



GEMINI 2008

**GIORNATE MULTIDISCIPLINARI
INTERATTIVE ITALIANE
DI PEDIATRIA**

DEDICATO AL PROF. MAURIZIO MIRAGLIA DEL GIUDICE

**15 - 17 GIUGNO 2008
CENTRO CONGRESSI SIMERI (CZ)**

Con il Patrocinio



SIP



Dipartimento Pediatria "F. Fedeli"
II Università di Napoli

Quando e come utilizzare gli Immunomodulanti Topici nella dermatite atopica

Fabio Decimo

Servizio Autonomo Asma e Fisiopatologia Respiratoria Infantile
"Maurizio Miraglia del Giudice"

II Università - Napoli

DERMATITE ATOPICA

Epidemiologia

- ◆ **In questi ultimi decenni la prevalenza della DA è aumentata nettamente in tutto il mondo. Nei paesi industrializzati, ad alto livello socioeconomico, la percentuale in età pediatrica varia dal 10 al 20%; in Italia è di circa il 15%.**
- ◆ **Nell'85% dei casi si manifesta nei primi 5 anni di vita; sotto l'anno di vita viene colpito circa il 60% dei lattanti.**
- ◆ **In genere regredisce completamente nel 50-60% dei casi, ma l'80% dei bambini con DA grave potrà accusare riesacerbazioni della malattia durante la loro vita.**

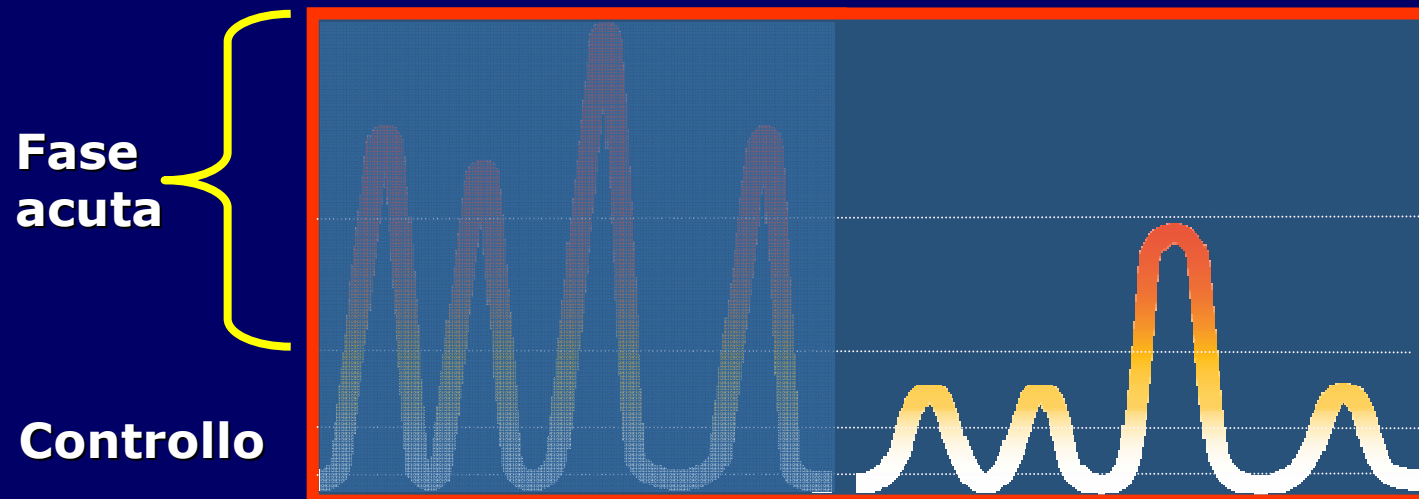
DERMATITE ATOPICA

E' una patologia a grosso impatto sulla qualità della vita per la presenza di:

- ✦ **Problemi psicologici dovuti alle evidenti lesioni cutanee**
- ✦ **Problemi collegati al circolo vizioso prurito - grattamento**
- ✦ **Problemi collegati alla perdita di sonno e alla mancanza di concentrazione a scuola o al lavoro (per i genitori)**
- ✦ **Problemi collegati alla necessità di trattamenti ripetuti, al tempo impiegato per porli in atto e ai costi di gestione spesso molto onerosi**

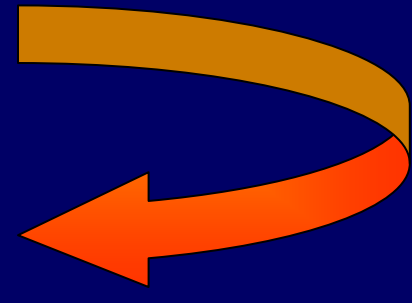
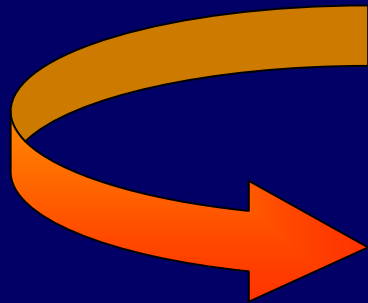
Obiettivi terapeutici della DA

- ❖ Ridurre l'espressione della malattia, in particolare gravità ed estensione, in modo da migliorare notevolmente la qualità della vita
- ❖ Controllare le riacutizzazioni mantenendo la malattia in una fase di remissione



Approccio terapeutico alla DA

Tipo di intervento



Non Farmacologico

Farmacologico



DERMATITE ATOPICA

Terapia topica

Corticosteroidi topici (CST)


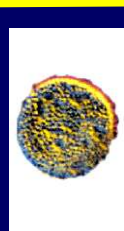








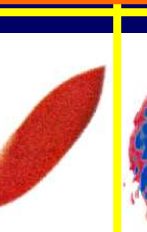
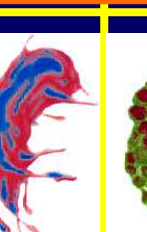
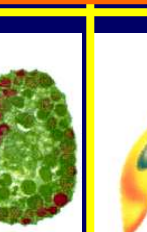

- ❖ Efficaci* e ben tollerati per trattamenti a breve termine, ma poco selettivi

Immunomodulatori topici (TMI)

- ❖ Efficaci e ben tollerati, ma più selettivi

* Il 70% dei bambini trattati con CST presentano recidive della DA 16 settimane dopo la loro sospensione.

Selettività pimecrolimus vs tacrolimus e corticosteroidi

	T-L	Ms	L-C	Bas	B-L	Ker	Mac	Eos	Fb
Pimecrolimus									
Tacrolimus									
Corticosteroidi									

Statement gestione DA

CST

Leung YMD et al - Ann All Asthma & Immunopathol 2004;93:S1-21

- ✦ I CST sono tuttora i farmaci di prima scelta nella terapia delle riacutizzazioni della DA (A)
- ✦ I CST a bassa potenza sono raccomandati per la terapia di mantenimento, mentre quelli a media-alta potenza dovranno essere impiegati per la gestione delle riacutizzazioni e applicati sulle aree cutanee affette per brevi periodi di tempo (A)
- ✦ I CST potenti, fluorurati, sono da evitare in zone quali viso, palpebre, genitali e aree intertriginose, così come nei bambini piccoli (D)

Statement gestione DA

CST

Leung YMD et al - Ann All Asthma & Immunopathol 2004;93:S1-21

- ❖ **I CST ultrapotenti** dovranno essere usati solo per periodi di tempo molto brevi (qualche giorno) e solo in aree lichenificate (D)
- ❖ **Il grado di assorbimento dei CST attraverso la cute da cui derivano i potenziali effetti collaterali, dipende in linea diretta da:**
 - entità della superficie cutanea affetta
 - impiego di bendaggio occlusivo
 - potenza del CST (l'assorbimento è maggiore per le formulazioni in unguento) (D)

Effetti collaterali potenziali dei CST

Cutanei

- ❖ **Atrofia cutanea / striae**
- ❖ **Alterazione della barriera cutanea**
- ❖ **Telangiectasie, alterata pigmentazione**
- ❖ **Eruzioni acneiformi o tipo rosacea, dermatite periorale**
- ❖ **Ipertricosi**

Effetti collaterali potenziali dei CST

Sistemici

- ❖ **Soppressione dell'asse ipofisi-surrene**
- ❖ **Ritardo della crescita**
- ❖ **Sindrome di Cushing**
- ❖ **Alterazione della densità ossea**

Corticosteroido fobia (non compliance)

Tachifilassi (rebound allergia)

Tossicità oculare

Effetti negativi dei CST sulla barriera cutanea

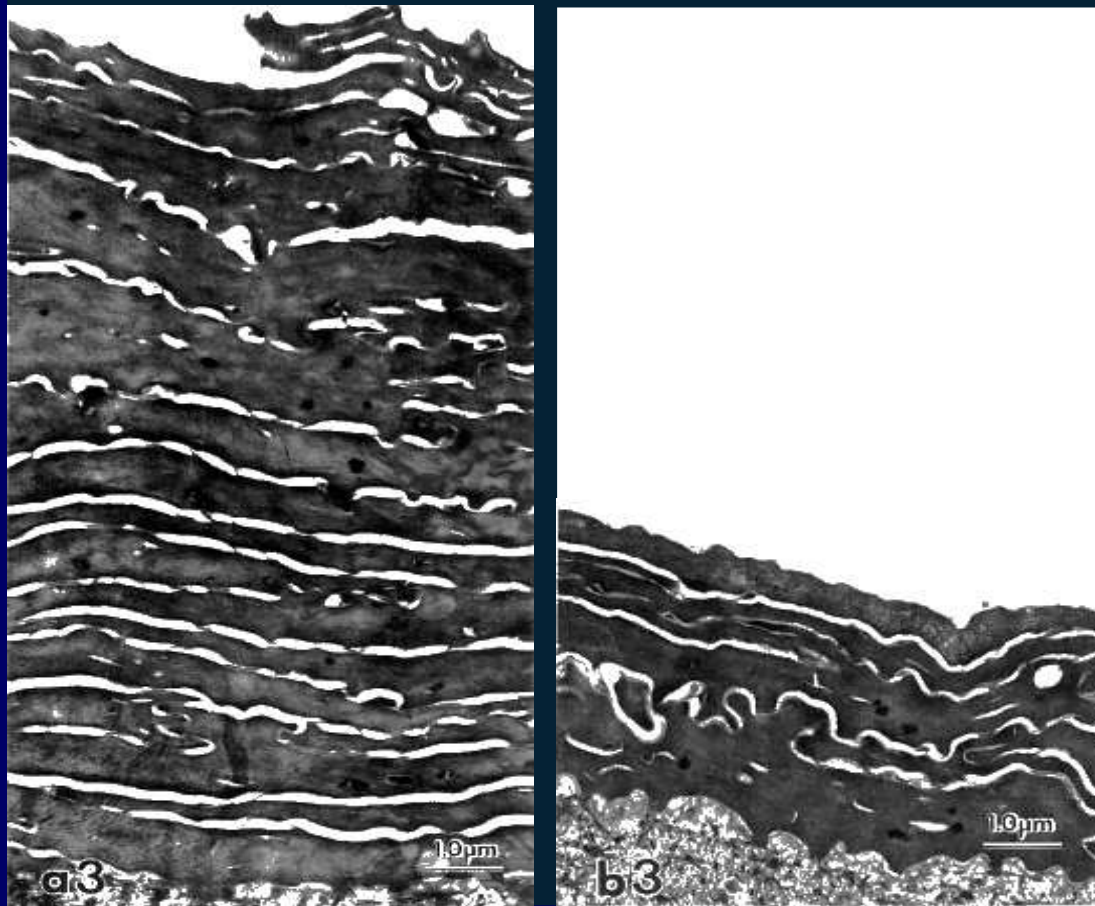
Il loro impiego, a breve e lungo termine, può alterare la barriera cutanea perché:

- ❖ inducono atrofia cutanea agendo sia a livello epidermico che dermico
- ❖ riducono la sintesi dei lipidi intercellulari lamellari
- ❖ possono promuovere la degradazione dei corneodesmosomi



Depletion of stratum corneum intercellular lipid lamellae and barrier function abnormalities after long-term topical corticosteroids.

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



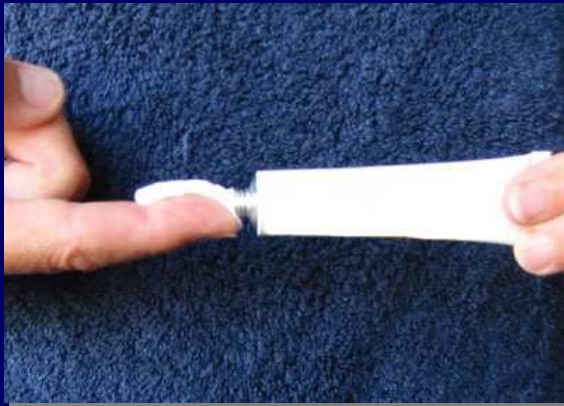
Controllo

CST

Rispetto al controllo si assiste ad un marcato assottigliamento dello strato corneo (50% circa), con riduzione significativa ($p < 0,01$) del numero degli strati e ad incremento della TEWL (21.3 g/m² vs 6.7 g/m²)

Dosaggio adeguato dei CST

Finger Tip Unit



FTU = 0,5 Gr

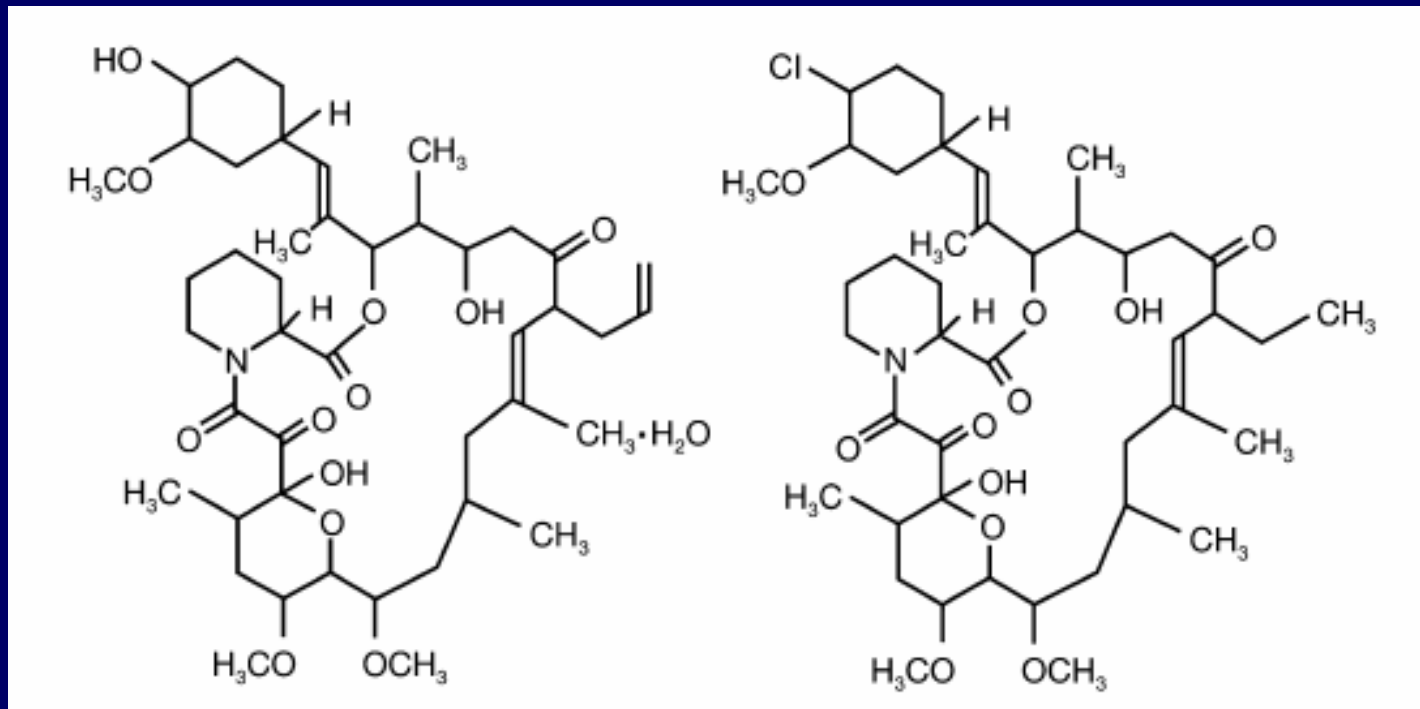
ONE adult fingertip unit (FTU)*

Number of finger tip units (FTUs)

Age	Face & neck	Arm & hand	Leg & foot	Trunk (front)	Trunk (back) inc. buttocks
Adult	2½	4	8	7	7
Children:					
3-6 months	1	1	1½	1	1½
1-2 years	1½	1½	2	2	3
3-5 years	1½	2	3	3	3½
6-10 years	2	2½	4½	3½	5

* One adult fingertip unit (FTU) is the amount of ointment or cream expressed from a tube with a standard 5mm diameter nozzle, applied from the distal crease to the tip of the index finger.

INIBITORI DELLA CALCINEURINA



Tacrolimus

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

Prodotto naturale derivato dallo
Streptomyces tsukbaenesis

Pimecrolimus

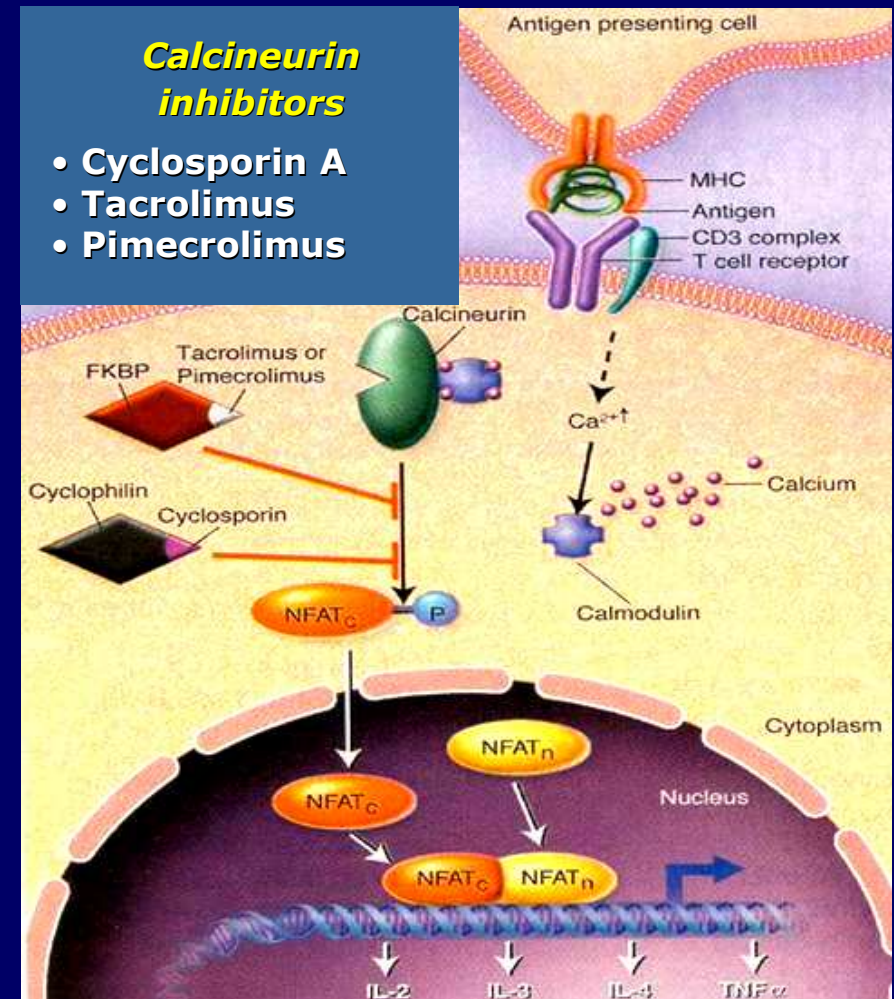
(crema 1%)

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

INIBITORI DELLA CALCINEURINA

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

- Questi, penetrato nel nucleo, si lega alla regione promoter di alcuni geni stimolando la trascrizione e rilascio di IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-13, IFN γ , TNF α , GM-CSF.
- Sono in grado, inoltre, di:
 - bloccare il rilascio di mediatori da mastociti e basofili
 - di influenzare il numero di cellule dendritiche
 - di diminuire la sensibilità dei recettori ad alta affinità per le IgE
 - di agire sui neuromediatori responsabili del prurito



INIBITORI DELLA CALCINEURINA

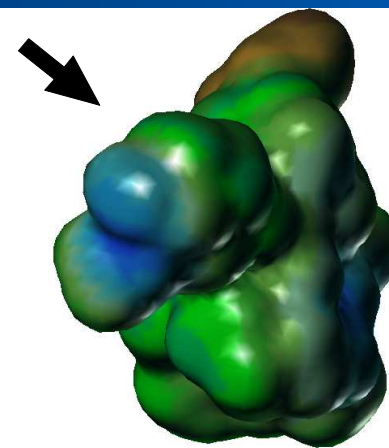
**Assorbimento
sistemico**

INIBITORI DELLA CALCINEURINA

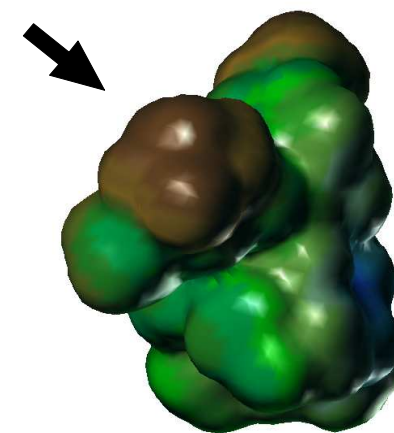
Alomar A et al – Br J Dermat 2004;151:3-27

Entrambi hanno una grande affinità per il compartimento cutaneo e un ridotto assorbimento sistemico, ***in particolare il pimecrolimus*** in rapporto alla sua alta lipofilia

Tacrolimus



Pimecrolimus



Blu regioni idrofile - marrone regioni lipofile

Inibitori della calcineurina

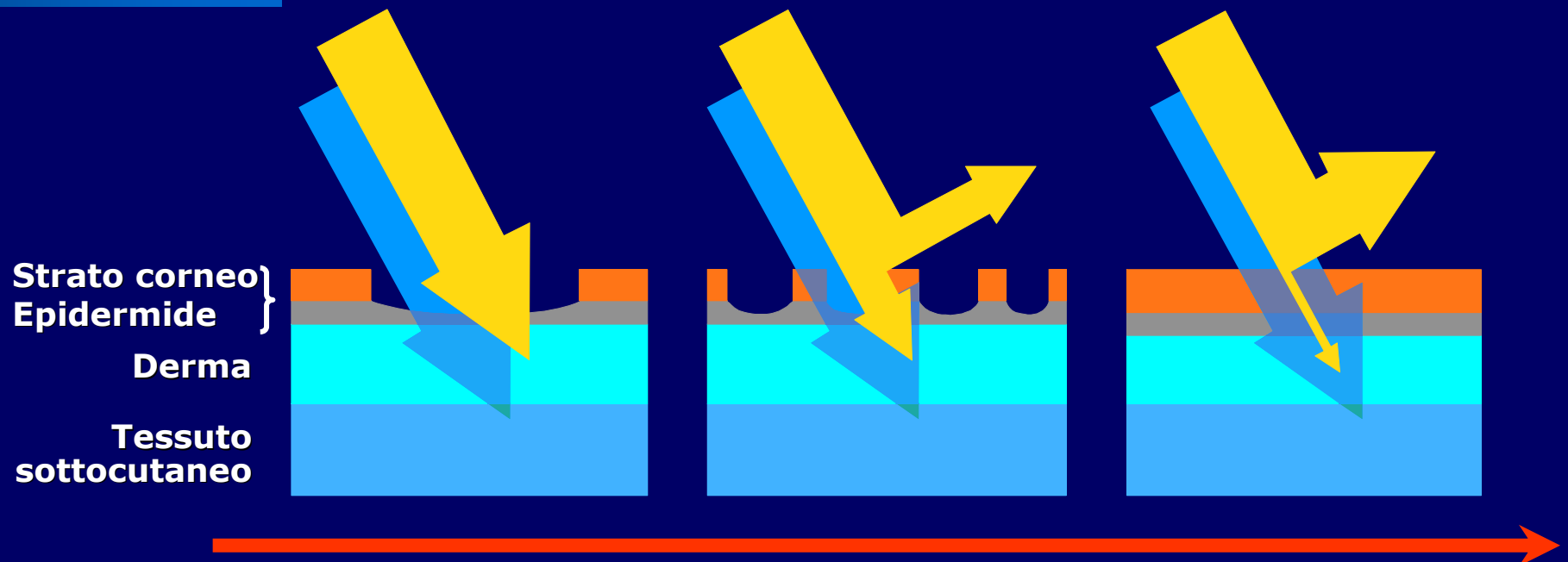
Assorbimento sistemico

La cute sana forma una barriera che limita la penetrazione di molecole di diametro > 500 Da

Bos JD - Eur J Dermatol. 2003;13(5):455-61

■ TMI
> 800 Da

■ Steroide Topico
<500 Da



Guarigione cutanea

INIBITORI DELLA CALCINEURINA

**Quando
utilizzarli?**

Efficacy and tolerability of topical pimecrolimus and tacrolimus in the treatment of atopic dermatitis: meta-analysis of randomised controlled trials

DM Ashcroft et al – BMJ 2005;330:516-522

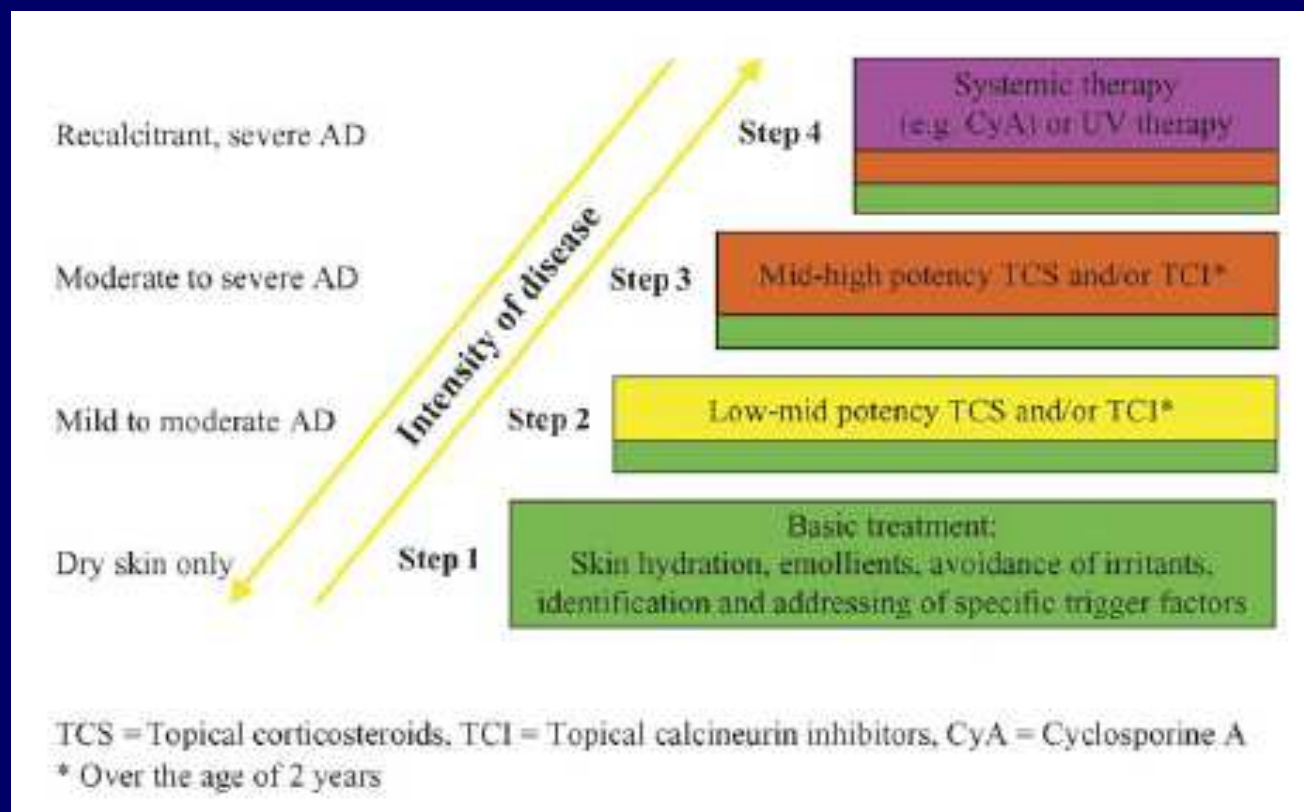
25 studi controllati e randomizzati

- ✦ *Tacrolimus (unguento 0,03%) e pimecrolimus (crema) sono indicati in bambini di età > 2 anni, rispettivamente, con DA moderata-grave e con DA lieve-moderata.*
- ✦ Il tacrolimus 0,1% è efficace quanto un CST potente; quello 0,03% è più efficace di un CST a lieve potenza (idrocortisone acetato 1%)
- ✦ Il pimecrolimus è meno efficace di un CST potente (betametasone valerato allo 0.1%); la sua efficacia nei confronti di CST meno potenti non è ancora nota. Riduce le riacutizzazioni della malattia in misura maggiore rispetto al veicolo di controllo

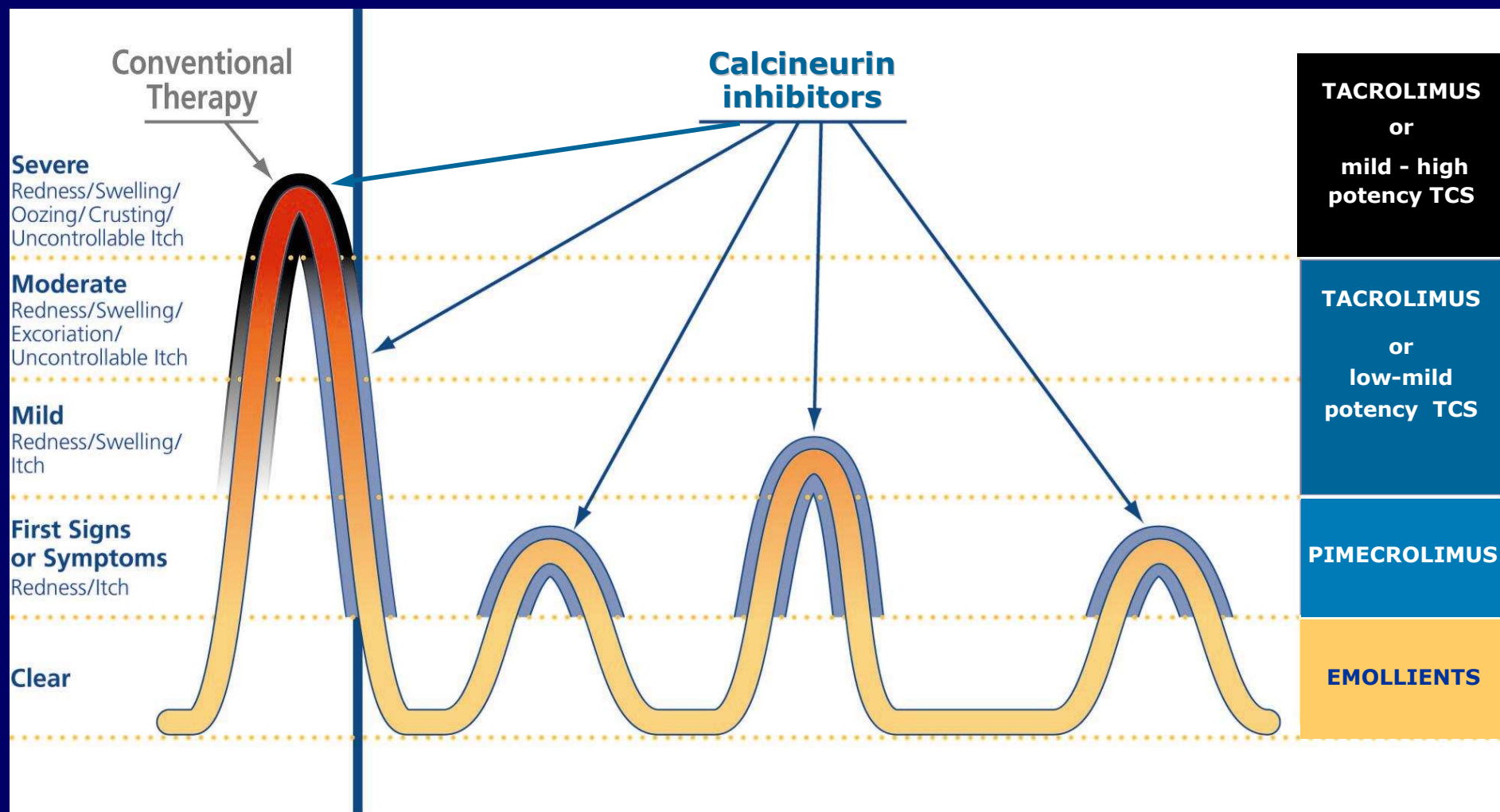
Diagnosis and treatment of atopic dermatitis in children and adults: European Academy of Allergology and Clinical Immunology/American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/PRACTALL Consensus Report

Cezmi A. Akdis et al. – JACI 2006;118:152-69

Stepwise management of patients with AD



INIBITORI DELLA CALCINEURINA



INIBITORI DELLA CALCINEURINA

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

Sono da preferire ai CST in caso di:

- ✦ ***Scarsa risposta ai CST***, specie se esiste una colonizzazione cutanea da stafilococchi produttori di superantigeni.
- ✦ ***Presenza di steroidofobia.***
- ✦ ***Estesa dermatite localizzata in aree cutanee particolarmente a rischio***, per le quali vengono solitamente utilizzate dosi inefficaci di CST a bassa potenza per il timore di possibili effetti collaterali locali e/o sistemici.

INIBITORI DELLA CALCINEURINA

**Come
utilizzarli?**

INIBITORI DELLA CALCINEURINA

Alomar A et al – 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.**

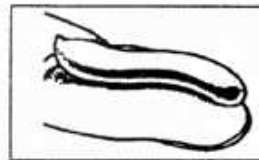
INIBITORI DELLA CALCINEURINA

- ◆ E' di fondamentale importanza una corretta tecnica di applicazione del farmaco
- ◆ Utilizzare per una maggiore precisione del dosaggio la

Finger Topic Unit

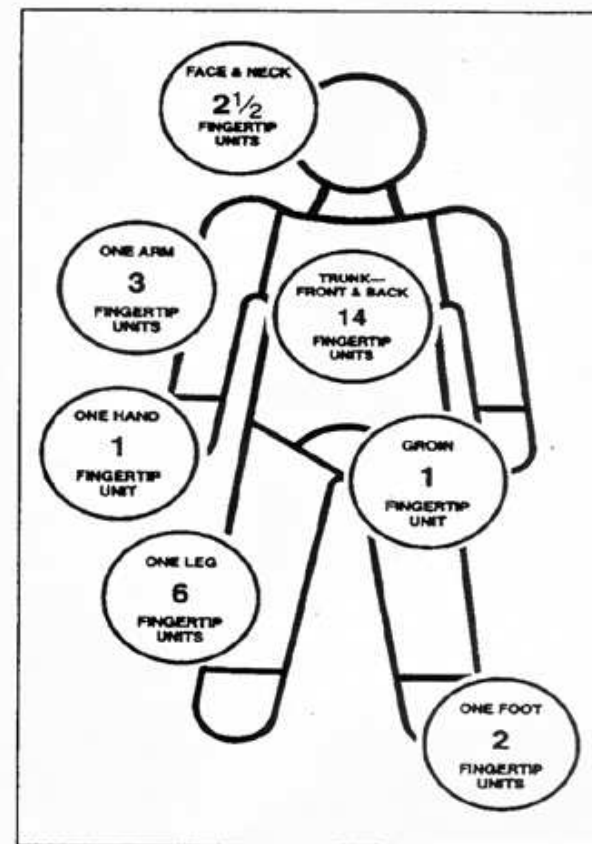
HERE'S HOW IT WORKS:

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).



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.



INIBITORI DELLA CALCINEURINA

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

- ✦ **Non inducono effetti indesiderati sistemici (crescita) e locali (atrofia della cute);** quello più importante, transitorio, segnalato al momento, è il bruciore.
- ✦ **Si possono utilizzare in zone a rischio** (volto, regioni periorbitarie, collo, inguine, ascelle).
- ✦ **Non determinano un aumento delle infezioni sistemiche** (Fleischer AB jr - J Am Acad Dermat 2002); tendono anzi a ridurre, per trattamenti prolungati, il rischio di colonizzazione da **Stafilococco** (Remitz A. – JACI 2001). Il Tacrolimus, inoltre, presenta anche attività antimicotica (malassezia furfur in particolare).

INIBITORI DELLA CALCINEURINA

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

- In ogni caso è opportuno gestire adeguatamente eventuali infezioni cutanee durante la loro applicazione:

infezioni batteriche (staphylococcus aureus):
terapia con antibiotici per os o topici + TMI

infezioni virali (es. herpes e varicella): solo
antivirali per os e, una volta che l'infezione è
controllata, riprendere la terapia con TMI

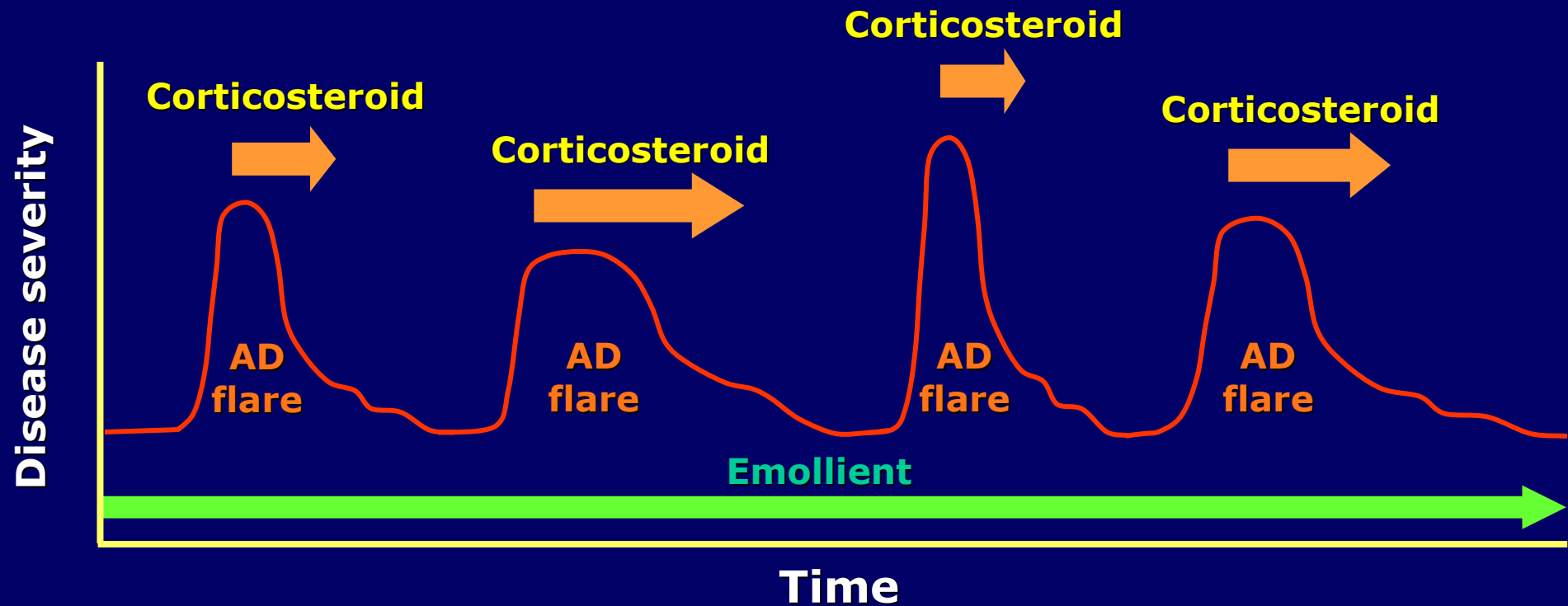
Inibitori della calcineurina

Esposizione alla luce ultravioletta

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

- ✦ Attualmente nell'uomo non esiste alcuna dimostrazione che i TMI possano promuovere una carcinogenesi UV-indotta o potenziare un'immunosoppressione UV-indotta
- ✦ In ogni caso, analogamente a tutti i trattamenti con immunomodulatori, CST inclusi, è buona norma:
 - ridurre l'esposizione alla luce ultravioletta delle aree trattate
 - evitare terapie concomitanti a base di raggi ultravioletti
 - evitare i solarium
 - avvertire il paziente di minimizzare l'esposizione alla luce del sole (consigliare l'uso di filtri solari e indumenti coprenti)

Strategia terapeutica convenzionale della DA



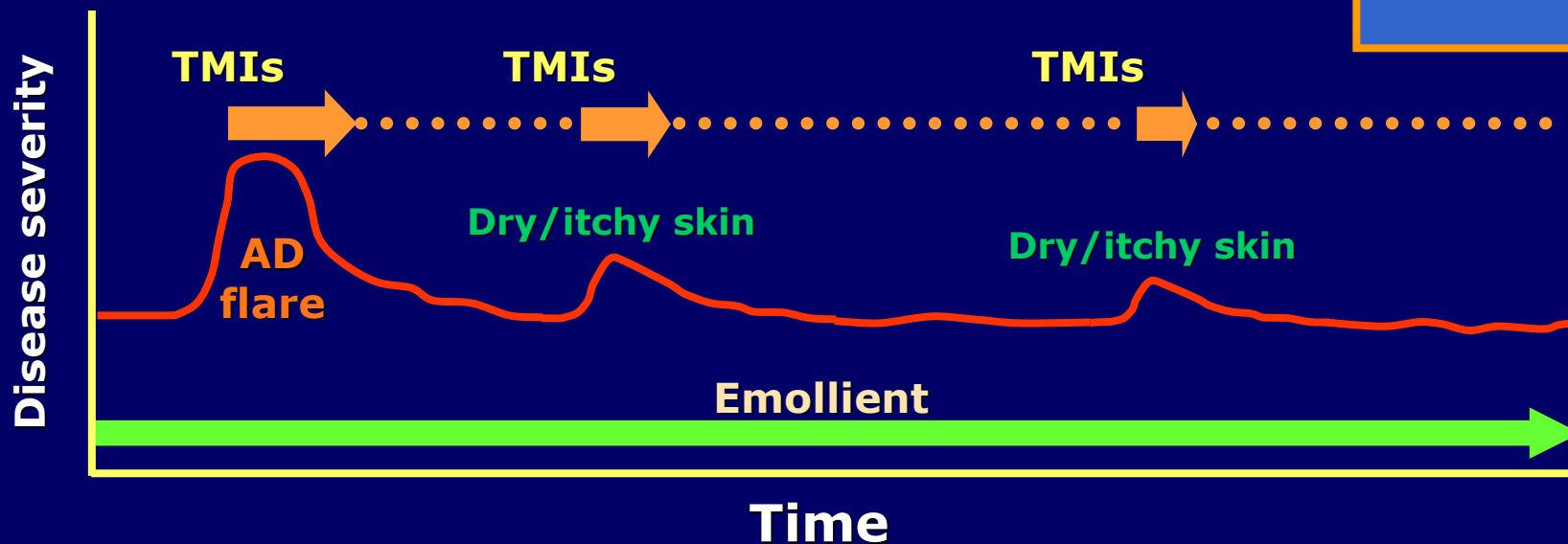
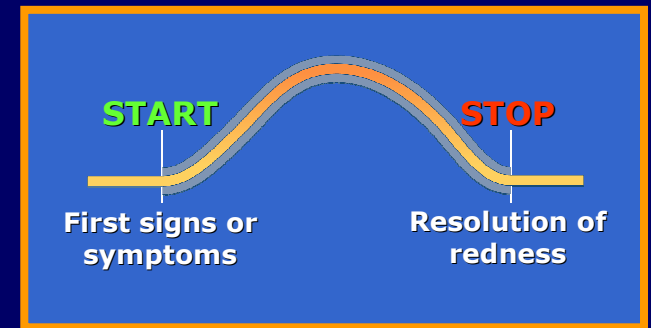
➔ = Reactive treatment of flares with topical corticosteroids

Strategia terapeutica alternativa della DA

Kapp A et al – JACI 2002;110:277

Wahn U et al - Pediatrics 2002;110:e2

Papp KA et al - J Am Acad Dermatol. 2005 Feb;52(2):240-6



- ➔ = Twice-daily treatment at the first sign of flares with TMIs
- ⋯ = Long-term intermittent treatment with TMIs as long as needed

INIBITORI DELLA CALCINEURINA

Safety

INIBITORI DELLA CALCINEURINA

FDA

✦ 10/03/2005



Black box Warning

✦ 19/01/2006



Boxed Warning

AIFA

✦ Aprile 2006



**Nota informativa
concordata con l' EMEA**

The long-term use of TMIs and the potential increase in the incidence rates of skin malignancies or immunosuppression related lymphomas resulting from changes in local or systemic immunosurveillance.

INIBITORI DELLA CALCINEURINA

- ✦ **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**

L Fonacier et al – JACI 2005;115:1249-53

- ✦ **The use of topical calcineurin inhibitors in dermatology: Safety concerns. Report of the American Academy of Dermatology Association Task Force**

TG Berger et al – J Am Acad Dermatol 2006;54:818-23

- ✦ **A systematic review of the safety of topical therapies for atopic dermatitis**

Callen J et al – Br. J. of Dermat. 2007;156:203-221

INIBITORI DELLA CALCINEURINA

- ✦ *Dopo applicazione topica le concentrazioni sieriche di TMIs sono molto basse o addirittura non evidenziabili; l'assorbimento sistemico diminuisce parallelamente al miglioramento della DA*
- ✦ *Non esiste nessuna evidenza di immunocompromissione da parte dei TMIs, come testimoniato dalla presenza della risposta vaccinale nei bambini (B cell) e dell'ipersensibilità ritardata (T cell)*
- ✦ *Studi clinici effettuati in bambini > 2 aa hanno evidenziato un tasso di infezioni del tratto respiratorio sup. simile ai pazienti trattati con placebo*

Safety and tolerability of 1% pimecrolimus cream among infants: experience with 1133 patients treated for up to 2 years

Paul C. et al. - Pediatrics 2006; 117: 118-128

6 clinical trials

- ◆ *The analysis of adverse events showed **no statistically significant difference in the ID rates for the most frequently reported systemic infections between the pimecrolimus group and the vehicle group.***
- ◆ *The ID rates for total bacterial, fungal, parasitic, and viral skin infections were comparable in the pimecrolimus and vehicle groups.*
- ◆ *Its use did not affect the ability to mount a normal immune response to vaccinations.*

INIBITORI DELLA CALCINEURINA

- ✦ *Attualmente nessun dato raccolto nei casi di linfomi verificatisi in pazienti in trattamento con TMI indica o suggerisce un nesso causale.* Le caratteristiche di tali linfomi sono diverse da quelli che solitamente vengono associati a disordini linfoproliferativi post-trapianto o a immunocompromissione
- ✦ 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 tacrolimus e pimecrolimus rispettivamente 26 volte e 77 volte la dose massima raccomandata*

INIBITORI DELLA CALCINEURINA

- ✦ Trattamenti con TMIs brevi o intermittenti, effettuati in circa 7 milioni di soggetti, ***non hanno finora evidenziato un aumento di incidenza di linfoma***
- ✦ La DA è di per sé stessa associata ad incremento del rischio di malattie linfoproliferative, quali linfomi cutanei a cellule T
- ✦ Esiste un aumento del rischio di eventi avversi e di malignità anche nei pazienti con DA trattati con CS per via sistemica o con altre terapie sistemiche quali ciclosporina

INIBITORI DELLA CALCINEURINA

in conclusione

INIBITORI DELLA CALCINEURINA

Attuali raccomandazioni

- ◆ Le attuali linee guida FDA raccomandano di utilizzare i TMIs nei *pazienti con DA > 2 aa. localizzata in zone cutanee a rischio o che non rispondono adeguatamente alle terapie convenzionali, facendo ricorso a trattamenti brevi e/o a trattamenti prolungati, purchè intermittenti*
- ◆ Gli effetti a lungo termine dei TMIs sullo sviluppo del sistema immunitario non sono ancora noti. *Adulti o bambini con compromissione del sistema immunitario non dovrebbero utilizzare i TMIs*

INIBITORI DELLA CALCINEURINA

Attuali raccomandazioni

- ✦ *Sulla base dei dati disponibili, tali preparati andrebbero impiegati per tempi e dosi attualmente indicati.* Dati su animali indicano che il rischio cancerogenetico è correlato all'aumento dei dosaggi impiegati. In ogni caso i dosaggi utilizzati nell'uomo pongono i soggetti molto al di sotto della soglia di rischio
- ✦ E' importante sottolineare la *necessità di continuare i trattamenti adiuvanti*, come gli emollienti cutanei, e *di migliorare il controllo dei fattori scatenanti la DA*



INIBITORI DELLA CALCINEURINA

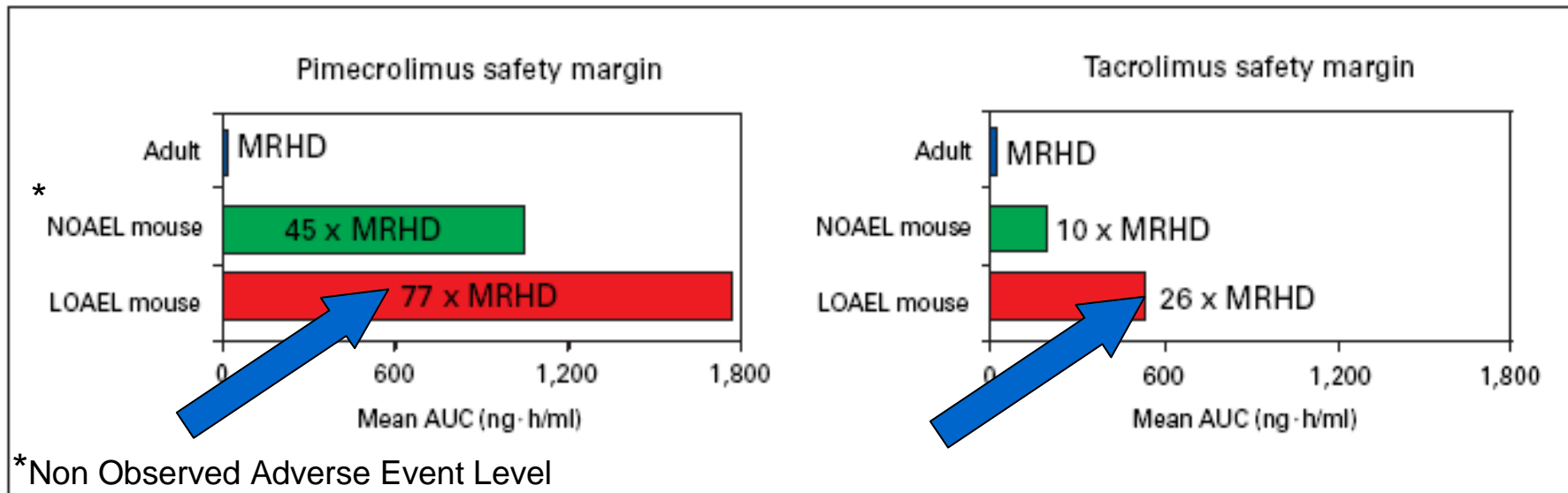
- ✦ Rispetto ai CST, dopo applicazione topica *le concentrazioni sieriche di TMIs sono molto basse o addirittura non evidenziabili* ►
- ✦ *Non esiste al momento nessuna evidenza di immunocompromissione da parte dei TMIs, come testimoniato dalla presenza della risposta vaccinale nei bambini (B cell) e dell'ipersensibilità ritardata (T cell)* ►
- ✦ Studi clinici effettuati in età pediatrica non hanno evidenziato un *aumento di infezioni sistemiche e/o cutanee*

INIBITORI DELLA CALCINEURINA

- ✦ ***Attualmente nessun dato raccolto nei casi di linfomi verificatisi in pazienti in trattamento con TMI indica o suggerisce un nesso causale. Le caratteristiche di tali linfomi sono diverse da quelli che solitamente vengono associati a disordini linfoproliferativi post-trapianto o a immunocompromissione***
- ✦ ***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 tacrolimus e pimecrolimus molto più alti della dose massima raccomandata***

Immunomodulation and safety of topical Calcineurin Inhibitors for the treatment of Atopic Dermatitis

T. Hultsch, A. Kapp, J.Spergel – *Dermatology* 2005;211:174-187



Mean AUCs of tacrolimus and pimecrolimus in animal and human studies. According to regulatory ICH Guidelines, a NOAEL of 25 times MRHD (average exposure at the maximally recommended dose) or greater represents an adequate safety margin. **a** No malignancies were observed with exposure to pimecrolimus at 45 times the MRHD; at 77 times the MRHD lymphoma was seen. **b** In murine toxicology studies, no malignancies were observed with exposure to tacrolimus at 10 times the MRHD; at 26 times the MRHD lymphoma was seen

INIBITORI DELLA CALCINEURINA

- ✦ **Trattamenti con TMIs brevi o intermittenti, effettuati in oltre 7 milioni di soggetti, *non hanno finora evidenziato un aumento di incidenza di linfoma***
- ✦ ***La DA è di per sè stessa associata ad incremento del rischio di malattie linfoproliferative, quali linfomi cutanei a cellule T***
- ✦ **Esiste un aumento del rischio di eventi avversi e di malignità anche nei pazienti con DA trattati con CS per via sistemica o con altre terapie sistemiche quali ciclosporina**

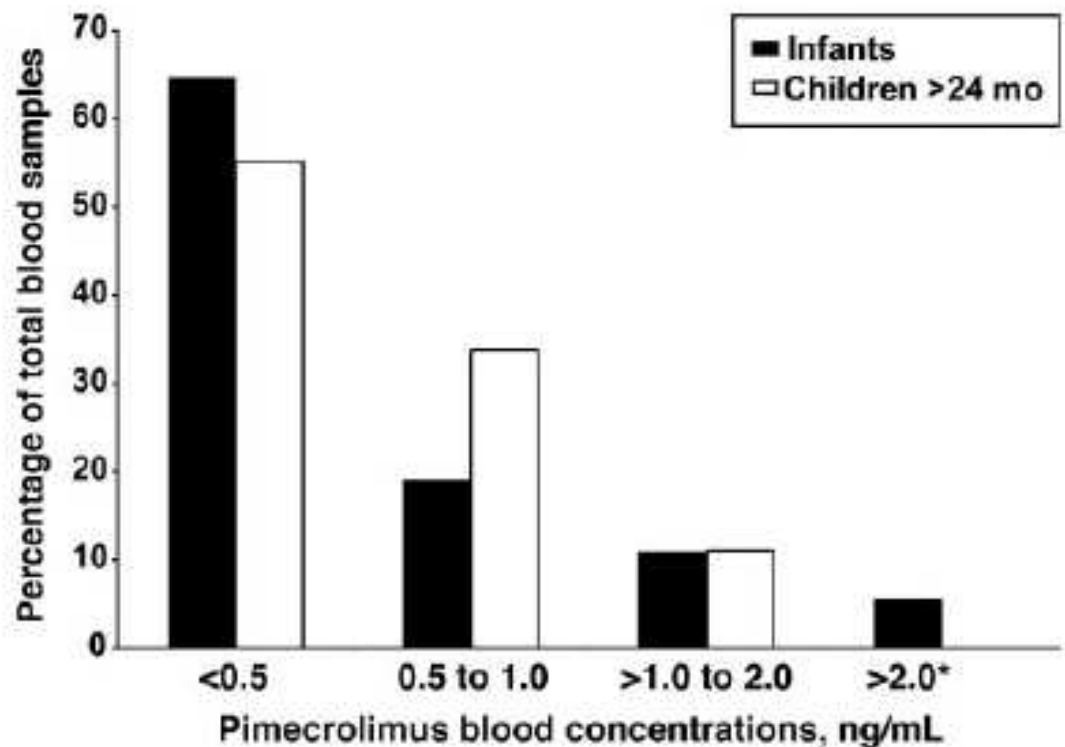
Safety and tolerability of 1% pimecrolimus cream among infants: experience with 1133 patients treated for up to 2 years

Paul C. et al. - *Pediatrics* 2006; 117: 118-128

✦ ***Pimecrolimus blood concentrations were consistently low (1 ng/mL in 80% of samples), irrespective of the disease severity and extent, and remained low during intermittent treatment for up to 1 year.***

✦ ***In infants, the level of systemic exposure to pimecrolimus was comparable to that observed for older children which indicated that *young pediatric patients are not at higher risk of significant percutaneous absorption****

Four pharmacokinetic studies included 35 infants (age: 3.4–22.7 months) and 23 children (age > 24 months)



Low systemic exposure in infants with atopic dermatitis in a 1-year pharmacokinetic study with pimecrolimus cream 1%.

Lakhanpaul et al. - *Exp Dermatol* 2006 Feb;15(2):138-41

Pimecrolimus blood concentrations and tolerability to pimecrolimus cream 1% were evaluated in 5 infants under 2 years of age with moderate to severe atopic dermatitis, treated twice daily for 1 year.

- ✦ Pimecrolimus blood concentrations were consistently low, ranging from below the LoQ (0.1 ng/ml) to 1.94 ng/ml. No indication of drug accumulation was found.
- ✦ Pimecrolimus was well tolerated, with no serious adverse events recorded.

CONCLUSION

The results of this 1-year study indicate that long-term management of atopic dermatitis with pimecrolimus cream 1% is associated with consistently very low systemic absorption, even in the youngest patients with extensive disease.

Inibitori della calcineurina

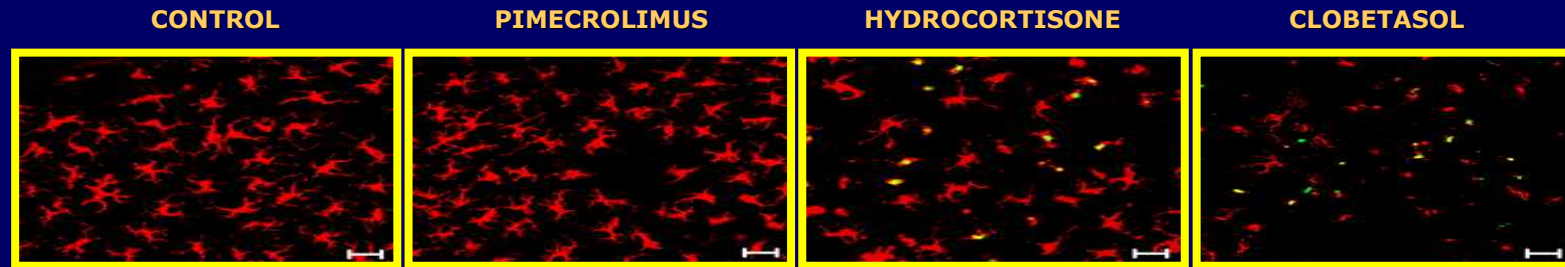
Immunosoppressione

Non sembrano indurre immunosoppressione

- ✦ **Per motivi di farmacocinetica**
- ✦ **Perchè la risposta immune è conservata**
 - **risposta alle vaccinazioni (B cell.- dipendente)**
 - **immunità ritardata (T cell.-dipendente)**
- ✦ **Perchè non è stata dimostrata una reale maggiore incidenza di infezioni**

Corticosteroids but not Pimecrolimus affect viability, maturation and immune function of murine epidermal Langerhans cells

Hoetzenecker W et al. - *J Invest Dermatol* 2004;122:673-84



I CST, a differenza del pimecrolimus, inducono:

- ✦ **apoptosi nelle cellule di Langherans e nei keratinociti in situ**
- ✦ **alterazione della maturazione e della capacità migratoria delle cellule di Langherans**
- ✦ **riduzione marcata della capacità di presentare l'antigene**

Il pimecrolimus non interferisce con l'immuno-sorveglianza cutanea ed è dotato di un maggiore profilo di sicurezza rispetto ai CST

Corticosteroids but not Pimecrolimus affect viability, maturation and immune function of murine epidermal Langerhans cells

Hoetzenecker W et al. - J Invest Dermatol 2004;122:673-84

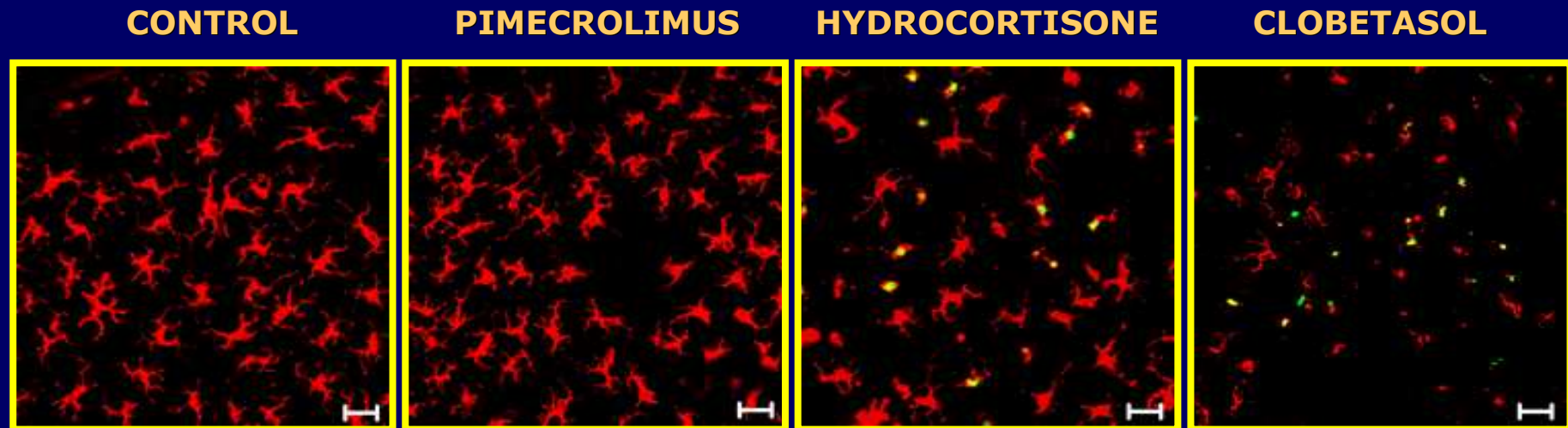
I CST, a differenza del pimecrolimus, inducono:

- ✦ apoptosi nelle cellule di Langherans e nei keratinociti in situ**
- ✦ alterazione della maturazione e della capacità migratoria delle cellule di Langherans**
- ✦ riduzione marcata della capacità di presentare l'antigene**

Questi dati dimostrano che il pimecrolimus non interferisce con l'immuno-sorveglianza cutanea e che, nel trattamento della DA, è dotato di un maggiore profilo di sicurezza rispetto ai CST

Corticosteroids but not Pimecrolimus affect viability, maturation and immune function of murine epidermal Langerhans cells

Hoetzenecker W et al. - *J Invest Dermatol* 2004;122:673-84



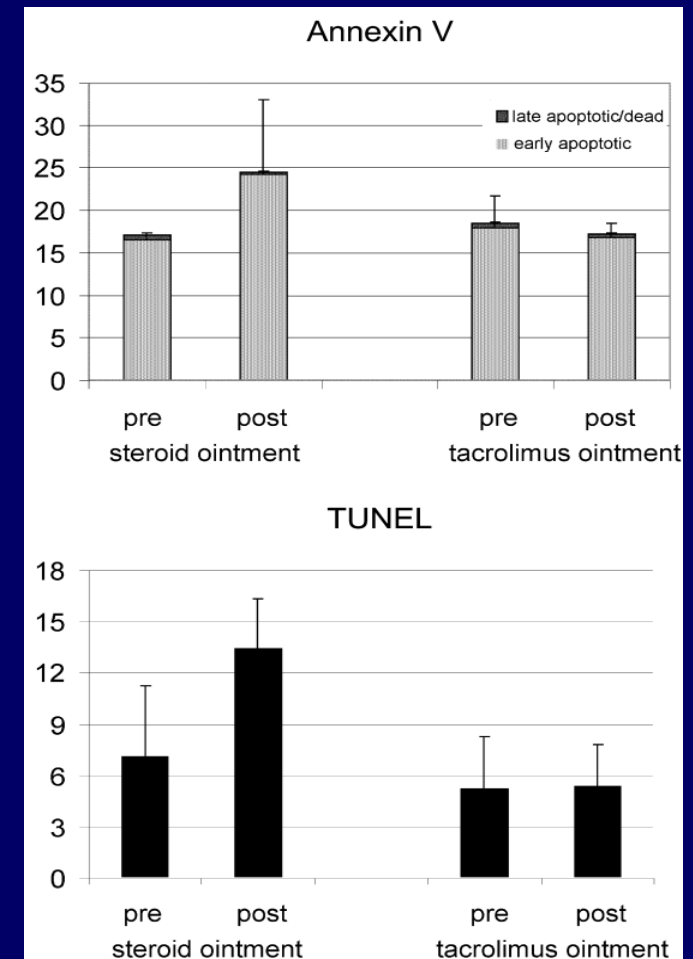
I CST, a differenza del pimecrolimus, inducono:

- ✦ apoptosi nelle cellule di Langerhans e nei keratinociti in situ
- ✦ alterazione della maturazione e della capacità migratoria delle cellule di Langerhans
- ✦ riduzione marcata della capacità di presentare l'antigene

Tacrolimus ointment causes inflammatory dendritic epidermal cell depletion but no Langerhans cell apoptosis in patients with atopic dermatitis

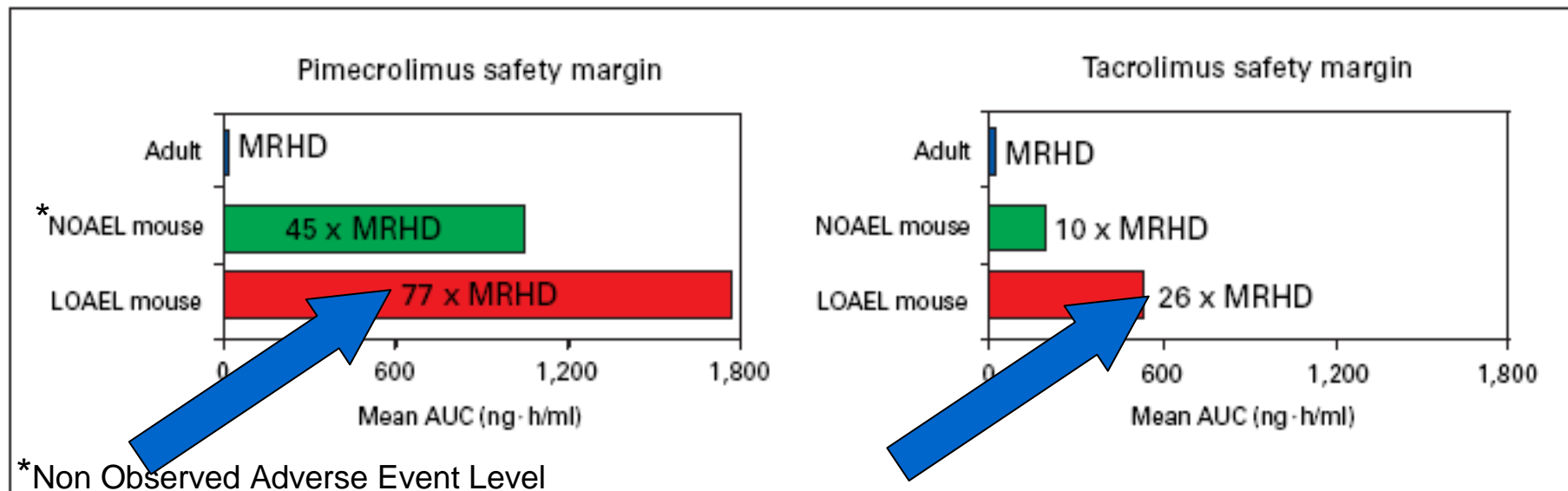
Schuler E et al. - JACI 2004;114:137-43

- ✦ **In pazienti con DA l'applicazione di tacrolimus induce, analogamente ai CST, diminuzione del numero delle cellule dendritiche infiammatorie dell'epidermide (IDEC) e di molecole costimolatorie (CD80, CD86).**
- ✦ **Viceversa, a differenza dei CST, non induce apoptosi nelle cellule di Langerhans**



Immunomodulation and safety of topical Calcineurin Inhibitors for the treatment of Atopic Dermatitis

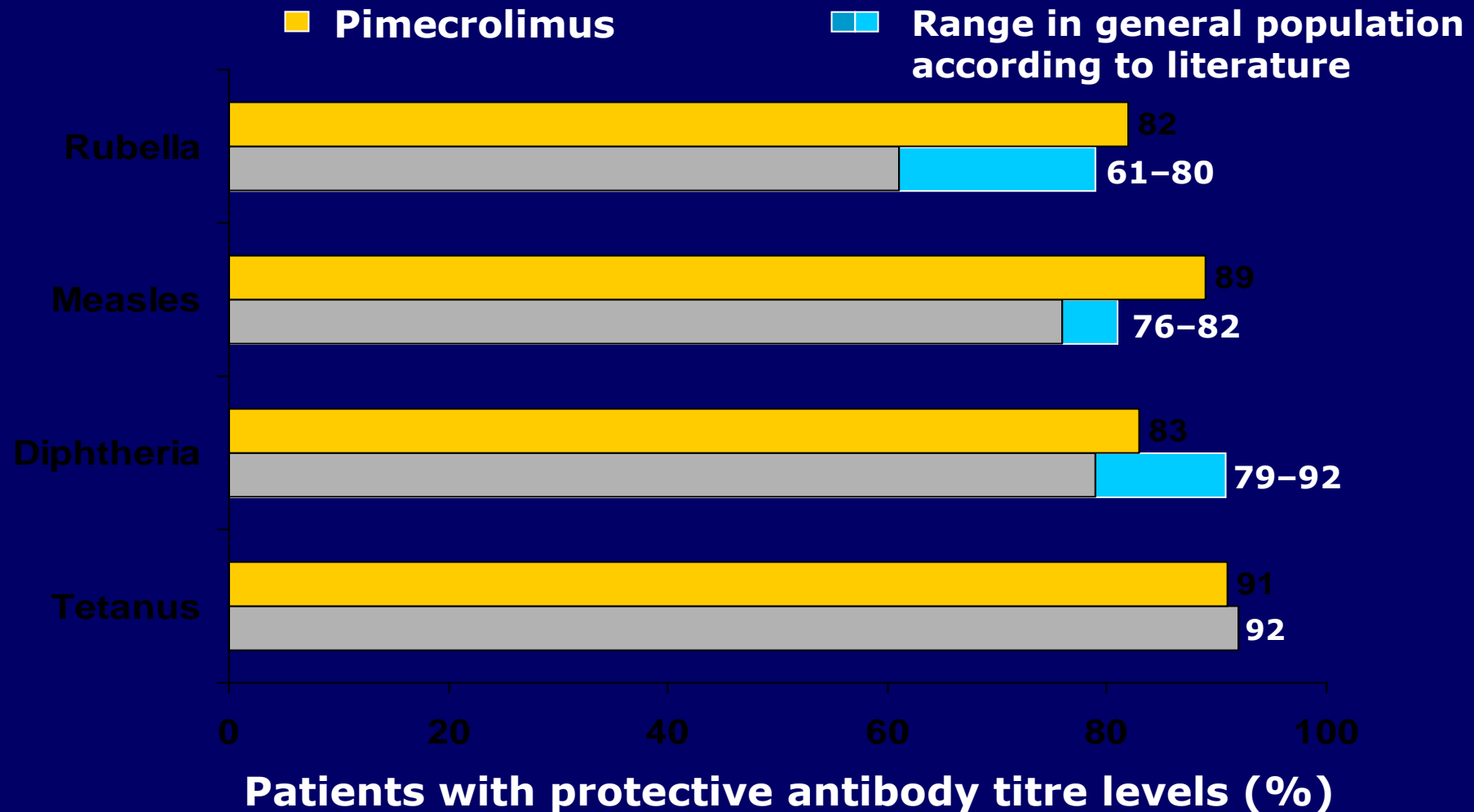
T. Hultsch, A. Kapp, J.Spergel – *Dermatology* 2005;211:174-187



Mean AUCs of tacrolimus and pimecrolimus in animal and human studies. According to regulatory ICH Guidelines, a NOAEL of 25 times MRHD (average exposure at the maximally recommended dose) or greater represents an adequate safety margin. **a** No malignancies were observed with exposure to pimecrolimus at 45 times the MRHD; at 77 times the MRHD lymphoma was seen. **b** In murine toxicology studies, no malignancies were observed with exposure to tacrolimus at 10 times the MRHD; at 26 times the MRHD lymphoma was seen

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

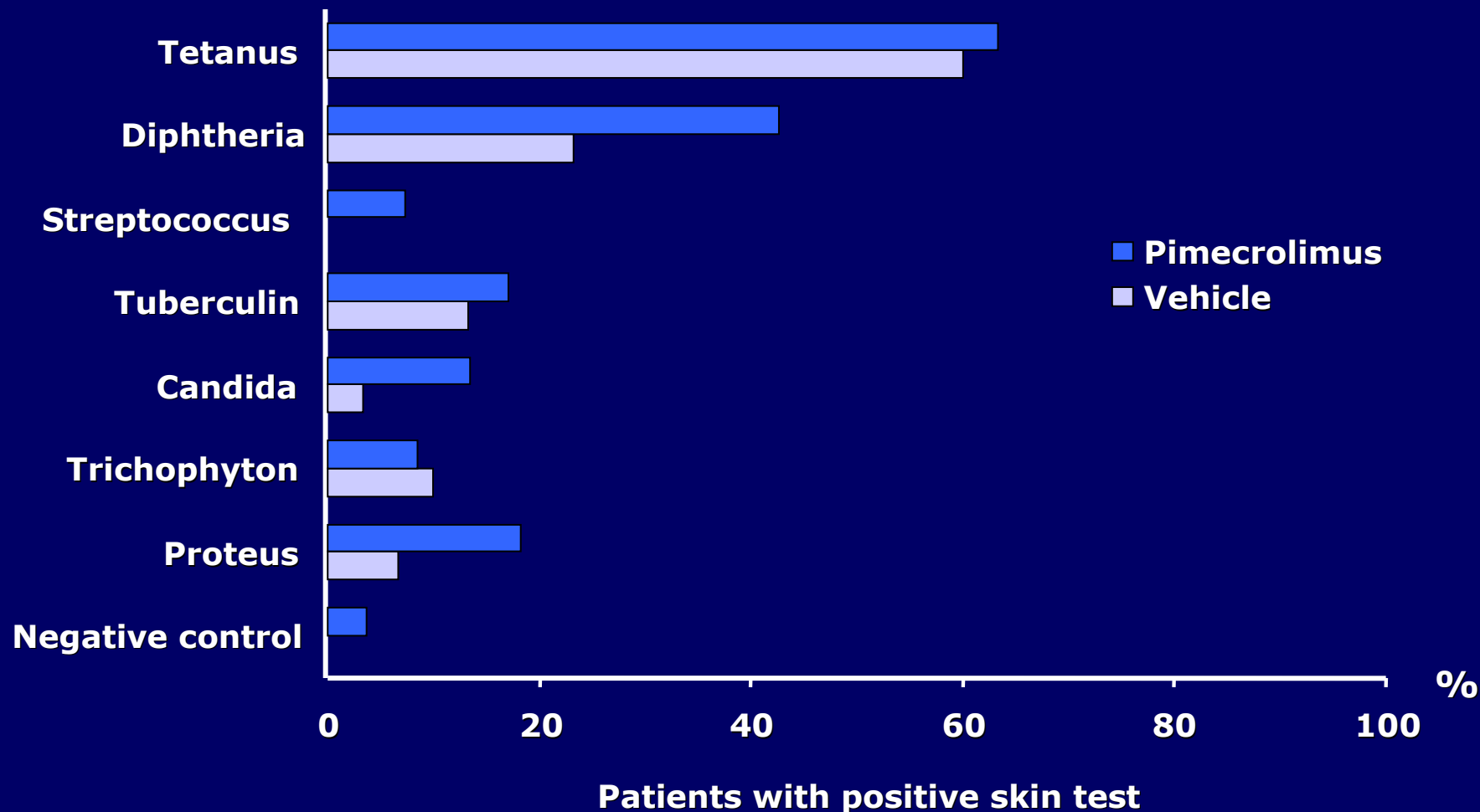
Papp K *et al.* - J Am Acad Dermatol. 2005 Feb;52(2):240-6



Efficacy and safety of pimecrolimus cream in the long-term management of atopic dermatitis in children

Wahn U *et al.* - Pediatrics 2002;110 (1):e2

Children treated for 1 year (n = 112)



Tacrolimus 0.03% e vaccinazione antipneumococcica

Stiehm et al. -Am Acad Allergy Asthma Immunol 2003

- ✦ **La risposta anticorpale alla vaccinazione non è influenzata dalla terapia a base di tacrolimus**
- ✦ **Non è stata rilevata immunosoppressione sistemica**
- ✦ **L'effetto immunomodulatorio del tacrolimus unguento è limitato alla cute**

INIBITORI DELLA CALCINEURINA

in conclusione

DERMATITE ATOPICA

Terapia: Steroidi topici (CST)

- ◆ 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

Terapia: Steroidi topici

Molto potenti

***Clobetasolo
propionato 0,05%***

Clobesol

***Diflucortolone
valerato 0,3%***

**Nerisona forte
Temetex forte**

DERMATITE ATOPICA

Terapia: *Steroidi topici potenti*

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%

Halciderm

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

Terapia: Steroidi topici

Moderatamente potenti

Alclometasone dipropionato 0,1%

Betametasone 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

Vasplit

Locoidon

Ledecort A/10

DERMATITE ATOPICA

Terapia: Steroidi topici

Leggeri

***Idrocortisone
acetato 0,5%***

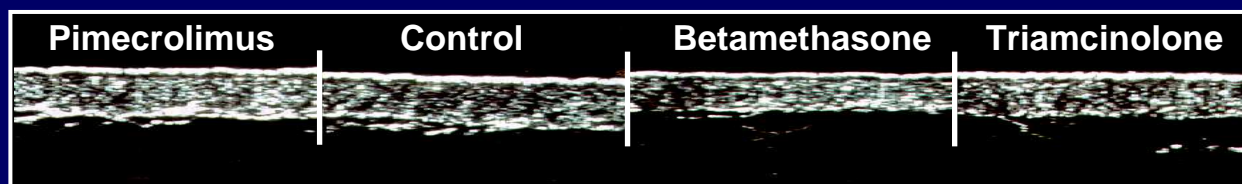
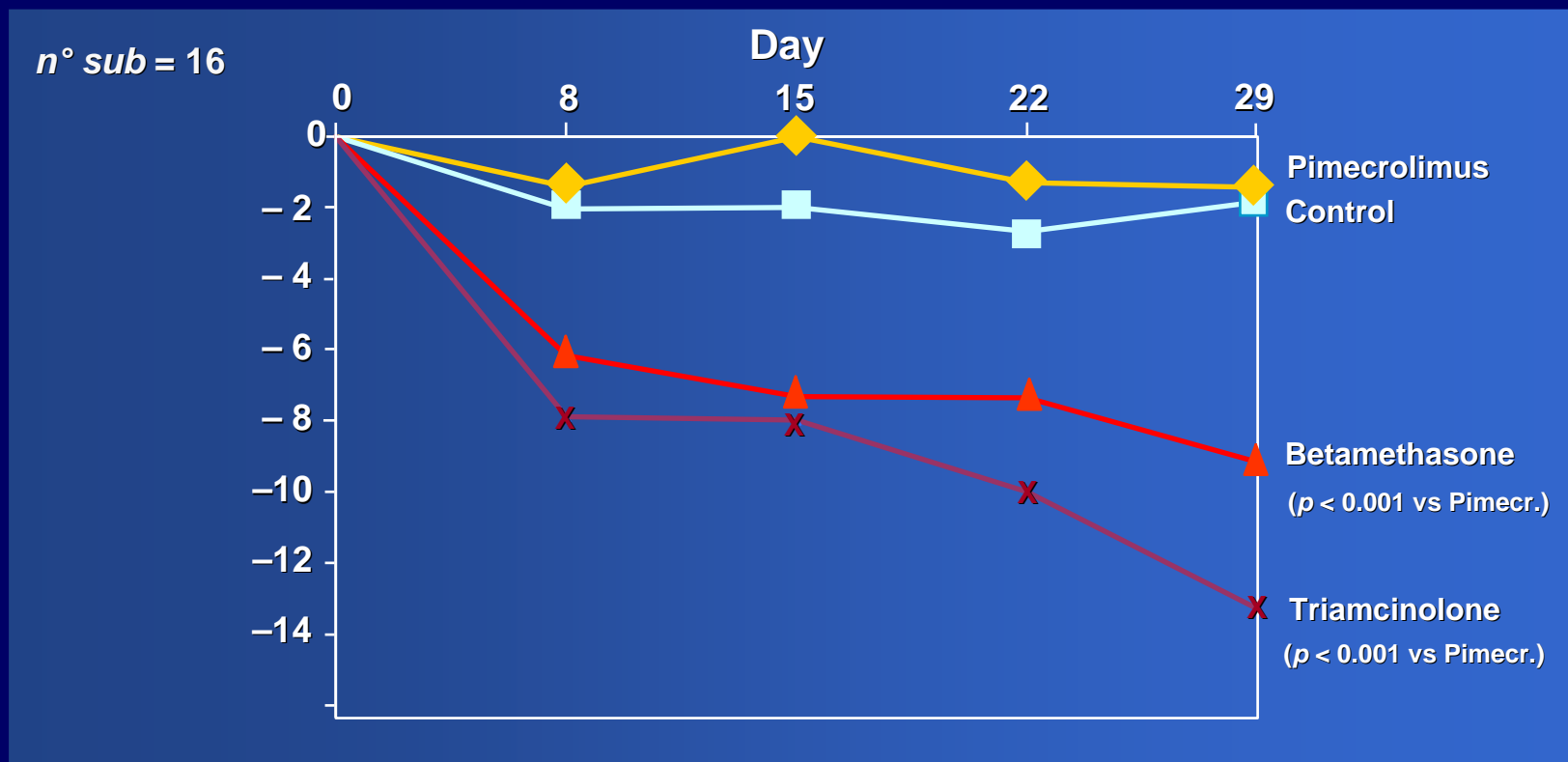
**Cortaid
Dermocortal
Sintotrat**

***Fluocortin
butilestere 0,75%***

Vaspit

The new topical ascomycin derivative SDZ ASM 981 does not induce skin atrophy when applied to normal skin for 4 weeks: a randomized, double-blind controlled study.

Queille-Roussel C et al. - Br J Dermatol 2001;144:507-13



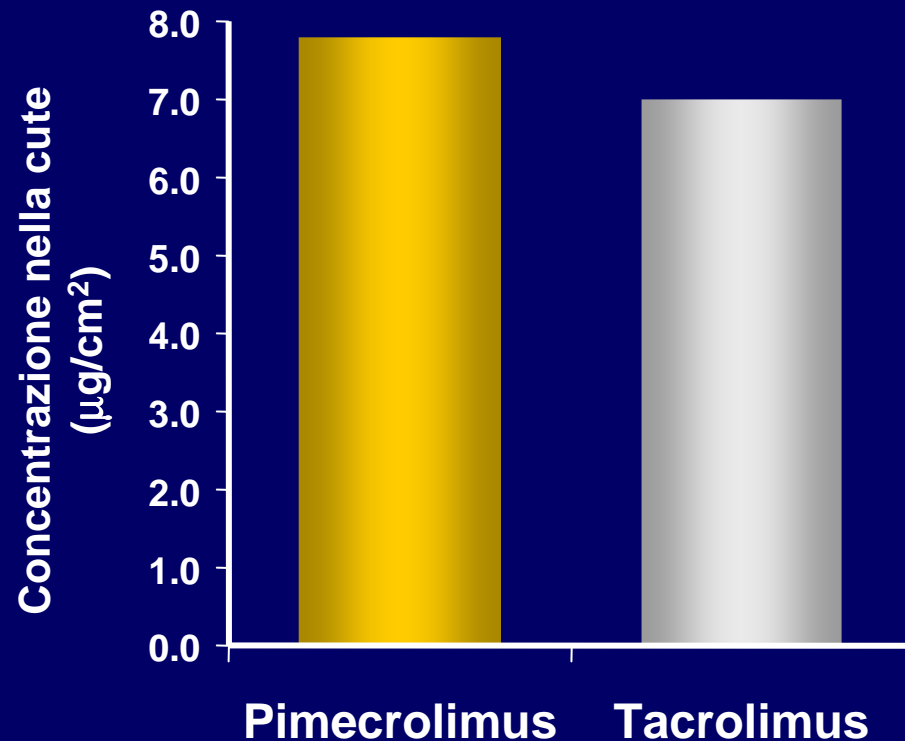
Pimecrolimus vs Tacrolimus

Penetrazione e permeazione cutanea

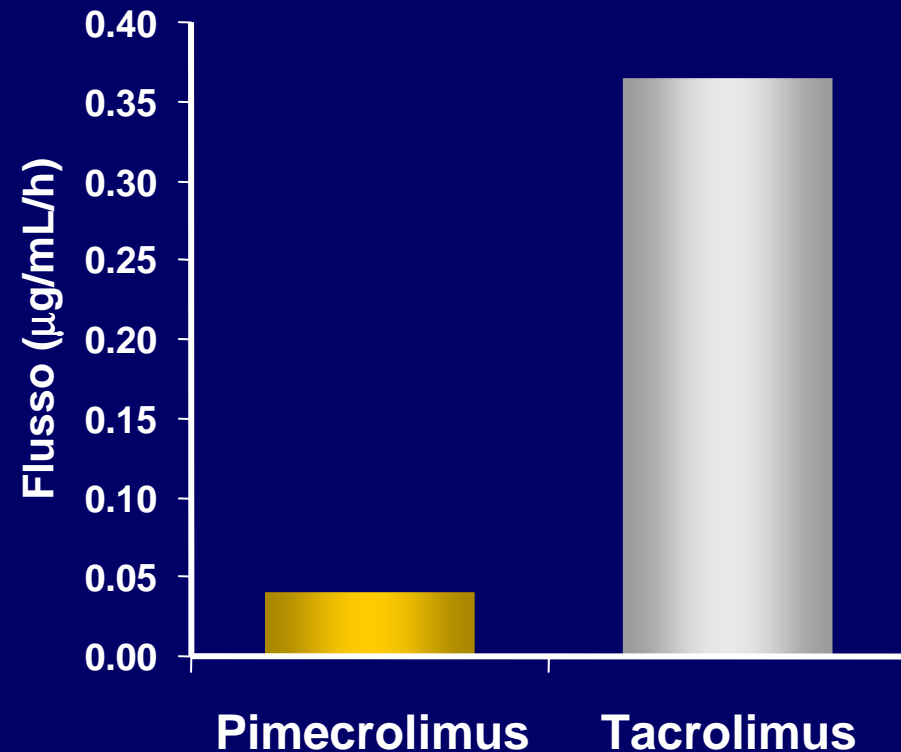
Stuetz et al. - Sem Cut Med Surg 2001

* Cute umana in vitro

Penetrazione nella cute*

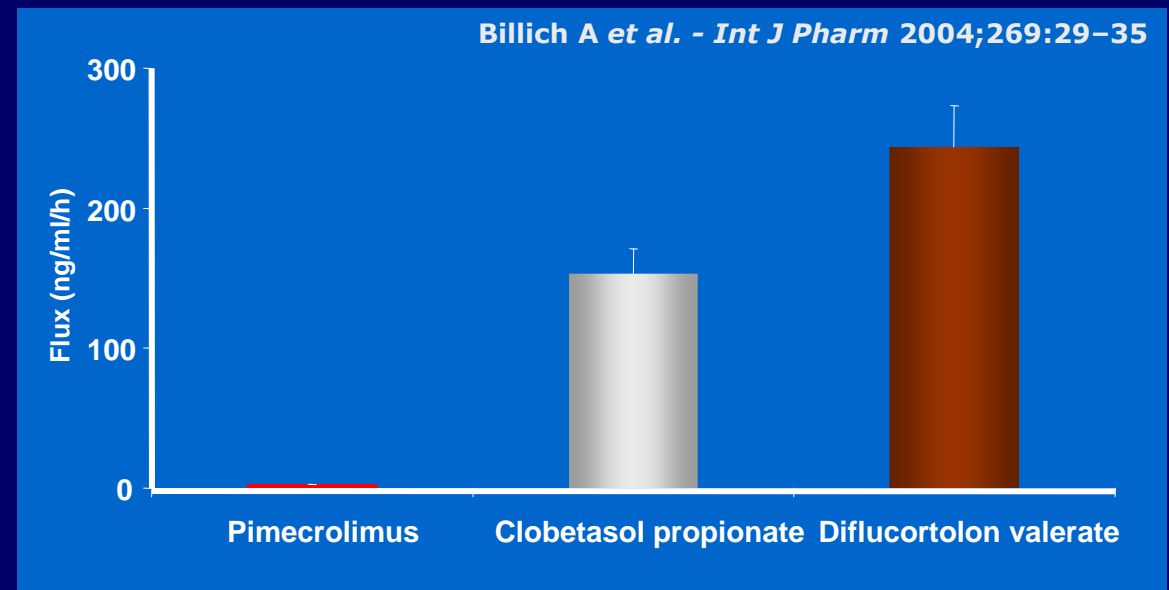
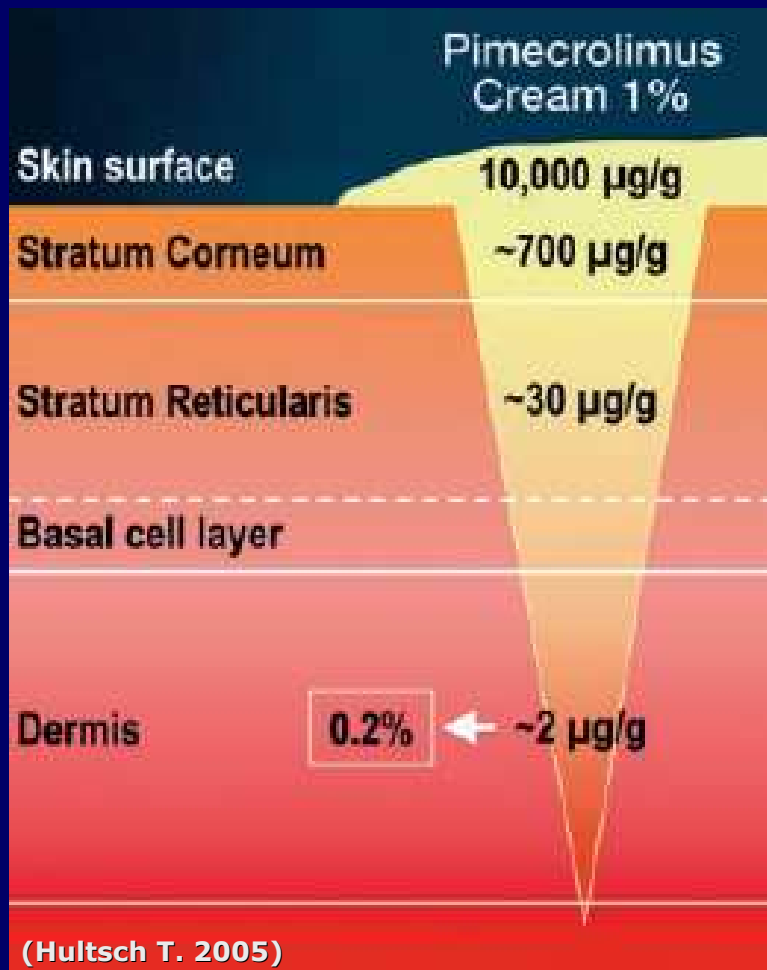


Permeazione attraverso la cute*



Inibitori della calcineurina

Pimecrolimus: assorbimento sistemico

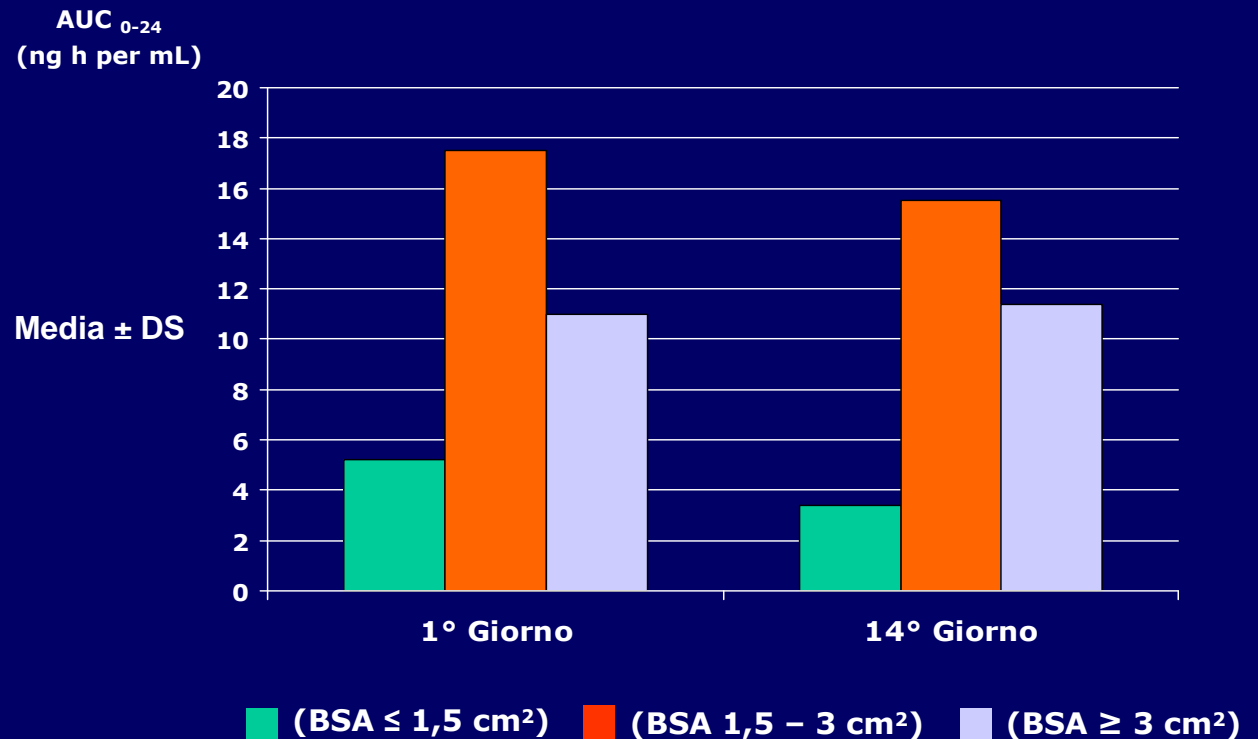


L'assorbimento sistemico di pimecrolimus crema 1% attraverso la cute è molto minore rispetto ai CST

A multicenter study of the pharmacokinetics of tacrolimus ointment after first and repeated application to children with atopic dermatitis

Harper J et al - J Invest Dermatol 2005 124:695 –699

L'assorbimento sistemico tende ad aumentare in rapporto all'estensione e alla gravita della lesione cutanea.



DERMATITE ATOPICA

Definizione

Ellis C et al - Br. J. Dermatol 2003;148(suppl 63) 3-10

- ◆ **E' una malattia infiammatoria cronica della cute, generalmente caratterizzata da prurito intenso, secchezza ed iperreattività cutanea che di solito inizia nella I infanzia e può continuare nell'età adulta.**
- ◆ **I vari modelli di espressione possono eventualmente essere secondari a differenti sottotipi genetici, ma non esiste, al momento, una distinzione tra DA del bambino e dell'adulto.**
- ◆ **Frequentemente rappresenta la prima manifestazione di atopìa in soggetti che poi svilupperanno asma o rinite (*marcia allergica*).**