr Drugs* 2013;15:303.
- Chehade A, Rao J. Topical calcineurin inhibitors comprehensive dermatologic drug therapy. Fourth Ed. New York, NY: Elsevier 2021, pp 549-556.
- Chittock J, Brown K, Cork MJ. Comparing the effect of a twice-weekly tacrolimus and betamethasone valerate dose on the subclinical epidermal barrier defect in atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol* 2015;95:653-658.
- Dähnhardt D, Bastian M, Dähnhardt-Pfeiffer S, et al. Comparing the effects of proactive treatment with tacrolimus ointment and mometasone furoate on

the epidermal barrier structure and ceramide levels of patients with atopic dermatitis. *J Dermatolog Treat* 2020;1-9.

- Mandelin JM, Remitz A, Virtanen HM, et al. 10-year open follow-up of eczema and respiratory symptoms in patients with atopic dermatitis treated with topical tacrolimus for the first 4 years. *J Dermatolog Treat* 2010;21:167-170.
- Nakahara T, Morimoto H, Murakami N, et al. Mechanistic insights into topical tacrolimus for the treatment of atopic dermatitis *Pediatr Allergy Immunol* 2018;29:233-238.
- Pereira U, Boulais N, Lebonvallet N, et al. Mechanisms of the sensory effects of tacrolimus on the skin. *Br J Dermatol* 2010;163:70-77.
- Remitz A, De Pità O, Mota A, et al. Position statement: topical calcineurin inhibitors in atopic dermatitis *Eur Acad Dermatol* 2018;32:2074-2082.

## EFFICACIA

I TCI, utilizzati in dosaggio sufficiente e con una corretta applicazione, sono sicuri ed efficaci, come ampiamente dimostrato in questi ultimi venti anni da numerosissimi studi e meta-analisi, sia nella popolazione pediatrica sia in quella adulta. Siegfried et al., in una recente revisione sistematica su efficacia e sicurezza di CST verso TCI, hanno dimostrato come i dati a supporto dell'uso a lungo termine di TCI siano particolarmente robusti, mentre quelli a supporto dell'uso di CST siano limitati ai prodotti a potenza medio-bassa. In un articolo di revisione del 2018, che includeva i risultati combinati di 19 studi sull'uso dei TCI in pazienti con DA, le due formulazioni di tTAC allo 0,03% e 0,01% erano più efficaci dei CST a modesta potenza, con un'efficacia almeno simile a quella del CST di media potenza.

È noto come gli inibitori topici della calcineurina alleviano significativamente il prurito, che risulta molto ridotto già dopo i primi giorni di trattamento in adulti e in bambini. Una meta-analisi, atta a determinare quale tipo di trattamento fosse più efficace nel ridurre il prurito nella dermatite, ha dimostrato come i migliori risultati fossero legati agli inibitori topici, seguiti dai CST. I TCI possono essere usati come trattamento di mantenimento per ridurre al minimo l'uso dei CST in pazienti la cui malattia si è stabilizzata: l'applicazione di tacrolimus 2-3 volte a settimana per un massimo di 1 anno ha aumentato il numero di giorni senza riaccensioni e allungato il tempo della ricaduta. Recenti dati suggeriscono, inoltre, che i TCI possano avere un impatto positivo sul microbioma cutaneo alterato, in quanto riducono la colonizzazione da SA nelle lesioni e sono in grado di provocare un aumento della diversità microbica nelle zone lesionate. È stato descritto come gli inibitori della calcineurina non provochino né cataratta né glaucoma, il che li renderebbe particolarmente utili nel trattamento delle allergie oculari, compresa la congiuntivite indotta da dupilumab.

### Bibliografia di riferimento

- Beck KM, Seitzman GD, Yang EJ, et al. Ocular comorbidities of atopic dermatitis. part ii: ocular disease secondary to treatments. *Am J Clin Dermatol* 2019;20:807-815.
- Chen SL, Yan J, Wang FX. Two topical calcineurin inhibitors for the treatment of atopic dermatitis in pediatric patients: a meta-analysis of randomized clinical trials. *J Dermatol Treat* 2010;21:144-156.

El-Batawy MM, Bosseila MA, Mashaly HM. et al. Topical calcineurin inhibitors in atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. *J Dermatol Sci* 2009;54:76-87.

Ohtsuki M, Morimoto H, Nakagawa H. Tacrolimus ointment for the treatment of adult and pediatric atopic dermatitis: review on safety and benefits. *J Dermatol* 2018;45:936-942.

Sernicola A, Gattazzo I, Di Staso F, et al. Treatment of refractory conjunctivitis associated to dupilumab with topical pimecrolimus applied to the eyelid skin *Dermatol Ther* 2019;32:e13134.

Sher LG, Chang J, Patel IB et al. Relieving the pruritus of atopic dermatitis: a meta-analysis *Acta Derm Venereol* 2012;92:455-461.

Siegfried EC, Jaworski JC, Kaiser JD. et al Systematic review of published trials: long-term safety of topical corticosteroids and topical calcineurin inhibitors in pediatric patients with atopic dermatitis *BMC Pediatr* 2016;16:75.

Thaçi D, Chambers C, Sidhu M, et al. Twice weekly treatment with tacrolimus 0.03% ointment in children with atopic dermatitis: clinical efficacy and economic impact over 12 months. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010;24:1040-1046.

Wongpiyabovorn J, Soonthornchai W, Wilantho A, et al Effect of tacrolimus on skin microbiome in atopic dermatitis. *Allergy* 2019;74:1400-1406.

Yan J, Chen SL, Wang XL, et al FS. Meta-analysis of tacrolimus ointment for atopic dermatitis in pediatric patients. *Pediatr Dermatol* 2008;25:117-120.

## DOSAGGIO

Per un dosaggio ottimale si consiglia di utilizzare la "finger tip unit" (quantità di crema spremuta da un tubo che copre l'ultima falange del dito indice dalla piega sovrastante l'articolazione alla fine del dito indice), che tratta una superficie cutanea pari a quella coperta da due mani di adulto, dita comprese, essa è di circa 0,5 grammi. La quantità di tTAC stimata come massima su base giornaliera per evitare un aumento della sua concentrazione ematica e mantenere la sicurezza, è la seguente: negli adulti, unguento 0,1%, pari a 5 g, unguento allo 0,03% per i bambini di età 2-5 anni (peso corporeo, < 20 kg) pari a 1 g, per età compresa tra 6 e 12 anni (peso corporeo, 20-50 kg) pari a 2-4 g e per età di 13 anni o più (peso corporeo 50 kg) un massimo di 5 g. Il trattamento con entrambi gli inibitori prevede 2 applicazioni al giorno ( mattino e sera ) per 2-3 settimane, quindi solo una applicazione die fino a risoluzione delle lesioni cutanee e della sintomatologia pruriginosa peculiare della dermatite. Nel caso in cui non si verificano miglioramenti dopo 2 settimane di trattamento, prima di considerare opzioni terapeutiche alternative, va valutata con attenzione la compliance e l'eventuale l'influenza di fattori irritanti. In caso di applicazione del tTAC nei bambini di età > 2-15 anni è indicata la concentrazione dell'unguento allo 0,03%, in soggetti di età ≥ 16 anni quella allo 0,1% anche se dose, range di applicazione e tempo necessario per completare il trattamento devono essere determinati individualmente per ciascun paziente. Per quanto attiene il PIM crediamo che la crema all'1% possa essere applicata a partire dai 12 mesi di vita, come suggerito anche in recenti linee guida internazionali Il trattamento proattivo deve essere eseguito in collaborazione con un medico esperto nella valutazione della DA e si raccomanda la conti-

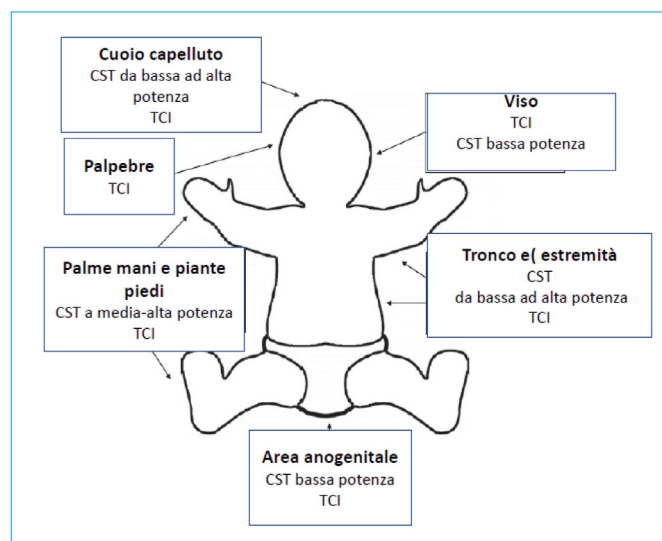


FIGURA 1. Siti di applicazione elettivi per TCI e CST.

nuazione della cura quotidiana della pelle con farmaci topici idratanti. Non è attualmente raccomandato il monitoraggio dei livelli ematici dei TCI. In Figura 1 sono indicati i siti preferenziali di applicazione di TCI e CST.

## 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.

Katoh N, Ohya Y, Ikeda M, et al. Japanese guidelines for atopic dermatitis 2020. *Allergol Int* 2020;69:356-369.

## EFFETTI COLLATERALI

Gli effetti collaterali più comunemente riportati sono reazioni nel sito di applicazione (bruciore, sensazione di punture sulla pelle, prurito ed eritema) più frequenti durante i primi giorni di applicazione. A causa del rilascio di neuropeptidi, gli effetti irritativi possono essere più persistenti ed essere aggravati da sudorazione intensa e/o assunzione di alcool in alcuni pazienti. Per ovviare alla sensazione di bruciore, si può iniziare la terapia con CST e preferire dapprima il tTAC 0,03% per poi proseguire con lo 0,1% se l'età lo permette. Si consiglia di mantenere il farmaco in frigorifero a 5-7 gradi, poiché il raffreddamento riduce l'instabilità vascolare cutanea e l'infiltrato di cellule infiammatorie.

Alcune segnalazioni riferiscono di dermatite allergica da contatto o reazione granulomatosa rosacea-like o di melanosì delle labbra, situazioni che richiedono la sospensione del trattamento. Occasionalmente può verificarsi follicolite ed è stato dimostrato un lieve incremento di prevalenza di infezioni virali cutanee con l'uso continuo o intermittente di TCI fino a 5 anni.

## Bibliografia di riferimento

Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2018;32:657-682.

## TCI E DERMATITE PERIORALE

La dermatite periorale è un'eruzione benigna, costituita da piccole papule e pustole infiammatorie o chiazze rosa e squamose intorno alla bocca. Sebbene la regione periorale sia l'area di distribuzione più comune, questa malattia può anche colpire la cute perioculare e paranasale. Per questo motivo, viene spesso definita dermatite periorifaziale. In alcuni pazienti esiste una associazione tra dermatite periorale e uso di corticosteroidi topici. Inizialmente, l'eruzione facciale risponde bene all'utilizzo dello steroide topico tuttavia, al momento della sua sospensione, l'eruzione ricorre e l'uso cronico topico di steroidi può far progredire la dermatite periorale e farla evolvere in un sottotipo granulomatoso della malattia. È stata segnalata dermatite periorale anche con l'uso di corticosteroidi per via nasale e per inalazione. Gli inibitori topici della calcineurina rappresentano un'opzione terapeutica efficace per i pazienti pediatrici con dermatite periorifaziale: uno studio su 132 pazienti (età media 4,2 anni) ha dimostrato una risposta completa nel 68,8% dei pazienti trattati con soli TCI, nel 75% dei pazienti trattati con TCI e metronidazolo e nel 77,8% dei pazienti trattati con TCI e un antibiotico sistemico. Gli eventi avversi erano rari e di lieve gravità.

## Bibliografia di riferimento

Ollech A, Yousif R, Kruse L, et al. Topical calcineurin inhibitors for pediatric periorificial dermatitis *J Am Acad Dermatol* 2020;82:1409-1414.

## TACROLIMUS VERSUS PIMECROLIMUS

Gli elementi che differenziano il tTAC dal PIM sono riportati in Tabella I mentre nella Tabella II sono segnalati i casi nei quali l'utilizzo dei TIM può essere preferibile all'utilizzo dei corticosteroidi topici.

**TABELLA I. Tacrolimus versus Pimecrolimus.**

Il tTAC ha una azione più potente per una diversa farmacocinetica (più alta penetrazione nella cute) e farmacodinamica (affinità per FKPB 3 volte superiore al PIM)

Il tTAC presenta efficacia superiore rispetto al PIM (diversi studi clinici)

Il tTAC ha un'azione più rapida e durevole

Il tTAC in unguento potrebbe essere un vantaggio sulla formulazione in crema del PIM per l'effetto "occlusivo" dell'unguento (più idratante anche se meno tollerato)

Il tTAC è indicato per la gestione della DA moderata grave, mentre il PIM per quella lieve moderata

**TABELLA II. Condizioni cliniche nelle quali gli inibitori della calcineurina possono essere preferibili ai CST.**

Resistenza agli steroidi
Tutte le zone sensibili (ad es. viso, anogenitale, pieghe della pelle)
Atrofia indotta da steroidi
Uso di steroidi topici ininterrotto a lungo termine
Dermatite periorale (vedi testo)

**TABELLA III. Indicazioni e controindicazioni Tacrolimus 0,03 e 0,1%.**

Indicazioni
Dermatite atopica moderata-grave in cui: <ol style="list-style-type: none"> <li>non si ha risposta alla terapia di prima linea con CST</li> <li>esistono controindicazioni al trattamento con CST</li> <li>si possono verificare effetti indesiderati indotti dall'uso di CST, come atrofia cutanea o telangiectasia</li> <li>è necessaria una terapia di mantenimento a lungo termine.</li> <li>approvato per la terapia di mantenimento per prevenire le riacensioni e prolungare gli intervalli senza riacutizzazioni in pazienti che manifestano alta frequenza di recidive *</li> </ol>
Controindicazioni
Assolute
Ipersensibilità al tTAC o ad altri componenti dell'unguento
Relative
Bambini di età < 2 anni
Infezioni cutanee attive nel sito di applicazione
Superfici erosive o ulcerative nel sito di applicazione (se esse sono presenti in forma multipla, l'applicazione di questo unguento dovrebbe essere iniziata dopo il miglioramento dell'eruzione ottenuto con CST)
Pazienti immunocompromessi primitivamente o secondariamente o con neoplasie
Eventuali linfadenopatie presenti al momento dell'inizio della terapia vanno valutate e tenute sotto osservazione
Non va utilizzato sotto bendaggio occlusivo
La combinazione con la fototerapia non è raccomandata
<i>NB: non deve essere applicato sulla pelle entro due ore dall'applicazione di una crema emolliente</i>

\* In tutti questi soggetti va incoraggiata la protezione solare per ridurre un ipotetico rischio di fotocarcinogenesi

Nelle Tabelle III e IV sono riportate le indicazioni e le controindicazioni generali dei TCI.

**TABELLA IV.** Indicazioni e controindicazioni *Pimecrolimus* crema 1%.

**Indicazioni**

Dermatite atopica lieve moderata in cui:

- non si ha risposta alla terapia di prima linea con CST
- Esistono controindicazioni al trattamento con CST
- si possono verificare effetti indesiderati indotti dall'uso di CST
- come atrofia cutanea o telangectasia
- è necessaria una terapia di mantenimento a lungo termine
- approvato per la terapia di mantenimento per prevenire le riaccensioni e prolungare gli intervalli senza riacutizzazioni in pazienti che manifestano alta frequenza di recidive \*

**Controindicazioni**

**Assolute**

Ipersensibilità al PIM o ad altri componenti della crema

**Relative**

Bambini di età < 1 anno

Infezioni cutanee attive nel sito di applicazione

Superfici erosive o ulcerative nel sito di applicazione ( se esse sono presenti in forma multipla, l'applicazione di questo unguento dovrebbe essere iniziata dopo il miglioramento dell'eruzione ottenuto con CST).

Pazienti immunocompromessi primitivamente o secondariamente o con neoplasie

Eventuali linfadenopatie presenti al momento dell'inizio della terapia vanno valutate e tenute sotto osservazione

Non va utilizzato sotto bendaggio occlusivo

La combinazione con la fototerapia non è raccomandata

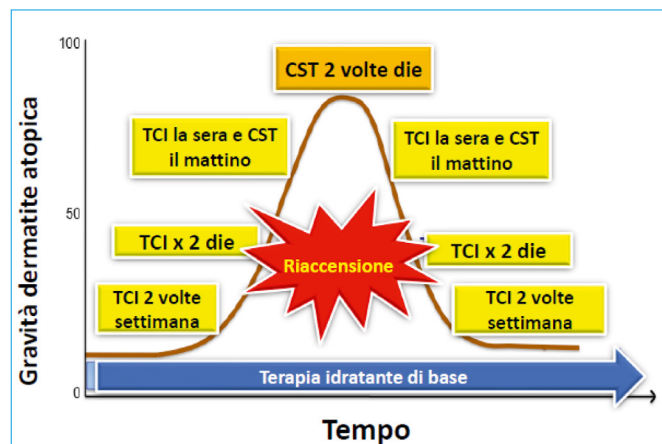
\* In tutti questi soggetti va incoraggiata la protezione solare per ridurre un ipotetico rischio di fotocarcinogenesi

**Bibliografia di riferimento**

Remitz A, De Pità O, Mota A, et al. Position statement: topical calcineurin inhibitors in atopic dermatitis. *Eur Acad Dermatol* 2018;32:2074-2082.

**COMBINAZIONE TERAPEUTICA: CORTICOSTEROIDI TOPICI E INIBITORI DELLA CALCINEURINA**

TCl possono essere combinati con l'uso di CST in vari modi, come illustrato nella Figura 2. Il picco del diagramma rappresenta il momento più grave di una riaccensione della dermatite. Quando la DA è più severa per controllare la riaccensione gli steroidi vengono spesso utilizzati per primi, man mano che si verifica un miglioramento, un inibitore topico della calcineurina può essere utilizzato al mattino, ad



**FIGURA 2.** Terapia di combinazione per prevenire e trattare le riaccensioni della DA.

esempio, e un corticosteroide topico la sera. Quando i segni di dermatite atopica attiva scompaiono, l'uso dell'inibitore della calcineurina può essere ridotto a giorni alterni ed eventualmente a solo due volte a settimana (lunedì e venerdì), sia per il suo effetto "steroid sparing" sia per prevenire le riaccensioni, come già detto.

**EVIDENZE PER LA SICUREZZA E LA TOLLERABILITÀ**

Come è noto, nel 2004, dopo solo pochissimi anni dalla messa in commercio degli inibitori della calcineurina, la *Food and Drug Administration* degli Stati Uniti (FDA) ha riesaminato il database dell'*Adverse Event Reporting System* e ha segnalato 19 casi di neoplasia relativi al tacrolimus e 10 casi relativi al pimecrolimus, con un caso comune a entrambe le serie di casi. Nel 2005 ha emesso un *Black Box warning* relativo a un rischio teorico di tumori cutanei e/o linfoma.

In realtà, è ormai chiaro che l'evidenza segnalata fosse insufficiente per determinarne l'effettiva causalità tanto che nel 2015 Lunger ha sostenuto che, nel caso dei TCl, per la prima volta, era stato istituito un *black box* più per motivi ipotetici che per reali motivi di sicurezza. L'agenzia europea EMEA (*European Agency for the Evaluation of Medicinal Products*) ha dichiarato successivamente che sulla base dei reports allora esistenti era impossibile esprimere un giudizio finale sul rischio oncogenico associato all'uso di TCl e ha concluso, in base ai numerosi studi successivamente riportati, che i benefici del trattamento con i TCl superano il rischio oncogenico eventualmente associato al loro utilizzo.

Anche altre numerose organizzazioni professionali canadesi, americane ed europee hanno pubblicato dichiarazioni sulla sicurezza dei TCl e hanno specificamente respinto un'associazione causale tra TCl e aumento dei tassi di malignità. Un ampio articolo di revisione condotto dall'*International Journal of Cancer Management* ha valutato

diversi studi, tra cui meta-analisi e revisioni sistematiche, e confermato che a tutt'oggi non esistono prove scientifiche dell'associazione tra l'uso di TCI e una maggiore incidenza di tumori della pelle e linfomi in pazienti con DA. Nel 2018 uno studio multicentrico di coorte nei database delle popolazioni dei Paesi Bassi, Danimarca, Svezia e Regno Unito ha valutato un elevatissimo numero di pazienti affetti da dermatite: 19.948 bambini e 66.127 adulti trattati con tTAC, 23.840 bambini e 37.417 adulti con PIM e confrontati con 584.121 pazienti che hanno applicato CST e 257.074 soggetti non trattati. L'uso di tTAC e PIM è stato associato a un aumentato rischio di linfoma ma gli "incidence rates" bassi dimostrati implicano che esso rappresenta solo un piccolo rischio in eccesso per i singoli pazienti. Inoltre, gli autori hanno sottolineato che residui fattori confondenti, come la gravità della DA, l'aumento del monitoraggio di pazienti gravi e la causalità inversa potrebbero aver influenzato i risultati.

Subito dopo la *Black Box*, sono stati creati due importanti registri per valutare il rischio di tumori maligni: il PEER (*Pediatric Eczema Elective Registry*) che ha reclutato bambini di età compresa tra 2 e 17 anni trattati con pimecrolimus e l'APPLES (*A Prospective Pediatric Longitudinal Evaluation to Assess the Long-Term Safety of Tacrolimus Ointment for the Treatment of Atopic Dermatitis*) in cui sono stati selezionati bambini fino ai 16 anni trattati con il tTAC, per un periodo  $\geq 6$  settimane.

Nello studio PEER, dati riportati dal 2005 al maggio 2014, includono 7457 bambini con 26 792 persone-anno di follow-up e segnalano in totale cinque tumori maligni, tra cui due leucemie, un osteosarcoma e due linfomi. Non sono stati segnalati tumori della pelle. I rapporti di incidenza per tutti i tumori maligni, valutati come esito primario, non erano statisticamente significativi. La conclusione definitiva è stata che è improbabile che il PIM topico usato in questa coorte per trattare la DA sia associato a un aumentato rischio di malignità.

Più recentemente, Paller et al. hanno riportato i risultati dello studio di coorte APPLES. La ratio di incidenza standardizzata per eventi di cancro è stata analizzata in relazione a sesso, età e dati di controllo, abbinati alla razza e ai registri di cancro nazionale. Su un totale di 7954 pazienti arruolati, 2125 pazienti hanno completato lo studio di oltre 10 anni. Nonostante la controversia sulla possibilità che la dermatite stessa possa rappresentare un fattore rischio di malignità, gli autori hanno concluso che l'incidenza del cancro era quella prevista. Non esiste perciò nessun supporto all'ipotesi iniziale che il tacrolimus aumenti il rischio di cancro a lungo termine nei bambini affetti da DA. Un'altra interessante e recente ricerca ha valutato il rapporto tra malattie allergiche, uso di corticosteroidi e linfoma di Hodgkin (HL) e ha riportato come l'immunosoppressione sia stata associata a una probabilità 6 volte maggiore di linfoma con un cambiamento minimo, dopo l'aggiustamento per gli steroidi. Qualsiasi malattia allergica o dermatite atopica da sole erano associati a una probabilità aumentata di 1,4 volte di HL (aOR, 1,41; IC 95%, 1,24-1,60 e 1,41; IC 95%, 1,20-1,65), rispettivamente. Precedenti trattamenti con steroidi erano associati a una probabilità di HL 1,4 volte maggiore (aOR, 1,38; IC al 95%, 1,20-1,59). Oltre ai fattori di rischio stabiliti (immunosoppres-

sione e mononucleosi infettiva), le malattie allergiche e la dermatite stessa sono quindi fattori di rischio per l'HL.

Studi pediatrici supportano anche la mancanza di immunosoppressione sistemica da TCI utilizzati a breve e a lungo termine. Da notare che lo studio PETITE sul trattamento della DA lieve-moderata in lattanti (età  $\geq 3$  mesi a  $< 12$  mesi) trattati con pimecrolimus (n = 1205) o CST di bassa-media potenza (n = 1213), con un follow-up di 5-6 anni, non ha osservato nessuna differenza tra i gruppi di trattamento rispetto a: (i) incidenza di frequenti eventi avversi ( $\geq 5\%$ ); (ii) eventi avversi di interesse clinico primario (ad es. infezioni batteriche/ o virali); (iii) eventi avversi gravi; (iv) tasso di crescita del lattanti e (v) titoli di anticorpi ai comuni antigeni dei vaccini. Gli autori hanno confermato che "non c'erano problemi di sicurezza nell'uso nella vita reale di PIM o CST.

## CONCLUSIONI

Sulla base delle evidenze disponibili, le autorità di regolamentazione e le organizzazioni dermatologiche internazionali hanno concluso che i vantaggi dei TCI superano i loro rischi potenziali se utilizzati nelle popolazioni appropriate e per la durata di tempo raccomandata. Tutta la comunità scientifica si augura vivamente che i numerosissimi dati a disposizione siano un impulso definitivo a eliminare il black box warning, con enorme beneficio non solo dei pazienti ma anche dei medici prescrittori.

## Bibliografia di riferimento

- Asgari MM, Tsai AL, Avalos L, et al. Association between topical calcineurin inhibitor use and keratinocyte carcinoma risk among adults with atopic dermatitis. *JAMA Dermatol* 2020;156:1-8.
- Castellsague J, Kuiper JG, Pottegård A, et al. A cohort study on the risk of lymphoma and skin cancer in users of topical tacrolimus, pimecrolimus, and corticosteroids (Joint European Longitudinal Lymphoma and Skin Cancer Evaluation - JOELLE study). *Clin Epidemiol* 2018;10:299-310.
- Luger T, Boguniewicz M, Carr W, et al. Pimecrolimus in atopic dermatitis: consensus on safety and the need to allow use in infants. *Pediatr Allergy Immunol* 2015;26:306.
- Margolis D, Abuabara K, Hoffstad O, et al. Association between malignancy and topical use of pimecrolimus. *JAMA Dermatol* 2015;151:594-599.
- Paller AS, Fölster-Holst R, Chen SC, et al. No evidence of increased cancer incidence in children using topical tacrolimus for atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2020;83:375-381.
- Radovic TC, Kostovic K, Ceovic R, et al. Topical calcineurin inhibitors and malignancy risk. *Int J Cancer Manag* 2017;10:e6173.
- Rafiq M, Hayward A, Warren-Gash C, et al. Allergic disease, corticosteroid use, and risk of hodgkin lymphoma: a United Kingdom nationwide case-control study. *J Allergy Clin Immunol* 2020;145:868-786.
- 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.
- [www.ema.europa.eu/en/documents/referral/questions-answers-protopic/protopy-elidel\\_en.pdf](http://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/questions-answers-protopic/protopy-elidel_en.pdf)