

Nella dermatite atopica il tacrolimus crema è vantaggioso rispetto agli steroidi?

Manuela Pasini*, Antonella Stazzoni°

*UO di Pediatria e TIN, Ospedale "M. Bufalini", ASL di Cesena, °Pediatria di famiglia, ACP Romagna

Abstract

In atopic dermatitis is tacrolimus cream more efficacious than topical corticosteroids? The problem analysed in this "scenario" regards a child with atopic dermatitis treated unsuccessfully with topical applications of corticosteroids. A research through PubMed (using Clinical Queries) in order to compare the efficacy of a tacrolimus treatment versus corticosteroids was done. One RCT double blind study, using the intention to treat, was found. The conclusions are that, considering the drug's concentration (0.1-0.03%), tacrolimus NNT is 3 and 4.3. The study brings up satisfying results but it doesn't give an answer regarding the efficacy of tacrolimus when topical application of corticosteroids is not successful.

Quaderni acp 2004; 11(1): 30-31.

Key words Atopic dermatitis. Tacrolimus. Corticosteroids.

Il problema analizzato in questo scenario riguarda il caso di un bambino con dermatite atopica, già trattato con scarso risultato con steroidi topici. Viene effettuata una ricerca su PubMed utilizzando la maschera delle Clinical Queries per controllare l'efficacia del tacrolimus confrontato con gli steroidi. La ricerca permette di reperire uno studio (RCT in doppio cieco, con utilizzo della intention to treat), dal quale è possibile dedurre che, a seconda della concentrazione del farmaco (0.1-0.03%), il NNT del tacrolimus è di 3 e 4.3. Il risultato sembra soddisfacente, ma la ricerca non risponde al quesito della possibile efficacia del tacrolimus in caso di insuccesso degli steroidi topici.

Parole chiave Dermatite atopica. Tacrolimus. Steroidi.

Scenario clinico

Viene in ambulatorio un bambino di 6 anni con dermatite atopica di grado medio-severo. La madre dice che da diverso tempo utilizza gli steroidi topici con miglioramento transitorio, e chiede informazioni sull'uso di una nuova crema al tacrolimus di cui ha letto sui giornali.

Background

La dermatite atopica è una malattia infiammatoria cronica della cute con periodiche riacutizzazioni. L'impiego regolare di emollienti e l'uso di steroidi topici durante le riacutizzazioni rappresentano il trattamento standard delle lesioni; tuttavia l'impiego protratto di steroidi topici non è esente da effetti collaterali sia locali, quali soprattutto l'atrofia cutanea, che sistemici (1,2). La crema al tacrolimus è la prima esperienza di trattamento con immunomodulatori topici. Al contrario degli steroidi non interferisce con la sintesi del collagene, non causa atrofia cutanea e

l'assorbimento sistemico è minimo (3,4).

La domanda in tre parti

Cerco nella letteratura se ci sono valutazioni dell'efficacia del tacrolimus crema rispetto al cortisone nella dermatite atopica. In un bambino di 6 anni con **dermatite atopica** [POPOLAZIONE], l'utilizzo di **crema al tacrolimus** confrontata con quella all'idrocortisone [INTERVENTO] ha ugual efficacia nel risolvere i **sintomi della fase acuta** [OUTCOME]?

Strategia di ricerca

Verifico nel MeSH di PubMed l'esistenza dei seguenti termini:

Child - Tacrolimus - Anti-inflammatory Agents, Steroidal - Atopic Dermatitis.

Traduco la domanda su PubMed nella maschera *Clinical Queries Using Research Methodology Filters* selezionando **Therapy and Specificity: "Child" AND "Atopic dermatitis" AND ("Tacrolimus" OR "Anti-inflammatory Agents, Steroidal") AND "Outcome"**.

La ricerca seleziona 11 articoli. Ne scelgo uno che confronta i due trattamenti.

Articolo selezionato

Reitamo S, Van Leent EJM, Ho V, et al. for the European/Canadian Tacrolimus Ointment Study Group. 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

Caratteristiche dello studio

Nazione: Europa - Canada

Tipo di studio: Studio clinico multicentrico randomizzato controllato in doppio cieco (RCT)

Setting: 27 dipartimenti di dermatologia di 6 Paesi europei e del Canada

Pazienti e interventi confrontati

Facevano parte dello studio 560 pazienti di età compresa tra 2 e 15 anni con dermatite atopica di grado moderato-severo e interessamento della superficie corporea fra il 5% e il 60%. I pazienti venivano randomizzati in tre gruppi confrontabili per caratteristiche cliniche e demografiche. **Gruppo controllo:** 185 pazienti ricevevano crema all'idrocortisone acetato all'1%. **Gruppi sperimentali:** 2 gruppi: il primo (189 pazienti) riceveva crema al tacrolimus allo 0.03%, mentre il secondo (186 pazienti) riceveva tacrolimus allo 0.1%. Hanno completato lo studio: del gruppo controllo 165 pazienti su 185, del gruppo tacrolimus 0,03% 168 su 189, e del gruppo tacrolimus 0,1% 173 su 186. Le perdite erano quindi rispettivamente del 10,8%, dell'11.1% e del 6.9%.

Il trattamento consisteva nell'applicazione di un sottile strato di crema 2 volte al dì nelle aree affette e proseguiva per 7 giorni dopo la guarigione delle lesioni. Era prevista una visita di screening entro 7 giorni dall'inizio dello studio, seguita da successivi controlli nei giorni 0 (giorno di assegnazione al tipo di trattamento in cieco), 3-7-14 e 21 e ancora 2 settimane dopo la sospensione del trattamento.

Per corrispondenza:

Manuela Pasini

e-mail: manu_pas@libero.it

leggere e fare

TABELLA 1: PERCENTUALE DI RIDUZIONE (mEASI) DOPO TRE SETTIMANE DI TRATTAMENTO (TUTTE LE REGIONI DEL CORPO)

Idrocortisone	Tacrolimus 0,03%	Tacrolimus 0,1%
36%	52.5% (p<0,05)	60.5% (p<0,001)

TABELLA 2: PERCENTUALE DI RIDUZIONE (mEASI) DOPO TRE SETTIMANE DI TRATTAMENTO (REGIONE TESTA E COLLO)

Idrocortisone	Tacrolimus 0.03%	Tacrolimus 0.1%
43.3%	62.5% (p<0.05)	75.2% (p<0.001)

TABELLA 3: ANALISI DEGLI EVENTI PRESENTATI DAGLI AUTORI

EVENTO	CER	EER T.0.03%	EER T.0.1%	RBI T.0.03%	RBI T.0.1%	ABI T.0.03%	ABI T.0.1%	NNT T.0.03%	NNT T.0.1%
Miglioramento > 90%	26/165 0.15	65/168 0.38	84/173 0.48	1.5	2.2	0.23	0.33	4,3 IC 3.1-7.3	3 IC 2.4-4.3

CER: eventi nel gruppo di controllo; EER: eventi nel gruppo sperimentale; RBI: aumento relativo del beneficio terapeutico nei trattati rispetto ai controlli [EER-CER/CER]; ABI: aumento assoluto del beneficio terapeutico nei trattati rispetto ai controlli [EER-CER]

Criteria di valutazione

In occasione di ogni visita si valutava il grado di eritema, edema, escoriazioni e lichenificazione su una scala da 0 a 3 e la percentuale di superficie corporea affetta dalla dermatite di quattro regioni: a) testa e collo; b) tronco; c) arti superiori; d) arti inferiori. A ogni controllo veniva anche rilevata l'intensità del prurito nelle 24 ore precedenti con una scala ideale da 0 a 10. Ciascuna di queste valutazioni veniva utilizzata per calcolare un indice di estensione e severità della dermatite (mEASI). Gli sperimentatori hanno valutato anche la risposta clinica complessiva al trattamento, risposta che poteva variare da "completamente guarito" a "nessun miglioramento" attraverso gradi intermedi di miglioramento. È stato applicato il principio della "intention to treat" in quanto nell'analisi dei risultati sono stati inclusi tutti i pazienti randomizzati che avevano ricevuto almeno una applicazione del farmaco.

Risultati

1. Confronto (tabelle 1 e 2) tra gruppo controllo e gruppi sperimentali rispetto ad outcome clinici quali la percentuale di riduzione dell'indice di severità ed estensione della dermatite (mEASI), rispetto al basale. Risultati analoghi si ottenevano quando si valutava la regione della testa e collo. La crema al tacrolimus ad entrambe le concentrazioni determinava un miglioramento clinico evidente dopo 3 giorni di trattamento che progrediva durante le tre settimane di applicazione del farmaco; con l'idrocortisone il miglioramento raggiungeva un plateau dopo sette giorni di

trattamento. La riduzione del mEASI con l'impiego delle creme al tacrolimus è statisticamente significativa: p<0.001 con tacrolimus 0.1% e p<0.05 con tacrolimus 0.03%. I risultati non erano influenzati dall'età dei pazienti trattati.

2. Confronto (tabella 3) tra gruppo controllo e gruppi sperimentali rispetto alla valutazione clinica di pressoché completa (>90%) guarigione delle lesioni.

Commento

L'impiego del tacrolimus è associato a una maggiore percentuale di guarigione delle lesioni acute rispetto all'idrocortisone. Un NNT di 4 nel gruppo trattato con tacrolimus allo 0.03% e di 3 nel gruppo con tacrolimus allo 0.1% significa che si devono trattare rispettivamente 4 e 3 bambini per ottenere una guarigione in più rispetto all'idrocortisone. Gli intervalli di confidenza sono molto ristretti, per cui i risultati sono accettabili. La differenza tra le due concentrazioni di tacrolimus non appare così importante. L'unico evento avverso osservato nei gruppi sperimentali fu il bruciore cutaneo nella sede di applicazione della crema al tacrolimus, effetto peraltro transitorio già dopo i primi giorni di trattamento. L'assorbimento sistemico del farmaco non è stato significativo.

Discussione

Secondo lo studio esaminato la crema al tacrolimus potrebbe rappresentare un trattamento efficace e sicuro della dermatite atopica di grado moderato-severo in fase acuta nei bambini di età compresa tra

2 e 15 anni; potrebbe pertanto costituire una valida alternativa all'impiego degli steroidi topici, in assenza di effetti collaterali significativi. Una sintesi commentata di alcuni lavori su adulti e bambini, comparsa sull'ultimo numero del 2003 di *Prescrire* riguardo all'impiego del tacrolimus, non pare giungere alle stesse conclusioni (5). I revisori evidenziano come non ci siano studi che valutano l'efficacia del tacrolimus in caso di insuccesso degli steroidi topici (si tratta esattamente del nostro caso) e come quindi non se ne conosca ancora l'efficacia in questi casi. Altre critiche sollevate riguardano l'impiego dell'indice mEASI non ancora stato validato per valutare differenze di efficacia tra diversi trattamenti e la scelta non proprio ottimale dell'idrocortisone acetato come trattamento di confronto, considerata la sua modesta efficacia. Secondo gli stessi commentatori molte incertezze persistono anche sugli effetti collaterali a breve (infettivi) e lungo termine (rischio di tumori indotti) del tacrolimus. Resterebbe quindi ancora da definire bene la collocazione del tacrolimus nel trattamento della dermatite atopica. ♦

Bibliografia

- (1) Fisher DA. Adverse effects of topical corticosteroids use. *West J Med* 1995;162:123
- (2) Feiwel M. Adrenal unresponsiveness associated with clobetasol propionate. *Lancet* 1974;2:112-3
- (3) Reitamo S. Tacrolimus ointment does not affect collagen synthesis: results of a single centers randomized trial. *J Invest Dermatol* 1998;111:396-8
- (4) Remitz A. Tacrolimus ointment reduces staphylococcal colonization of atopic dermatitis lesion. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:196-7
- (5) *Rev Prescrire* 2003; 23 (245):805-9