



Butlletí d'informació terapèutica

Vol. 15, núm. 4. 2003. ISSN 0213-7801
 ISSN 1579-9441 (Internet)

TACROLIMUS TÒPIC

Arantxa Catalán

Cap de la Unitat de Farmàcia
 Divisió d'Atenció Primària
 Institut Català de la Salut

Resum

El tacrolimus tòpic (Protopic®) és un agent immunosupresor autoritzat l'any 2002 per l'Agència Europea del Medicament (EMA) per al tractament de la dermatitis atòpica moderada o greu en pacients (adults i en nens amb 2 o més anys d'edat), que no responen adequadament o que són intolerants a les teràpies convencionals. Es tracta del primer membre d'una nova família de medicaments (altres molècules: pimecrolimus) considerats de segona elecció en la teràpia farmacològica de la dermatitis atòpica, i dels quals es desconeix el seu efecte en altres patologies com ara la psoriasis, on no està autoritzada actualment la seva utilització. Resta pendent d'establir el lloc real de tacrolimus en la terapèutica de la dermatitis atòpica atès que no ha estat comparat amb els corticosteroides més nous i considerats, per la seva favorable relació benefici/risc, els medicaments de primera elecció.

Paraules clau

Dermatitis atòpica, Tacrolimus.

Tacrolimus tòpic

El tacrolimus tòpic és un agent immunosupresor autoritzat l'any 2002

El tacrolimus tòpic és un agent immunosupresor autoritzat l'any 2002 per l'Agència Europea del Medicament (EMA) per al tractament de dermatitis atòpica (DA) moderada o greu en adults que no responen adequadament o que són intolerants a les teràpies convencionals (Protopic® 0,1 %), i per al tractament de la DA moderada o greu en nens amb 2 o més anys d'edat que no hagin obtingut una resposta adequada amb les teràpies convencionals (Protopic® 0,03 %) (1).

Dermatitis atòpica: prevalença i tractament convencional

La DA és una malaltia inflamatòria crònica de la pell que cursa amb prujia d'intensitat elevada i vesícules eritematoses que estan associades a exsudació, descamació i erosions. Malgrat es presenta habitualment a la infància o l'adolescència també pot persistir o fins i tot debutar a l'edat adulta.

La prevalença estimada de DA en nens és d'un 10-20% i en adults d'un 1-3% (2). Actualment la prevalença de DA és 2-3 vegades superior a la de fa tres dècades, observant-se aquesta evolució fonamentalment als països industrialitzats. La DA es presenta habitualment a la infància o l'adolescència però també pot persistir o fins i tot debutar a l'edat adulta. Pel que fa al quadre clínic, la DA ofereix un ampli espectre de presentacions clíniques que abasten des de formes menors com ara la pityriasis alba (clapes de pell despigmentada) o l'èczema de les mans, fins a formes més greus amb erupció eritrodèrmica. La forma clínica més freqüent inclou les condicions clíniques següents: prujia, èczema facial i extensor en el cas d'infants i nens, èczema flexural en el cas dels adults i dermatitis crònica o recidivant (3). Altres circumstàncies freqüentment associades amb la DA són: història personal o familiar de DA, xerosi, infeccions cutànies, dermatitis inespecífica de mans i peus, concentracions plasmàtiques d'IgE elevades i proves cutànies d'al·lèrgia immediata positives.

L'abordatge de la DA és multifactorial i requereix la cura de la pell (cal evitar el contacte amb tots els agents que empitjoren la xerosi o sequedat de la pell), identificar i eliminar els factors desencadenants (en el cas que s'hagin detectat al·lèrgens) i la utilització d'agents antiinflamatoris (4).

En les exacerbacions agudes, els glucocorticoides tòpics pautats diàriament han estat convencionalment els medicaments d'elecció. Una vegada controlada la fase aguda les pautes de manteniment inclouen dos aplicacions setmanals a les regions cicatritzades però més propenses a desenvolupar èczema. Clàssicament la principal limitació dels corticosteroides tòpics ha estat la seva capacitat de produir atrofia a la pell,

efecte secundari directament relacionat amb la potència del glucocorticoide emprat i la durada del tractament al llarg del temps. No obstant això, l'experiència actual amb els nous corticosteroides tòpics no halogenats com l'hidrocortisona aceponato (Suniderma®), metilprednisolona aceponato (Adventan®, Lexxema®) o prednicarbamato (Batmen®, Peitel®) i les seves noves formes galèniques (emulsions fluides, solucions) és molt positiva havent-se demostrat una relació benefici/risc favorable pel que fa a l'esmentat factor atrofogènic. També estan exempts d'aquest efecte advers tacrolimus i pimecrolimus tòpics, dos nous medicaments de segona elecció però també eficaços en el tractament de la DA.

Propietats farmacològiques de tacrolimus tòpic

Aspectes moleculars i mecanisme d'acció

Estructuralment, tacrolimus és un macròlid aïllat a partir de cultius de *Streptomyces tsukubaensis*. Actua inhibint la calcineurina, que presenta una elevada afinitat per una immunofilina citoplasmàtica específica (FKBP12) i que com a conseqüència de la seva unió impedeix la transcripció i síntesis de diverses citoquines (1).

Farmacocinètica

L'absorció de tacrolimus en pomada després de la seva administració única o múltiple és molt baixa a les concentracions autoritzades, malgrat que l'exposició sistèmica augmenta en la mida que incrementa l'àrea d'exposició al fàrmac. La quantitat de fàrmac que s'absorbeix a nivell sistèmic es metabolitza a nivell hepàtic. La semivida biològica després l'administració repetida de tacrolimus tòpic és de 75 h en adults i 65 h en nens. L'aclariment hepàtic del fàrmac es redueix en pacients amb insuficiència hepàtica greu o tractats amb fàrmacs potents inhibidors de la via CYP3A4 (ex.: eritromicina, itraconazol, cetoconazol, diltiazem) (1).

Eficàcia clínica

L'eficàcia de tacrolimus ha estat avaluada mitjançant assaigs clínics comparatius (ACC) realitzats en adults i nens amb DA moderada a severa -d'acord amb els criteris de Hanifin i Rajka (5)- i una afectació cutània del 15 al 50%. Aquests estudis van demostrar que tacrolimus era eficaç en el tractament dels brots aguts de DA. Cal destacar però que cap d'ells ha estat específicament adreçat al tractament de pacients intolerants o que no responen a la teràpia convencional, principal indicació autoritzada per aquest fàrmac i que hi ha poca experiència relacionada amb el seu ús perllongat.

Les taules 1 i 2 recullen les característiques dels principals ACC amb placebo i els comparats amb corticosteroides tòpics, respectivament, que han avaluat l'autorització per part de l'EMA de tacrolimus tòpic en el tractament de la DA. Cal ressaltar que aquest medicament ha estat comparat bàsicament amb hidrocortisona acetat i butirat, corticosteroides no halogenats de potència baixa i moderada, respectivament. No disposem fins ara d'estudis comparatius amb els nous corticosteroides, la potència i la seguretat dels quals són superiors als emprats com a referents.

Seguretat

Amb les dades disponibles en el moment de l'autorització, al voltant del 50% dels pacients tractats amb tacrolimus havien experimentat algun tipus d'irritació cutània en la zona d'aplicació. Els principals efectes adversos són: a) molt freqüents (>10%): cremor, prujia i eritema, que es resolen habitualment una setmana després d'iniciar el tractament, b) freqüents (1-10%): hiperestèsia (augment de la sensibilitat de la pell al fred i al calor), intolerància a l'alcohol -que cursa amb rubefacció facial o irritació cutània després del consum de begudes alcohòliques-, formigueig de la pell, foliculitis i acne. També amb una freqüència de l'1-10%, el tractament amb tacrolimus està associat a un increment del risc d'infecció pel virus herpes simplex. (herpes cutani, herpes labial, èczema herpètic) (1).

Posologia i forma d'administració

Tacrolimus tòpic pot emprar-se en qualsevol part del cos com la cara, el coll o les zones de flexió, excepte en les mucoses. El tractament s'inicia amb dues aplicacions diàries (en nens a una concentració del 0,03%, en adults al 0,1%) amb una durada màxima de 3 setmanes. Posteriorment, les regions afectades es tracten amb una única aplicació diària fins a la desaparició de les lesions, moment en que cal suspendre el tractament. Davant la manca de millora dins de les 1^a-2^a setmanes de tractament es recomana considerar altres opcions terapèutiques (1).

Tractaments a llarg termini

Hi ha poca experiència amb la seva utilització a llarg termini, malgrat hi han alguns estudis que avaluen eficàcia i seguretat fins a 1 any de durada i que demostren el manteniment de l'eficàcia de tacrolimus fins el final del tractament, així com resultats similars pel que fa a la incidència i tipologia d'efectes adversos identificats. Han estat realitzats tant en nens (12) com en adults (13).

No es coneix el potencial d'immunosupressió local més enllà de dos anys.

Advertiments i precaucions especials

Fototoxicitat

Al llarg del tractament amb tacrolimus tòpic cal minimitzar l'exposició de la pell a la llum solar així com l'ús de llum ultraviolada com la dels solàriums i el tractament amb PUVA (raig UVA amb psoralens). Es fa necessari per tant emprar filtres de protecció solar i cobrir la pell amb roba adequada.

Infèccions

Tacrolimus tòpic no ha estat avaluat en el tractament de la DA sobreinfectada. Abans d'iniciar el tractament amb tacrolimus tòpic cal descartar i tractar les infeccions clíniques en les zones a tractar.

Embaràs

Tacrolimus tòpic no ha estat estudiat en dones embarassades. En animals d'experimentació ha mostrat toxicitat reproductiva. Està per tant contraindicat.

Taula 1. Assaigs clínics comparatius de tacrolimus tòpic controlats amb placebo.

Referència (autor, any)	Població estudiada	Grups de comparació i pauta de tractament	Resultats d'eficàcia (variable principal)	Comentaris
Boguniewicz M, 1998 (6)	Nens de 7-16 anys amb DA moderada a greu	① Tacrolimus 0,03% (n = 43) ② Tacrolimus 0,1% (n = 49) ③ Tacrolimus 0,3% (n = 44) ④ Placebo (n = 44) Dues aplicacions diàries Durada estudi: 3 setmanes	VGRC: ① 69% (IC95: 53-82) ② 67% (IC95: 52-81) ③ 70% (IC95: 54-81) ④ 38% (IC95: 24-54) mEASI : ① 72%, (p < 0,001) ② 77%, (p < 0,001) ③ 81%, (p < 0,001) ④ 26%	Tacrolimus resulta segur i més eficaç que placebo. Principal efecte secundari (sensació de cremada al lloc de l'aplicació) superior a placebo (p < 0,001)
Ruzicka T, 19 97 (7)	Pacients de 13-60 anys amb DA moderada a greu	① Tacrolimus 0,03% (n = 54) ② Tacrolimus 0,1% (n = 54) ③ Tacrolimus 0,3% (n = 51) ④ Placebo (n = 54) Dues aplicacions diàries. Durada estudi: 3 setmanes	SCORE: ① 66,7%, (p < 0,001) ② 83,3%, (p < 0,001) ③ 75%, (p < 0,001) ④ 22,5%	Tacrolimus resulta més eficaç que placebo en adults. Principal efecte secundari (sensació de cremada al lloc de l'aplicació) superior a placebo (p < 0,001)
Hanifin JM, 2001 (8)	Pacients amb més de 16 anys amb DA moderada a greu	① Tacrolimus 0,03% (n = 197) ② Tacrolimus 0,1% (n = 191) ③ Placebo (n = 159) Dues aplicacions diàries. Durada estudi: 12 setmanes	VGRC: ① 27,5%, (p < 0,001) ② 36,8%, (p < 0,001) ③ 6,6%	Tacrolimu 0,1% resulta més eficaç que 0,03% en pacients amb DA greu
Paller A, 2001 (9)	Nens de 2-15 anys amb DA moderada a greu	① Tacrolimus 0,03% (n = 108) ② Tacrolimus 0,1% (n = 110) ③ Placebo (n = 99) Dues aplicacions diàries Durada estudi: 12 setmanes	VGRC: ① 35,9%, (p < 0,001) ② 40,7%, (p < 0,001) ③ 6,9%	Tacrolimus resulta més eficaç que placebo

VGRC=90% de millora a la valoració global de la resposta clínica, mEASI=% de millora de l'índex mEASI (*modified eczema area and severity index*), escala graduada que incorpora tant mesures objectives (%superfície corporal afectada, extensió de l'eritema, etc.) com subjectives (valoració del pacient de la gravetat dels seus símptomes). Score=% reducció d'un score (eritema, edema i prujja) específic de dermatitis al tronc i extremitats.

Taula 2. Assaigs clínics aleatoris comparatius de tacrolimus tòpic amb glucocorticoides.

Referència (autor, any)	Població estudiada	Grups de comparació i pauta de tractament	Resultats d'eficàcia (variable principal)	Comentaris
Reitamo S, 2002 (10)	Nens de 2-15 anys amb DA moderada a greu	① Tacrolimus 0,03% (n = 189) ② Tacrolimus 0,1% (n = 186) ③ Acetat d'hidro cortisona 1% (n = 185) Dues aplicacions diàries Durada estudi: 3 setmanes	m EASI AUC: ① 44,8%, (p < 0,001) ② 39,8%, (p < 0,001) ③ 64,0%	Tacrolimus 0,1% va ser més efectiu que 0,03%, (p = 0,006)
Reitamo S, 2002 (11)	Pacients adults (16-70 anys) amb DA moderada a greu	① Tacrolimus 0,03% (n = 193) ② Tacrolimus 0,1% (n = 191) ③ Butirat d'hidro cortisona 0,1% (n = 186) Dues aplicacions diàries Durada estudi: 3 setmanes	mEASI AUC: ① 47%, (p = 0,002) ② 36,5%, n.s. ③ 36,1%	Tacrolimus 0,03% va ser menys efectiu que hidro cortisona butirat i que tacrolimus 0,1% (p < 0,001)

mEASI AUC= mesura la mitjana de l'índex mEASI àrea sota la corba (AUC) en percentatge respecte els valors basal. La seva interpretació difereix de la de l'índex mEASI, essent més favorables els valors més baixos.

Qualitat de vida

Tacrolimus s'associa a importants beneficis en la qualitat de vida de nens i adults amb DA (14) però no hi ha evidències amb les dades actualment disponibles que aquests beneficis siguin superiors al de la resta de opcions terapèutiques fonamentalment dels glucocorticoides (15)

Consideracions finals

Atès el risc associat a immunosupressió sistèmica, el tacrolimus tòpic es reserva pel tractament dels pacients adults i els nens amb més de dos anys que no responen als tractaments convencionals. No ha estat comparat amb els corticosteroides nous considerats per la seva favorable relació benefici/risc els medicaments de primera elecció en el tractament de

la DA. Hi ha poques dades referents a la incidència de recaigudes. Es desconeix l'efecte de tacrolimus en altres indicacions com ara la psoriasi, on no està autoritzada la seva indicació.

El tacrolimus tòpic està catalogat com a medicament de diagnòstic hospitalari i per tant requereix -després la seva prescripció a càrrec del dermatòleg- la validació sanitària per a la seva dispensació.

Bibliografia

- Committee for Proprietary Medicinal Products. European Public Assessment Report. Protopic. CPMP/3447/01. European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. <http://www.emea.eu.int/index/index1.htm>
- Schultz-Larsen F, Hanifin JM. Epidemiology of atopic dermatitis. *Immunol Allergy Clin North Am* 2002; 22: 1-24.
- Leung DY, Bieber T. Atopic dermatitis. *Lancet* 2003; 361: 151-60
- Hoare C, Li Wan Po A, Williams H. Systematic review of treatments for atopic eczema. *Health Technol Assess* 2000; 4: 1-91 (www.ncchta.org)
- Hanifin JM Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)* 1980; 92: 44-7
- Boguniewicz M, Fiedler VC, Raimer S, Lawrence ID, Leung DY, Hanifin JM. A randomized, vehicle controlled trial of tacrolimus ointment for treatment of atopic

dermatitis in children. Pediatric Tacrolimus Study Group. J Allergy Clin Immunol 1998; 102: 637-44.

⁷ Ruzicka T, Bieber T, Schopf E, Rubins A, Dobozy A, Bos JD et al. A short-term trial of tacrolimus ointment for atopic dermatitis. European Tacrolimus Multicenter Atopic Dermatitis Study Group. N Engl J Med 1997; 337: 816-21.

⁸ Hanifin JM, Ling MR, Langley R, Breneman D, Rafal E. Tacrolimus ointment for the treatment of atopic dermatitis in adult patients: part I, efficacy. J Am Acad Dermatol 2001; 44(1 suppl): S28-38.

⁹ Paller A, Eichenfield LF, Leung DY, Stewart D, Appell M. A 12-week study of tacrolimus ointment for the treatment of atopic dermatitis in pediatric patients. J Am Acad Dermatol 2001; 44(1 Suppl): S47-57.

¹⁰ Reitamo S, Van Leent EJ, Ho V, Harper J, Ruzicka T, Kalimo K et al. 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.

¹¹ Reitamo S, Rustin M, Ruzicka T, Cambazard F, Kalimo K, Friedman PS et al. Efficacy and safety of tacrolimus ointment compared with that of hydrocortisone butyrate ointment in adult patients with atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol 2002; 109: 547-55.

¹² Kang S, Lucky AW, Pariser D, Lawrence I, Hanifin JM. Long-term safety and efficacy of tacrolimus ointment for the treatment of atopic dermatitis in children. J Am Acad Dermatol 2001; 44 (1 Suppl): S58-64.

¹³ Reitamo S, Wollenberg A, Schopf E, Perrot JL, Marks R, Ruzicka T et al. Safety and efficacy of 1 year of tacrolimus ointment monotherapy in adults with atopic dermatitis. The European Tacrolimus Ointment Study Group. Arch Dermatol 2000; 136: 999-1006

¹⁴ Drake L, Prendergast M, Maher R, Breneman D, Korman N, Satoi Y et al. The impact of tacrolimus ointment on health-related quality of life of adult and pediatric patients with atopic dermatitis. L Am Acad Dermatol 2001; 44(1 suppl): S65-72.

¹⁵ Schiffner R, Schiffner-Rohe J, Landthaler M, Stolz W. Treatment of atopic dermatitis and impact on quality of life: review with emphasis on topical non-corticosteroids. Pharmacoeconomics 2003; 21: 159-79.

Si preferiu rebre aquesta publicació en format electrònic, envieu un e-mail a sgfarmacia@ics.scs.es indicant el vostre nom i professió.
Us recomanem aquesta opció, ja que facilita i agilitza la tramesa.

Data de redacció: **maig 2003**

En el proper número: **Ictus. Prevenció i Tractament (part I)**

Butlletí d'informació terapèutica del Departament de Sanitat i Seguretat Social de la Generalitat de Catalunya.

Director Eugeni Sedano i Monasterio. **Subdirector** Joan Serra i Manetas. **Coordinadora general:** Neus Rams i Pla.

Coordinador Editorial: Xavier Bonafont

Comitè científic Rafael Albertí, Joan Altimiras, Xavier Bonafont, Fina Camós, Arantxa Catalán, Joan Costa, Eduard Diogène, Begoña Egulleor, M^a José Gaspar, Antoni Gilabert, Julio González, Carles Llor, Rosa Madrideojos, M^a Antònia Mangués, Rosa Monteserin, Neus Rams, Pau Salvà, Emília Sánchez, Joan Serra.

Avaluació fàrmaco-econòmica Lourdes Girona

Secretària tècnica Adela Perisé i Piquer

CedimCat. Coordinador Josep Monterde Junyent

Composició i impressió Ampans - Dip. Legal B. 16.177-87

ISSN 0213-7801

Per a la reproducció total o parcial d'aquesta publicació, cal fer-ne la sol·licitud a la **Secretaria Tècnica de la Comissió d'Informació Terapèutica, Subdirecció General de Farmàcia i Productes Sanitaris**, Gran Via de les Corts Catalanes, 587, 08007 Barcelona.

Es poden consultar tots els números publicats des de l'any 1999 a:

<http://www.gencat.es/sanitat> (Apartat de Farmàcia - Informació per als professionals)