



CRITICAL APPRAISED TOPIC

# Is tacrolimus zalf 0,1% veilig voor kinderen met constitutioneel eczeem vanaf 2 jaar?

E. Brand<sup>1</sup>, M. Bloemen<sup>1</sup>, TM. Le<sup>2</sup>, M. de Graaf<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Dermatoloog in opleiding, afdeling dermatologie, UMC Utrecht

<sup>2</sup> Dermatoloog, afdeling dermatologie, UMC Utrecht

Correspondentieadres:

Emiel Brand

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Afdeling Dermatologie/Venereologie/Allergologie

Postbus 85500, 3508 GA UTRECHT

E-mail: e.j.l.brand-5@umcutrecht.nl

Naast topicale corticosteroiden kan tacrolimus zalf worden gebruikt voor de behandeling van eczeem. Zeker op gebieden waarbij de huid relatief dun is, kan voor tacrolimus zalf worden gekozen, omdat het in tegenstelling tot topicale corticosteroiden op de langere termijn geen huidatrofie veroorzaakt. Tacrolimus zalf (Protopic®, Fujisawa) is sinds 2000 in Nederland verkrijgbaar in twee doseringen: 0,03% en 0,1%. Het is een lokale calcineurineremmer, in de literatuur ook wel lokale immunomodulator (TIM) genoemd. Het remt de calciumafhankelijke signaaltransductie in T-cellen, waardoor de transcriptie en synthese van diverse cytokinen wordt verhinderd. Uit onderzoek is gebleken dat voor constitutioneel eczeem tacrolimus zalf 0,1% superior is ten opzichte van de 0,03% zalf.<sup>1</sup> Echter, het *Farmacotherapeutisch kompas* vermeldt dat tacrolimus zalf 0,1% pas vanaf de leeftijd van zestien jaar mag worden gebruikt. Daarom werd onderstaande vraag geformuleerd voor een critical appraised topic (CAT).

## VRAAG

Is tacrolimus 0,1% zalf veilig voor kinderen met constitutioneel eczeem tussen de twee en zestien jaar?

## WAT ZIJN DE AANBEVELINGEN UIT RICHTLIJNEN EN FARMACOTHERAPEUTISCHE BRONNEN?

De *Food and Drug Administration* (FDA) geeft aan dat alleen tacrolimus zalf 0,03% mag worden

gebruikt bij kinderen van twee tot en met vijftien jaar.<sup>2</sup> Bij dit advies werd in 2005 een waarschuwing afgegeven. Hierin heeft de FDA toen een advies gegeven ten aanzien van het potentiële risico op maligniteit bij het gebruik van tacrolimus zalf. Het zou gaan om negentien *post-marketing cases*; negen lymfomen en tien cutane tumoren, waarvan zeven in het gebied waar tacrolimus zalf was aangebracht. Het risico is onduidelijk en daarom adviseert de FDA om tacrolimus zalf met terughoudendheid te gebruiken, enkel on-label en als andere middelen niet werken en/of niet worden getolereerd.<sup>3</sup> Dit advies is gebaseerd op informatie van dierenstudies, casereports en het werkingsmechanisme van het product. De FDA concludeert dat het wellicht meer dan tien jaar zal duren voordat hier op basis van humane studies meer duidelijkheid over kan worden verschaft.

De richtlijn *Constitutioneel eczeem* van de Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV) neemt het advies van de Amerikaanse FDA over wat betreft het gebruik van tacrolimus zalf 0,1% bij kinderen, namelijk dat tacrolimus zalf 0,1% pas vanaf zestien jaar mag worden voorgeschreven. Kinderen tussen twee en zestien jaar mogen enkel tacrolimus zalf 0,03% gebruiken.<sup>4</sup>

Het *Farmacotherapeutisch kompas* en het kinderformularium geven beide aan dat het gebruik van tacrolimus zalf 0,1% pas vanaf zestien jaar respectievelijk achttien jaar mag worden voorgeschreven.<sup>5,6</sup> In de samenvatting van de productkenmerken (SmPC) staat tevens vermeld dat tacrolimus zalf 0,1% pas vanaf de leeftijd van zestien jaar mag worden gebruikt.<sup>7</sup>

## PUBMED SEARCH

Op Pubmed werd met de volgende zoektermen gezocht naar relevante artikelen (laatste search 16-11-2016): ((protopic 0,1%) OR (tacrolimus 0,1%)) AND (children OR (pediatric patients)) AND safety AND (atopic dermatitis). Dit leverde vijftig artikelen op.

Hiervan was er één cochrane review van Martins et al.<sup>8</sup> en één meta-analyse van Huang et al.<sup>9</sup>

#### Cochranereview en systematische review

In de cochrane review<sup>8</sup> werden gerandomiseerde gecontroleerde trials tot juni 2015 geïncludeerd waarbij er werd gekeken naar matig tot ernstig constitutioneel eczeem bij kinderen en volwassenen en het gebruik van tacrolimus zalf in elke dosering. Uiteindelijk werden er 20 artikelen met in totaal 5885 patiënten beoordeeld. De bijwerking brandend gevoel werd het meest frequent beschreven (RR 2,48, 95% CI 1,96-3,14, 5 studies, 1883 patiënten). Bij 7 artikelen werd de follow-up vermeld (variërend van 3 weken tot 6 maanden). De kans op huidinfecties was niet verschillend tussen patiënten die topicale corticosteroiden of tacrolimus zalf gebruikten. Alle gemelde bijwerkingen waren mild en voorbijgaand en er werden geen ernstige bijwerkingen gevonden in zowel de tacrolimus-zalfgroep, als de topicale-corticosteroidengroep (indien wel aanwezig, dan was er geen verband met de behandeling). De trials toonden aan dat er amper systemische absorptie van tacrolimus zalf (gemiddeld < 1 ng/ml) was en er werden geen lymfomen gezien. Dit werd alleen bij enkele caseresports beschreven. In de cochrane review werd geconcludeerd dat er daarbij geen direct causaal verband aanwezig was. Tevens rees de vraag of er bij sommige casus niet vanaf het begin al sprake was van cutane lymfomen. De conclusie van de cochrane review is dat tacrolimus zalf 0,03% en 0,1% veilig zijn voor kinderen en er geen verdenking is op een verhoogde kans op maligniteit. In verband met het gebrek aan data (met name ten aanzien van gedegen onderzoeken met een langere – meer dan 10 jaar - follow-up) is het advies: voorzichtigheid geboden bij behandeling. In een meta-analyse van Huang et al.<sup>9</sup> uit 2015 werden artikelen geïncludeerd van 1990 tot en met 2015, waarbij er werd gekeken naar de effectiviteit en bijwerkingen van tacrolimus zalf 0,03% en 0,1% en pimecrolimus zalf 1% en vehicle bij kinderen met constitutioneel eczeem. Uiteindelijk zijn er 19 gerandomiseerde gecontroleerde trials overgebleven van de 163 gevonden studies. 14 gerandomiseerde gecontroleerde trials waren ook daadwerkelijk dubbelblind uitgevoerd, met een follow-upduur van 3 weken tot 1 jaar. Huang et al. concludeerden dat tacrolimus zalf 0,1% veilig is voor kinderen, maar dat enige voorzichtigheid is geboden en de conditie van patiënt in overweging moet worden genomen. Het is helaas onduidelijk waarom de auteurs aangeven dat er enige voorzichtigheid is geboden.

#### Overige relevante artikelen

De Pubmed search leverde nog andere relevante artikelen op, die niet zijn meegenomen in de cochrane review en systematische review zoals hierboven beschreven. De resultaten van de belangrijkste studies die relevant zijn voor deze CAT volgen hieronder.

Kang et al.<sup>10</sup> includeerden 255 kinderen met matig tot ernstig constitutioneel eczeem in de leeftijd 2 tot

en met 15 jaar uit 31 centra. De kinderen werden 2 keer per dag met tacrolimus zalf 0,1% behandeld. De groep werd op week 0, week 1, maand 3, 6, 9 en 12 gecontroleerd. Er werd gemiddeld 2,2 gram/dag gebruikt. Van de 255 kinderen maakten er in totaal 66 de studie niet af. Bij 10 kinderen was dit vanwege de bijwerkingen. De bijwerkingen die werden gevonden waren: brandende huid (25,9%), jeuk (23,1%), huidinfecties (11,4%) en griepachtige verschijnselen (34,5%). De bloedonderzoeken (bloedbeeld, nierfunctie, leverfunctie, elektrolyten, glucose en IgE) waren niet verschillend tussen baseline en controle op 6 en 12 maanden. Er werd geconcludeerd dat tacrolimus zalf 0,1% - in elk geval 12 maanden – veilig kan worden gebruikt bij kinderen tussen de 2 en 16 jaar.

Bij een studie van Tan et al.<sup>11</sup> werden 236 patiënten uit Canada met constitutioneel eczeem geïncludeerd vanaf de leeftijd van 2 jaar. In de studiegroep waren 82 kinderen tussen de leeftijd van 2 en 16 jaar. De patiënten smeerden 2 keer per dag tacrolimus zalf 0,1% gedurende 6 maanden. De follow-upperiode was 6 maanden. 32% van de kinderen kreeg een huidinfectie: 2 kinderen moesten worden opgenomen in verband met cellulitis en recidiverend hevig geïmpetigniseerd eczeem. 2 kinderen stopten voortijdig met de studie, 1 daarvan was het kind met cellulitis ter plaatse van het behandelde gebied. Het artikel vermeldt niet of er een verband was met het gebruik van de tacrolimus zalf. Er werd geconcludeerd dat tacrolimus zalf 0,1% veilig is en goed wordt getolereerd bij kinderen ouder dan 2 jaar over een periode van 6 maanden.

In de studie van Remitz et al.<sup>12</sup> werd er specifiek gekeken naar de veiligheid van tacrolimus zalf 0,03% en 0,1% bij kinderen tussen de twee en vijftien jaar met matig tot ernstig constitutioneel eczeem. In de eerste twee weken gebruikten alle patiënten twee keer per dag tacrolimus zalf 0,03% en bij onvoldoende effect werd er volgens gestart met twee keer per dag tacrolimus zalf 0,1%. De follow-upduur was twaalf maanden en nadien elke drie maanden indien nodig (laatste controle na dertig maanden). In totaal verlieten zestien kinderen (3,4%) de studie in verband met bijwerkingen. De bijwerkingen waren pruritus (30,3%), brandend gevoel (28,1%) en huidinfectie (27%). Er werd geconcludeerd dat tacrolimus zalf 0,03% en 0,1% veilig is bij kinderen tussen de twee en vijftien jaar met constitutioneel eczeem voor de duur van dertig maanden.

In een multicenter (39 centra) studie van Reitamo et al.<sup>13</sup> werden 728 patiënten met constitutioneel eczeem geïncludeerd. Daarbij werden er 2 groepen gevormd; kinderen tussen de 2 en 15 jaar en ouder dan 16 jaar. Beide groepen werden behandeld met tweemaal daags tacrolimus zalf 0,1%. De totale follow-up was 4 jaar en de behandeling werd 1 week na totale remissie gestopt. In totaal werden er 4389 bijwerkingen geregistreerd bij 690 patiënten. De top drie bijwerkingen bestonden uit; brandend gevoel (37,3%), griepig gevoel (23,3%) en huidinfecties (21,4%). Daarbij was er geen duidelijk verschil tus-



sen de groep met kinderen van 2 tot 15 jaar en de groep vanaf 16 jaar. Bloedonderzoek toonde geen klinisch relevante veranderingen. Geconcludeerd werd dat tacrolimus zalf 0,1% veilig is gedurende 4 jaar bij kinderen tussen de 2 en 16 jaar. Het bijwerkingenpatroon is tussen kinderen en volwassenen nagenoeg gelijk.

In 2006 schreven Spergel et al.<sup>14</sup> een review naar aanleiding van de waarschuwing van de FDA in 2005. In deze review wordt uitleg gegeven over de ratio van deze waarschuwing. Er is bezorgdheid vanuit de FDA dat topicale calcineurineremmers de kans op een maligniteit kunnen vergroten. Deze bezorgdheid komt voort uit de transplantatiepopulatie, waarbij orale calcineurineremmers (met daarbij hoge systemische dosis) voor T-cel-suppressie zorgt. In dierenstudies blijkt dat de carcinogeniteit dosisafhankelijk is. Daarbij dient te worden vermeld dat er bij deze dierenstudies orale tacrolimus en pimecrolimus in een ethanoloplossing werden gebruikt. Dit heeft als gevolg dat de serumconcentraties 26 keer en 47 keer hoger (respectievelijk tacrolimus en pimecrolimus) zijn dan bij gebruik van de orale calcineurineremmers die bij mensen worden gebruikt. Verder is er gekeken naar artikelen die serumconcentratie tacrolimus hebben onderzocht na topicale behandeling. Daarbij blijkt dat de serumconcentratie na topicale tacrolimus gemiddeld dertig keer minder is dan bij orale behandeling. Daarbij dient te worden vermeld dat de T-cel-gemedieerde afweerrespons niet lijkt te worden beïnvloed door het gebruik van tacrolimus 0,1% zalf bij kinderen.<sup>15</sup>

Rustin et al.<sup>16</sup> geven in hun review van 2007 aan dat de waarschuwing van de FDA over de kans op maligniteit bij gebruik van topicale tacrolimus gebaseerd is op enkele casereports, dierenstudies met blootstelling aan zeer hoge dosis en data van transplantatiepatiënten met systemisch tacrolimus. Verder vermeldt de review dat er op basis van de beschikbare literatuur minimaal tot geen systemische opname na topicaal gebruik is aangetoond. Langetermijnstudies met topicale tacrolimus op muizen lieten geen verhoogd risico op maligniteiten zien.

De auteurs rapporteren dat er geen enkel bewijs is dat de wereldwijd 5,4 miljoen tacrolimus-zalfgebruikers (kinderen en volwassenen) een verhoogde kans hebben op het krijgen van kanker.

### AANBEVELING VOOR DE PRAKTIJK

Op basis van de beschikbare literatuur kan worden geconcludeerd dat tacrolimus zalf 0,1% veilig is voor kinderen van twee tot zestien jaar. De meest voorkomende bijwerkingen zijn jeuk en een branderig gevoel. Voor deze bijwerkingen dienen kinderen/ouders te worden gewaarschuwd. De kans op huidinfectie lijkt niet verhoogd in vergelijking met het gebruik van topicale corticosteroiden. Ten aanzien van de verhoogde kans op maligniteiten (de reden waarom FDA adviseert om tacrolimus zalf 0,1% niet bij kinderen voor te schrijven) ontbreekt er duidelijk bewijs. Er zijn echter ook onvoldoende

studies naar het gebruik van tacrolimus zalf 0,1% bij kinderen met een lange follow-upduur waarmee het FDA-advies geheel ontkracht kan worden. Het zal minstens tien jaar duren voordat retrospectieve studies dit bewijs kunnen leveren. Tot die tijd is er enige voorzichtigheid geboden bij het langdurig (jarenlang) voorschrijven van tacrolimus zalf 0,1% voor grote oppervlakken bij kinderen tussen de twee en zestien jaar.

### LITERATUUR

1. Reitamo S, Rustin M, Ruzicka T, Cambazard F, Kalimo K, Friedmann 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.
2. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/ucm088996.pdf>
3. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm126497.htm>
4. <http://www.nvdv.nl/wp-content/uploads/2014/08/Richtlijn-Constitutioneel-Eczeem-2014.pdf>
5. <http://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren-volgens-boek/preparaatteksten/t/tacrolimus--bij-huidaandoeningen>
6. <https://www.kinderformularium.nl/#genesmiddel/503/tacrolimus-cutaan>
7. [http://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/ords/f?p=111:3:0:SEARCH:NO::Po\\_DOMAIN,Po\\_LANG,P3\\_RVG1:H,NL,72256](http://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/ords/f?p=111:3:0:SEARCH:NO::Po_DOMAIN,Po_LANG,P3_RVG1:H,NL,72256)
8. Martins, et al. Topical tacrolimus for atopic dermatitis, *The Cochrane library* 2015.
9. Huang, et al. Efficacy and Safety of Tacrolimus versus Pimecrolimus for the treatment of atopic dermatitis in children: a network meta-analysis. *Dermatology* 2015;23:41-9. doi:10.1159/000381948.
10. Kang et al. Long-term safety and efficacy of tacrolimus ointment for the treatment of atopic dermatitis in children. *JAAD* 2001;44(1 Suppl):S58-64.
11. Tan et al. Safety and efficacy of tacrolimus ointment 0,1% (Protopic) in atopic dermatitis: a Canadian open-label multicenter study. *J Cut Med Surg* 2004;8:231-9.
12. Remitz, et al.; Long-term safety and efficacy of tacrolimus ointment for the treatment of atopic dermatitis in children. *Acta Derm Venereol* 2007;87:54-61.
13. Reitamo, et al. A 4-year follow-up study of atopic dermatitis therapy with 0.1% tacrolimus ointment in children and adult patients. *Br J Dermatol* 2008;159:942-51. doi:10.1111/j.1365-2133.2008.08747x.
14. Spergel et al. Safety of topical calcineurin inhibitors in atopic dermatitis: evaluation of the evidence. *Curr Allergy Asthma Rep* 2006;6:270-4.
15. Ringer Ellingson A, et al. Stereological quantification of lymphocytes in skin biopsies from atopic dermatitis patients. *Acta Derm Venereol* 2001;81:258-62.
16. Rustin et al. The safety of tacrolimus ointment for the treatment of atopic dermatitis: a review. *Br J Dermatol* 2007;157:861-73. Epub 2007 Sep 13.