

# I corticosteroidi topici in Dermatologia

Claudia Virga, Giampiero Girolomoni

Dermatologia, Università degli Studi di Verona

## Topical corticosteroids (mometasone furoate) in Dermatology

**Summary.** Topical corticosteroids are the main treatment of inflammatory skin diseases. They exist in different strength classes and vehicles. Generally it is better to use strong corticosteroids in order to obtain a quick remission, and once remission is obtained to thin out the applications. Topical preparations should be applied gently to the lesions, in adequate quantities and without massaging. It is useful to cover the part with a gauze or with cellophane (occlusive dressing), which allows a greater and faster absorption. In most cases, only one application per day is sufficient, but more than one application can be done at the beginning of the treatment in order to speed up remission. The main side effect of topical corticosteroids is skin atrophy, which can be persistent. Mometasone furoate associates a strong anti-inflammatory activity with a weak atrophying potential. The possibility of systemic side effects is rare but should be considered in prolonged treatments. Adherence to topical treatments is improved by limiting the number of products, prescribing topicals in agreeable vehicles, instructing the patient about the quantity of product to be used and how to apply, verifying if the patient has understood and proposing regular check-ups. The new formulation of mometasone furoate 50% in water ensures a higher concentration at the skin level and a lower systemic absorption, and allows to combine a high anti-inflammatory activity with a minimum risk of both cutaneous and systemic side effects. Moreover, it has a cosmetic pleasantness that promotes adherence to therapy, allowing to obtain as much as possible the goal of care.

## I corticosteroidi topici

La cute è sede di numerose e frequenti malattie infiammatorie sia acute (ad es. dermatiti da contatto) che croniche (ad es. dermatite atopica, psoriasi) che si trattano prevalentemente con terapia antinfiammatoria locale. I corticosteroidi topici costituiscono il fondamento della terapia antinfiammatoria topica. Una corretta conoscenza delle differenze tra i vari corticosteroidi, i veicoli e le modalità di applicazione è molto importante per massimizzare l'efficacia, ridurre gli effetti collaterali, aumentare l'aderenza dei pazienti alla terapia e ottenere risultati terapeutici ottimali.

L'idrocortisone rappresenta la prima molecola steroidea introdotta nel mercato nel 1952. Negli anni la ricerca farmaceutica si è orientata verso lo sviluppo di molecole sempre più potenti ma allo stesso tempo sicure e ben tollerate. I corticosteroidi oggi disponibili vengono distinti in 4 classi di potenza in relazione alla loro efficacia terapeutica: classe I (molto alta), II (alta), III (media), IV (bassa). Gli steroidi più potenti sono molto efficaci, ma presentano un rischio maggiore di effetti collaterali. Pertanto sono da preferire per periodi brevi e per indurre la remissione così come per il trattamento di lesioni cro-

niche della zona palmo-plantare, mentre le molecole a bassa potenza sono indicate per il trattamento acuto di lesioni cutanee infiammatorie del viso e di aree intertriginose. I corticosteroidi con il miglior rapporto rischio-beneficio sono quelli di potenza media o alta (classe II-III) che presentano limitati effetti collaterali e possono essere utilizzati per tempi più protratti<sup>1</sup>.

L'efficacia e la sicurezza della terapia sono influenzate sia da fattori correlati alla molecola scelta, sia da fattori relativi al paziente. Nella scelta di un corticosteroide topico occorre considerare la potenza farmacologica ma anche il veicolo che ne condiziona l'assorbimento nonché le caratteristiche cosmetiche e di conseguenza l'aderenza alla terapia da parte del paziente. In relazione alla patologia (acuta/cronica), al tipo di lesioni (essudanti/secche), alla superficie (piccola/ampia) e alle caratteristiche dell'area da trattare (zone sensibili: viso, pieghe, genitali, tronco, rispetto a mani e piedi) possiamo orientare la scelta verso una formulazione liquida (latti, lozioni) o una semisolidi (creme, unguenti, gel, paste, schiume). Per il cuoio capelluto e le zone ricoperte da peli sono adatte le lozioni. Gli unguenti solitamente veicolano molecole di alta potenza, sono di riferimento per le patologie croniche e,

grazie al loro potere occlusivo che aumenta l'assorbimento del farmaco, nel caso di lesioni secche e ipercheratosiche, mentre sono in genere da evitare a livello delle pieghe. Le creme e le paste vengono utilizzate per le lesioni essudanti e le patologie acute, anche se le creme contenenti alcoli possono causare momentaneo bruciore e accentuare l'eritema. Per quanto riguarda il paziente occorre considerare le condizioni della cute su cui quella molecola va applicata, la sede e l'età. L'assorbimento di prodotti topici è aumentato in presenza di condizioni che alterano l'integrità della cute quali infiammazioni o erosioni così come è aumentato nelle zone in cui lo strato corneo è meno spesso (viso, palpebre, scroto) o nelle regioni di fisiologica subocclusione (pieghe, zona genitale). In più, la scelta della molecola varia se il paziente è un neonato o un bambino, perché in questo caso la cute è più sottile e cambia il rapporto superficie corporea-peso con un maggior rischio di assorbimento sistemico e di tossicità<sup>2,3</sup>.

Il successo di una terapia topica è strettamente correlato alla modalità di applicazione della stessa, in particolare alla quantità di prodotto da usare. Un riferimento utile è la *Finger Tip Unit*: l'ultima falange dell'indice è sufficiente per un'area corrispondente a

**FIGURA 1.**

La medicazione semplice con garza consente di migliorare la permanenza del topico sulla cute e la efficacia della cura.

**FIGURA 2.**

La medicazione occlusiva con cellophane consente un assorbimento maggiore di farmaco e un'assai più rapida efficacia terapeutica.



due palmi, che equivale al 2% della superficie corporea. Nei bambini di età < 3-5 anni la dose deve essere dimezzata. Tuttavia la *Finger Tip Unit* è anch'essa insufficiente in caso di infiammazioni moderate-gravi e in genere il paziente tende a sottodosare la quantità di topico da applicare sulle lesioni. In pratica il topico va steso in strato sottile sulle lesioni senza massaggiare. Molto utile è applicare il topico con medicazione semplice con garza (Fig. 1) che permette di applicare una quantità maggiore. La medicazione occlusiva con cellophane (Fig. 2) aumenta molto l'assorbimento del farmaco

impedendo l'evaporazione dell'acqua dalla cute e si utilizza prevalentemente per gli arti. Nella fase acuta della malattia possono essere consigliate più applicazioni al giorno, mentre nella fase di mantenimento è preferita la monosomministrazione.

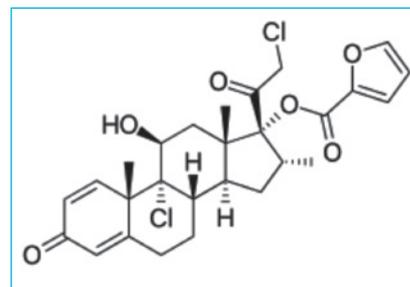
I corticosteroidi svolgono la loro azione antinfiammatoria modulando l'espressione e l'attività delle numerose molecole che entrano in gioco nell'infiammazione quali citochine, chemochine, molecole d'adesione ed enzimi. La potenza antinfiammatoria va in parallelo con la possibilità di effetti collaterali soprattutto per un uso

prolungato e incongruo di molecole ad alta potenza<sup>4-6</sup>. Sindrome di Cushing, ipertensione arteriosa, diabete mellito e osteoporosi rappresentano le più rilevanti, anche se molto rare, complicanze sistemiche dell'uso di steroidi topici e vanno tenute in considerazione se si usano le molecole su vaste aree cutanee e per periodi molto prolungati. Tra gli effetti collaterali a livello topico il più importante e comune è l'atrofia cutanea, che può essere diffusa o sotto forma di *striae distensae* e in genere è persistente. Meno comuni sono follicoliti, eruzioni acneiformi, dermatiti rosaceiformi, teleangectasie e ipertricosi. Glaucoma, cataratta o ipertensione oculare sono da tenere in considerazione nel caso di applicazione di topici a livello palpebrale o periorbitale. Possibili, ma molto rare, sono le sensibilizzazioni allergiche agli eccipienti o al principio attivo, in particolare per molecole quali tixocortolo pivalato e budesonide<sup>7</sup>.

Il timore di effetti collaterali gravi e inevitabili dei corticosteroidi ha fomentato negli anni quell'insieme di ansie e paure nei pazienti (o nei genitori) noto come corticofobia. Si stima che questo fenomeno abbia una prevalenza variabile tra il 21 e l'83% influenzando in modo significativo l'aderenza alla terapia; circa il 30% dei pazienti infatti non compra o non utilizza i corticosteroidi topici prescritti e ben il 50% dei pazienti non li applica secondo le istruzioni<sup>8,9</sup>. Dubbi e timori sono diffusi pure negli operatori sanitari e questo può generare informazioni contrastanti e confusione nei pazienti<sup>10</sup>. La scelta di una terapia personalizzata per la specifica patologia e per lo specifico paziente, una corretta informazione sul tipo di preparazione topica scelta, istruzioni chiare e semplici sulle modalità di

**FIGURA 3.**

*Mometasone furoato. Struttura chimica.*



applicazione (come/quando/quanto) e sulla prescrizione, preferenza di veicoli cosmeticamente gradevoli sono punti chiave per garantire la migliore aderenza del paziente alla terapia <sup>11</sup>.

## Il mometasone furoato

Il mometasone furoato 0,1% è un corticosteroide di più recente introduzione che associa un'elevata potenza antinfiammatoria a un ottimo profilo di sicurezza <sup>12</sup>.

### Struttura chimica e meccanismo d'azione

Il mometasone furoato è il 17-estere del 16 $\alpha$ -metile beclometasone con due molecole di cloro in posizione 9 $\alpha$  e 21 e viene classificato tra gli steroidi a elevata potenza (classe II). Le caratteristiche chimiche della molecola ne aumentano l'affinità con il recettore degli steroidi e quindi la lipofilità e ne favoriscono la biotrasformazione attraverso l'idrolisi del gruppo esterico a livello epidermico, riducendo l'interazione con le cellule dermiche e quindi il potenziale atrofogenico (Fig. 3).

### Farmacocinetica

Il tipo di veicolo condiziona l'assorbimento percutaneo e la lipofilità permette una potente interazione con i recettori steroidei unita a uno scarso assorbimento sistemico che limita il rischio di effetti collaterali. Uno studio svedese ha valutato come varia l'assorbimento topico e sistemico del mometasone furoato 0,1% in relazione al tipo di veicolo utilizzato. Dallo studio emerge che 6 ore dopo l'applicazione della crema acqua in olio il 57% del principio attivo è rilasciato attraverso la membrana cellulare, mentre nel caso della formulazione olio in acqua tale percentuale è del 14%. A fronte di un'affinità e una capacità di assorbimento percutaneo sovrapponibili, la formulazione olio in acqua al 50% assicura che il mometasone permanga per maggior tempo all'interno delle cellule aumentando così la durata d'azione e l'efficacia clinica con riduzione del rischio di assorbimento sistemico <sup>13</sup>. La piccola percentuale di mometasone che raggiunge il circolo sistemico viene inoltre rapidamente metabolizzata dal fegato. Per esempio, è stato dimostrato che in seguito a una sin-

gola applicazione di mometasone furoato 0,1% radiomarcato sulla cute di volontari sani, il 94% della dose totale permane a livello topico, mentre passa in circolo solo lo 0,4% della dose iniziale quando è utilizzata la crema e lo 0,7% nel caso di unguento. Altri studi evidenziano come in seguito all'applicazione in occlusione di 10 g al giorno per 20 ore al giorno per 5 giorni consecutivi, le concentrazioni plasmatiche di mometasone raggiungano un picco di 130 ng/L e si riducano rapidamente a 15 ng/L dopo 72 ore con solo lo 0,00076% della dose totale escreta nelle urine e nessun riscontro di metaboliti nel plasma <sup>14,15</sup>.

### Sicurezza e rischio di effetti collaterali

L'applicazione topica una volta al giorno di mometasone furoato 0,1% per 12 settimane è associata ad alterazioni significative dei livelli serici di cortisolo rispetto al basale non solo in pazienti con psoriasi <sup>16</sup> ma anche in pazienti con dermatite atopica, sia nella popolazione adulta <sup>17</sup> sia in quella pediatrica <sup>18</sup>. Per quanto riguarda gli effetti collaterali a livello topico, l'utilizzo in volontari sani di mometasone furoato 0,1% crema una volta al giorno per 12 mesi non si associa ad atrofia cutanea clinica o istologica <sup>14</sup>. Diversi trial clinici hanno dimostrato come l'applicazione una volta al giorno per più di 6 settimane di mometasone furoato 0,1% crema o unguento in volontari sani e in pazienti con psoriasi non si associa a un rischio di atrofia maggiore rispetto a steroidi topici meno potenti (classe III o IV), quali il metilprednisolone aceponato e l'idrocortisone <sup>19</sup>. In meno del 5% dei pazienti sono state riportate reazioni avverse di minore entità, quali prurito, bruciore, follicolite, secchezza, eruzioni acneiformi, segni di lieve atrofia e teleangectasie. Il rischio di sensibilizzazione o di reazioni crociate allergiche è trascurabile per il mometasone furoato 0,1%, anche nei pazienti con ipersensibilità nota ai corticosteroidi <sup>14</sup>.

### Utilizzo in gravidanza e allattamento

Nonostante la scarsità dei dati disponibili, l'utilizzo degli steroidi topici in gravidanza non sembra esser associato a difetti di sviluppo intrauterino, nascita pretermine o morte fetale. La scelta di uno steroide topico in gravidanza è da prendere in conside-

razione dopo valutazione dei benefici e dei rischi, e per il più breve periodo di tempo necessario al controllo della patologia. Attenzione va posta anche nell'utilizzo di queste molecole durante l'allattamento <sup>20</sup>.

### Utilizzo ed efficacia nella pratica clinica

Per quanto riguarda la frequenza di utilizzo, in genere è sufficiente una singola applicazione al giorno e questo gioca un ruolo importante nel favorire l'aderenza del paziente alla terapia. Ovviamente è importante che sia applicata una quantità adeguata. Trial clinici su pazienti adulti con psoriasi moderata-severa, ma anche dermatite atopica e seborroica, hanno infatti dimostrato come l'applicazione una volta al giorno di mometasone furoato 0,1%, sia nella formulazione in crema che in quella in unguento, abbia una maggiore efficacia dell'utilizzo più volte al giorno di molecole non solo di bassa potenza, quali l'idrocortisone 1,0%, ma anche di molecole di media-alta potenza, quali il fluocinolone acetone 0,025% o il betametasone valerato 0,1% <sup>21-24</sup>. In bambini con dermatite atopica tra i 6 e i 12 anni, il mometasone furoato 0,1% crema applicato una volta al giorno si è dimostrato significativamente più efficace di steroidi topici meno potenti applicati due volte al giorno, quali l'idrocortisone 1,0% <sup>18</sup>, o di pari efficacia rispetto a cortisonici topici potenti, quali il clobetasolo butirrato 0,05% <sup>25</sup>.

### Scelta della formulazione farmaceutica

Il mometasone furoato 0,1% è disponibile in varie formulazioni (lozioni, creme, unguenti) che sono state studiate negli anni e testate in diverse condizioni infiammatorie (psoriasi, eczema, dermatite atopica o seborroica). Oggi è disponibile una nuova formulazione olio in acqua che è risultata bioequivalente alle preparazioni più vecchie. Tuttavia la nuova formulazione ha proprietà cosmetiche del veicolo che la rendono più gradevole e quindi risulta preferita dai pazienti. La formulazione farmaceutica olio in acqua non è irritante, non sporca o unge ma si assorbe rapidamente e garantisce una buona idratazione, sottolineando ancora una volta che un veicolo cosmeticamente piacevole gioca un ruolo fondamentale nell'aderenza del paziente e quindi nel successo di una terapia <sup>26,27</sup>.

## Conclusioni

I corticosteroidi topici rappresentano uno strumento essenziale per la terapia di diverse malattie infiammatorie cutanee. La nuova formulazione di mometasone furoato al 50% di acqua, con la sua elevata affinità cutanea che garantisce una concentrazione maggiore a livello cutaneo e un minor assorbimento sistemico, permette di coniugare un'elevata attività antinfiammatoria con un ottimo profilo di sicurezza e un rischio minimo di effetti collaterali a livello sia cutaneo sia sistemico. Inoltre presenta una gradevolezza cosmetica che favorisce l'aderenza alla terapia, permettendo di raggiungere al meglio l'obiettivo di cura.

## Bibliografia

- 1 Barnes PJ. *Mechanisms and resistance in glucocorticoid control of inflammation*. J Steroid Biochem Mol Biol 2010;120:76-85.
- 2 Brazzini B, Pimpinelli N. *New and established topical corticosteroids in dermatology. clinical pharmacology and therapeutic use*. N Am J Clin Dermatol 2002;3:47-58.
- 3 Ference JD, Last AR. *Choosing topical corticosteroids*. Am Fam Physician 2009;79:135-40.
- 4 Hengge UR, Ruzicka T, Schwartz RA, et al. *Adverse effects of topical glucocorticosteroids*. J Am Acad Dermatol 2006;54:1-15.
- 5 Nakamura M, Abrouk M, Zhu H, et al. *Update on the systemic risks of superpotent topical steroids*. J Drugs Dermatol 2017;16:643-8.
- 6 Sharma R, Abrol S, Wani M, et al. *Misuse of topical corticosteroids on facial skin. A study of 200 patients*. J Dermatol Case Rep 2017;11:5-8.
- 7 Baeck M, Marot L, Nicolas JF, et al. *Allergic hypersensitivity to topical and systemic corticosteroids: a review*. Allergy 2009;64:978-94.
- 8 El Hachem M, Gesualdo F, Ricci G, et al. *Topical corticosteroid phobia in parents of pediatric patients with atopic dermatitis: a multicentre survey*. Ital J Pediatr 2017; 43: 1-6.
- 9 Li AW, Yin ES, Antaya RJ. *Topical corticosteroid phobia in atopic dermatitis: a systematic review*. JAMA Dermatol 2017;153:1036-42.
- 10 Mueller SM, Tomaschett D, Vogt DR, et al. *Topical corticosteroid concerns from the clinicians' perspective*. J Dermatolog Treat 2017;28:464-8.
- 11 Caldarola G, De Simone C, Moretta G, et al. *Role of personalized medication training in improving efficacy and adherence to a topical therapy in psoriatic patients*. J Dermatolog Treat 2017;28:722-5.
- 12 Spada F, Barnes TM, Greive KA. *Comparative safety and efficacy of topical mometasone furoate with other topical corticosteroids*. Australas J Dermatol 2018;7:1-7.
- 13 Runnsjo A, Gari H, Ruzgas T, et al. *Topical administration of mometasone furoate - A combine impedance spectroscopy and in vitro diffusion study*. J Anal Pharm Res 2015;1:1-8
- 14 Prakash A, Benfield P. *Topical mometasone. A review of its pharmacological properties and therapeutic use in the treatment of dermatological disorders*. Drugs 1998;55:145-63.
- 15 Visscher HW, Ebels JT, Roders GA, et al. *Randomized crossover comparison of adrenal suppressive effects of dermal creams containing glucocorticosteroids*. Eur J Clin Pharmacol 1995;48:123-5.
- 16 Bressinck R, Williams J, Peets E. *Comparison of the effect of mometasone furoate ointment 0.1% and hydrocortisone ointment 1% on adrenocortical function in psoriasis patients*. Today's Ther Trends 1988;5:25-35.
- 17 Høybye S, Møller SB, De Chunha Bang F, et al. *Continuous and intermittent treatment of atopic dermatitis in adults with mometasone furoate versus hydrocortisone 17-butyrate*. Curr Ther Res 1991;50:67-72.
- 18 Vernon HJ, Lane AT, Weston W. *Comparison of mometasone furoate 0.1% cream and hydrocortisone 1.0% cream in the treatment of childhood atopic dermatitis*. J Am Acad Dermatol 1991;24:603-7.
- 19 Hoffmann K, Auer T, Stucker M, et al. *Comparison of skin atrophy and vasoconstriction due to mometasone furoate, methylprednisolone and hydrocortisone*. J Eur Acad Dermatol Venereol 1998;10:137-42.
- 20 Chi CC, Kirtsching G, Aberer W, et al. *Updated evidence-based (S3) European Dermatology Forum guideline on the use of topical corticosteroids in pregnancy*. J Eur Acad Dermatol Venereol 2017;31:761-73.
- 21 Katz HI, Praver SE, Watson MJ, et al. *Mometasone furoate ointment 0.1% vs hydrocortisone ointment 1.0% in psoriasis*. Int J Dermatol 1989;28:342-4.
- 22 De Villez RL, Sher AM, Breneman DL, et al. *Efficacy and safety of mometasone furoate 0.1% once daily versus fluticasone propionate 0.005% twice daily in the management of psoriasis*. Adv Ther 1998;15:92-7.
- 23 Marchesi E, Rozzoni M, Pini P, et al. *Comparative study of mometasone furoate and betamethasone dipropionate in the treatment of atopic dermatitis*. G Ital Dermatol Venereol 1994;129:10-2.
- 24 Medansky RS, Lepaw MI, Shavin JS, et al. *Mometasone furoate cream 0.1% vs hydrocortisone cream 1% on the treatment of seborrheic dermatitis*. J Dermatol Treat 1992;3:125-8.
- 25 Dominguez L, Hojyo T, Vega E, et al. *Comparison of the safety and efficacy of mometasone furoate cream 0.1% and clobetasone butyrate cream 0.05% in the treatment of children with a variety of dermatoses*. Curr Ther Res 1990;48:128-39.
- 26 Berg M, Svensson A, Faergemann J, et al. *A novel formulation of Mometasone Furoate in psoriasis patients: a multicenter, randomized, double-blind clinical study*. Adv Ther 2013;30:503-16.
- 27 Korting HC, Schollmann C, Willers C, et al. *Bioavailability, antipsoriatic efficacy and tolerability of a new light cream with mometasone furoate 0.1%*. Skin Pharmacol Physiol 2012;25:133-41.