

Dermatite atopica moderata-grave dell'adolescente e terapia con il farmaco biologico dupilumab

Elena Galli¹, Giampaolo Ricci²

¹ UOS ImmunoAllergologia dell'Età Evolutiva, Ospedale S. Pietro Fatebenefratelli, Roma;

² Università di Bologna

Articolo di
approfondimento

ABSTRACT

La dermatite atopica (DA) è la più comune patologia infiammatoria cronica della cute in età pediatrica, con una frequenza che può superare il 20%. Circa un terzo degli adolescenti affetti da DA presentano una forma clinica moderata-grave, associata a comorbidità atopiche e non, con un notevole impatto di tipo fisico, psico-sociale, economico e sulla qualità della vita. Tuttavia, i dati relativi a questa fascia di età sono modesti e piuttosto limitati. Le terapie topiche trattano adeguatamente la dermatite lieve ma la dermatite moderata-grave degli adolescenti può richiedere trattamenti sistemici, spesso utilizzati off-labels e limitati per i loro effetti collaterali a lungo termine. La patogenesi della DA è particolarmente articolata e complessa ma condivide con altre malattie allergiche (asma, allergia alimentare, rinite, rino-sinusite con polipi nasali ed esofagite eosinofila) il meccanismo fondamentale dell'infiammazione di tipo 2, che vede le citochine IL-4 e IL-13 giocare un ruolo centrale nell'orchestrare la risposta allergica.

Scopo del presente lavoro è quello di evidenziare le caratteristiche peculiari proprie della dermatite in età adolescenziale e di illustrare il razionale dell'utilizzo, nelle forme moderate-gravi, del dupilumab, farmaco biologico in grado di intervenire in modo specifico sulle citochine IL-4 e IL-13.

PAROLE CHIAVE: dermatite atopica, adolescenti, dupilumab

INTRODUZIONE

La dermatite atopica (DA), altrimenti denominata eczema, è la più comune patologia infiammatoria cronica della cute in età pediatrica, con una frequenza che può superare il 20%¹. In generale però i dati relativi alla fascia di età adolescenziale, compresi quelli epidemiologici, sono modesti e piuttosto limitati.

Secondo lo studio internazionale ISAAC Fase III, la prevalenza negli adolescenti è stimata fra 5-10% nei paesi europei, ma del 15-20% in Gran Bretagna e sud America mentre si assesta fra 0 e 5% in Asia². In uno studio americano del 2003, la sua prevalenza nell'età fra 13-17 anni era del 8,5%³ mentre, sempre negli Stati Uniti, McKenzie e Silverberg segnalano una persistenza della DA a 15 anni del 14,5% (10,4-18,5%)⁴. In Italia, in accordo con gli ultimi dati epidemiologici disponibili, si assesta intorno al 16,5%⁵. Circa un terzo degli adolescenti con DA presentano una forma clinica moderata-grave, associata a comorbidità atopiche (asma e/o rinite, allergia alimentare) e non, con un notevole impatto di tipo fisico, psico-sociale, economico e sulla qualità della vita (QoL)⁶.

Le terapie topiche trattano adeguatamente la dermatite lieve ma la dermatite moderata-grave

CORRISPONDENZA

Elena Galli

galli.elena@fbfrm.it

Conflitto di interessi: gli Autori dichiarano di non avere alcun conflitto di interessi rispetto agli argomenti trattati nell'articolo.

Come citare questo articolo: Galli E, Ricci G. Dermatite atopica moderata-grave dell'adolescente e terapia con il farmaco biologico dupilumab. Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica 2020;34(04):22-29.

© Copyright by Società Italiana di Allergologia e Immunologia Pediatrica



OPEN ACCESS

L'articolo è OPEN ACCESS e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione - Non commerciale - Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>

ve degli adolescenti può richiedere trattamenti sistemici che spesso sono utilizzati *off-label* e limitati per i loro effetti collaterali a lungo termine ⁷.

La DA, nonostante la sua complessa patogenesi, condivide con altre malattie allergiche, quali asma, allergia alimentare, rinite, rino-sinusite con polipi nasali ed esofagite eosinofila, il meccanismo fondamentale dell'infiammazione, che vede il ruolo centrale giocato nell'orchestrare la risposta allergica di tipo Th2 dalle citochine sorelle, IL-4 e IL-13.

Scopo del lavoro è quello di evidenziare le caratteristiche peculiari proprie della malattia in età adolescenziale e di illustrare il razionale dell'utilizzo di un farmaco biologico come il dupilumab nelle forme moderate-gravi.

CENNI DI PATOGENESI DELLA DA

L'interazione fra fattori genetici, epigenetici e ambientali, un eterogeneo spettro di difetti immunologici e numerose alterazioni di barriera e del microbioma cutaneo sono alla base della sua patogenesi. I difetti di barriera, insieme alla "disregolazione" dell'immunità innata e adattiva giocano un ruolo centrale e l'alterazione del microbioma ha un ruolo catalitico nella propagazione del difetto immune ^{1,8,9}. Molto recentemente, è stato segnalato che il pH basico della DA possa svolgere un ruolo centrale ¹⁰ (Fig. 1).

Questa patogenesi così complessa ci induce subito a comprendere perché non esista a tutt'oggi una terapia risolutiva. Il trattamento attuale è volto a raggiungere miglioramento cutaneo e controllo del prurito e a mantenere stabile una situazione "ottimale" attraverso un approccio terapeutico plurimo che coinvolge i punti chiave: protezione e ripristino della barriera, soppressione dell'infiammazione, controllo della disbiosi e correzione del pH. Nelle forme più gravi, le attuali Linee Guida internazionali suggeriscono una "regolazione" dell'immunità attraverso farmaci biologici ⁷.

ALTERAZIONE DI BARRIERA

L'epidermide è un organo che si autorinova continuamente e nello stesso tempo costituisce una formidabile barriera fisica in grado di impedire la penetrazione di microrganismi e di trattenere umidità e nutrienti. Ma è anche molto di più: è la prima difesa immunologica e un complesso ecosistema, conosciuto come "microbiota cutaneo". Il danno fisico e chimico della barriera coinvolge, in un complessissimo *network*, microbioma cutaneo e sistema immune determinando e amplificando la flogosi cutanea ^{11,12}. La compromissione di barriera determina un significativo aumento di perdita d'acqua transepidermica (TEWL) rispetto ai soggetti sani, tanto che recenti studi suggeriscono che un'alta TEWL possa correlare con un successivo e più precoce sviluppo di DA, indipendentemente dall'alterazione della filaggrina (FLG).

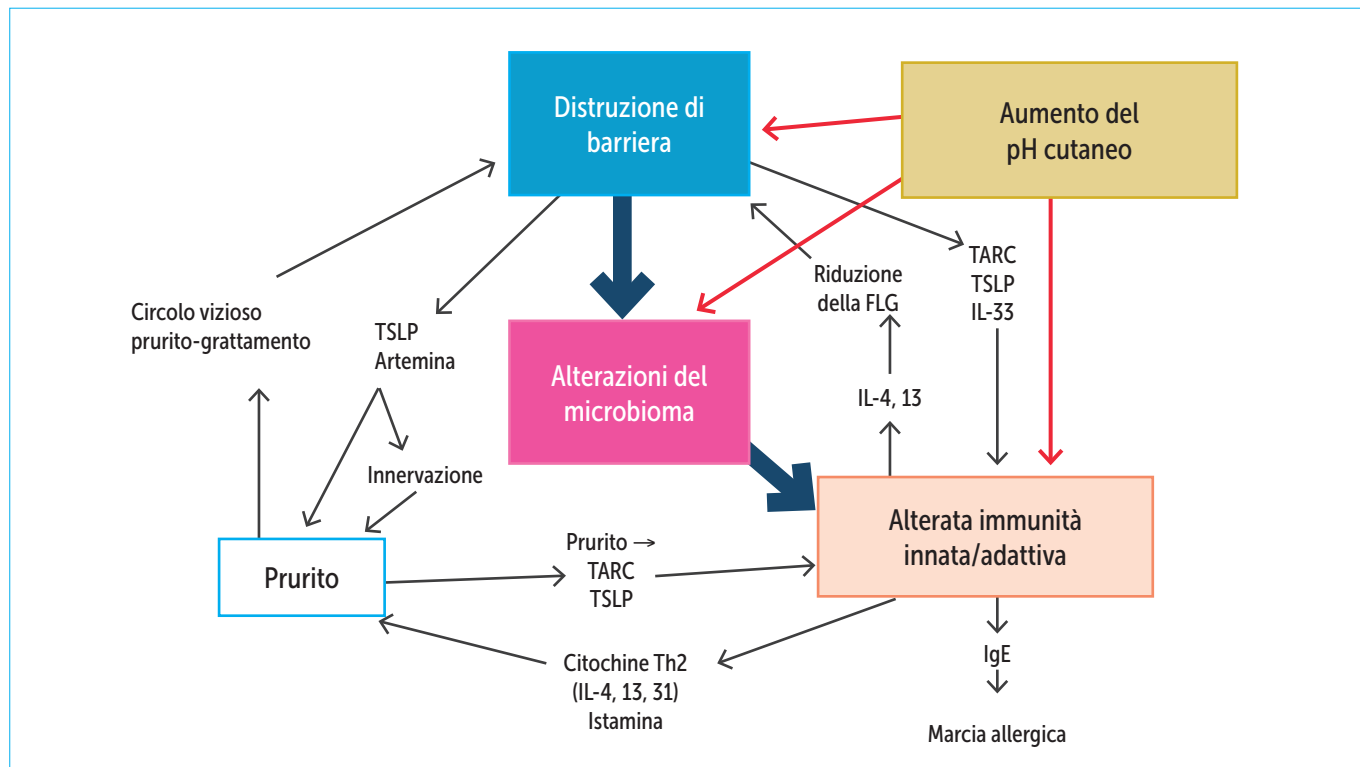


FIGURA 1. Schema patogenetico semplificato della DA (da Nakajima et al., 2019 ¹³, mod.).

La pelle fornisce anche un "terreno di coltura" per la crescita dei batteri, che richiedono acqua, fonti di carbonio, azoto, macro e microelementi. La pelle secca della dermatite favorisce quindi la crescita di *Stafilococcus aureo* (SA), che vive bene in terreni poveri di acqua, e al contrario inibisce la crescita di organismi commensali. La riduzione dei livelli di fattore idratante naturale (NMF) nello strato corneo (SC) è associata a sintomi più gravi. La DA è sempre caratterizzata inoltre, sia nella cute lesionata sia in quella apparentemente sana, da una ridotta quantità di proteine e di lipidi che stabilizzano la barriera. È presente un'aberrante organizzazione lamellare e un'alterata attività della serin proteasi e delle claudine, proteine trans-membrana costituenti le giunzioni strette (TJ). L'alterazione delle TJ potrebbe consentire un'accelerazione all'ingresso di antigeni e patogeni microbici attraverso la SC. I bassi livelli di sfingosine, che in condizioni normali esercitano un potente effetto antimicrobico, accentuano invece una minor difesa verso lo SA, il quale è anche in grado di causare direttamente la demolizione dei ceramidi, tramite il rilascio di una specifica ceramidasi batterica. La diminuzione globale dei tre lipidi chiave (colesterolo, acidi grassi liberi e ceramidi) si verifica prevalentemente a causa di un blocco parziale nella secrezione dei corpi lamellari, che impoverisce gli interstizi dello SC; anche l'elevato pH cutaneo porta a ritardata elaborazione del contenuto dei corpi lamellari secreti¹⁰. Un'ulteriore diminuzione del contenuto di ceramidi e un troncamento degli acidi grassi, si verifica come risultato diretto di una *down*-regolazione causata delle citochine Th2 verso due elongasi di acidi grassi ELOVL3 e 6¹⁴.

DISFUNZIONE IMMUNE

Come già accennato, l'infiammazione cutanea di tipo 2 è cruciale nella patogenesi della DA. Più in dettaglio, le lesioni eczematose presentano un *pattern* infiammatorio particolarmente complesso e vario ma caratterizzato in modo dominante dall'espressione di Th2 CD4+ e di cellule linfoidi innate di tipo 2 (ILC2)¹⁵⁻¹⁷. Il rilascio di allarmine (DAMPs), determinato *in primis* dalla stessa alterazione di barriera, attiva le cellule dendritiche residenti a promuovere una risposta di tipo Th2 con rilascio di IL-4 e IL-13 e di altre citochine Th2 inducenti come TARC, TSLP e IL-33, oltre a cellule Th22 associate (IL-22). IL-4 e IL-13 diminuiscono anche l'espressione di FLG nell'epidermide, con conseguente ulteriore danno di barriera¹⁵ e determinano la produzione di IgE dalle cellule B, produzione che si ipotizza contribuire al progresso dell'eventuale marcia allergica¹⁸.

IL-4, IL-13, TSLP e IL-33 sono inoltre rilevanti nel provocare il prurito, sintomo predominante della DA. L'istamina circolante e tissutale, rilasciata prevalentemente da mastociti e basofili, stimola i recettori H1 e H4 e i canali TRPV1 (*vanilloid receptor 1*)¹⁹ ma non ci sono reali evidenze che gli anti-istaminici siano efficaci nel migliorare i sintomi della dermatite, compreso il prurito²⁰. La scoperta della presenza del recettore IL-4R α per la IL-4 sui neuroni afferenti e il controllo del prurito stesso attraverso l'inibizione del recettore IL-4R α e del JAK, ha rinforzato ulteriormente la rilevanza clinica dell'interazione immune Th2 e delle vie neuronali del prurito²¹.

Altre citochine Th2, quali ad esempio la IL-31, modificano il prurito

stimolando direttamente la subunità recettoriale IL-31R α oppure i recettori TRPV1 o TRPA1-espressi sui neuroni²². L'artemina, prodotta da cheratinociti e da fibroblasti alterati della barriera, induce l'innervazione nell'epidermide delle fibre C, amplificando un ciclo "prurito-grattamento" che danneggia ulteriormente la barriera.

Si sottolinea come anche nella cute non lesionata della DA, il profilo citochinico è prevalentemente di tipo Th2 con una sovra-espressione dell'immunità innata, amplificando così la differenziazione dei cheratinociti, l'iperplasia epidermica e la diminuzione delle proteine strutturali epidermiche, quali FLG e loricina, già segnalate nei difetti di barriera¹.

Il profilo citochinico dominante nelle lesioni acute è quindi prevalentemente Th2, ma coesistono, a seconda delle varie fasi di malattia, altri assi di citochine di tipo Th22, Th17 e Th1. Ad oggi l'inibizione dell'asse Th1 e Th17 non sembra aver dato risultati terapeutici efficaci¹.

ASPETTI IMMUNOLOGICI NEGLI ADOLESCENTI

Pochissimi sono i dati che studiano la peculiarità nell'età adolescenziale. Di recente è stato pubblicato uno studio sull'immunità adattativa che prendeva in considerazione 4 diverse fasce di età (0-5 anni, 6-11, 12-17, sopra 18 anni) confrontandole fra loro e rispetto a un gruppo di controllo²³. Alcuni *pattern* citochinici mostrano differenze rispetto ai controlli ma anche nelle diverse fasce di età. Il livello di INF γ cresce con l'età ma meno rispetto al controllo, il livello della IL-9 ha invece un tipico incremento, maggiore rispetto al controllo, nell'età adolescenziale per poi ridiscendere nell'età adulta. Anche i linfociti T regolatori (T Regs) presentano una differenza rispetto al controllo, con un incremento nella fascia di 6-11 anni e un progressivo decremento nell'età adolescenziale. Invece l'IL-13 è stabilmente elevata rispetto al controllo in tutte le fasce di età.

I dati di questo lavoro suggeriscono l'esistenza di endotipi specifici nella prima infanzia, nei bambini, negli adolescenti e negli adulti affetti da dermatite e, di conseguenza, l'opportunità, rispetto alle "vecchie" strategie terapeutiche tipo "taglia unica", di utilizzare approcci personalizzati basati sull'endotipo²⁴.

QUADRI CLINICI NEGLI ADOLESCENTI

Il profilo cutaneo è molto diverso nelle diverse età, sia come lesioni sia come localizzazioni. Le forme dell'infanzia presentano prevalentemente lesioni essudanti che diventano successivamente secche nella fase subacuta e lichenificate nella fase cronica. Nei primi mesi di vita le lesioni interessano le superfici convesse del corpo come le guance e la fronte. Successivamente, sono interessate le superfici estensorie di braccia e gambe. Una xerosi generalizzata è spesso presente. Nel bambino più grande sono tipicamente coinvolte le aree flessorie come le pieghe poplitee e antecubitali e il volto (dove sono spesso interessate la zona perioculare e la zona periorale)^{6,25}. Nell'adulto, oltre alle pieghe, sono spesso colpiti la parte alta del dorso e gli arti e

il quadro clinico può presentarsi con manifestazioni variabili; spesso l'eczema è lichenificato con cute marcatamente ispessita.

Nell'adolescente le lesioni sono più simili all'adulto: sono manifestazioni eczematose e lichenificate con un particolare interessamento del collo e delle pieghe antecubitali e poplitee; si osserva frequentemente la cheilite. Tre le caratteristiche minori si segnala presenza di pitiriasi alba, cheratosi follicolare e dermatite nummulare e viene inoltre riportata la dermatite palmo-plantare con disidrosi associata. Un interessamento delle palpebre e l'eczema del capezzolo possono essere presenti nell'adolescente. Infine, da segnalare che la dermatite del collo e del capo, con interessamento anche della parte alta del torace e del dorso, può essere sostenuta da una forte colonizzazione con *Malassezia* spp. La *Malassezia* è un commensale della cute sana che in alcuni soggetti con DA, in questa fase di età, sembra determinare una specifica risposta immunologica²⁶.

Gli adolescenti sono inoltre maggiormente predisposti a manifestare dermatiti da contatto, specialmente verso il nichel contenuto anche nei cellulari e nei *device* elettronici⁷. Sono raramente affetti da allergia alimentare a proteine animali (solo il 7,4% ha un'allergia al latte vaccino o all'uovo di gallina), ma spesso mostrano sensibilizzazione agli allergeni inalanti come pollini di graminacee e betulla (44,4% e 55,6% rispettivamente) e sindrome orale allergica (22%) contro i cibi vegetali²⁵.

Il sesso influenza la prevalenza della dermatite: durante i primi anni di vita sono colpiti più spesso i maschi ma in età puberale e in età adulta il sesso femminile ha una prevalenza maggiore². Ziyab et al.²⁷ hanno condotto uno studio longitudinale al fine di valutare una relazione tra variazioni nella prevalenza di DA, sesso e sensibilizzazione allergica durante i primi 18 anni di vita. La pubertà sembra rappresentare un periodo molto importante, durante il quale si verifica un cambiamento nella prevalenza della malattia (il 16,3% delle femmine e l'8,3% dei maschi). Diversi autori hanno evidenziato che le pazienti hanno peggioramento della condizione della pelle durante il periodo pre-mestruale, le mestruazioni e la gravidanza, suggerendo che esiste anche un'associazione tra livelli ormonali e lesioni della DA²⁸.

In generale, possiamo affermare che spesso gli adolescenti presentano una dermatite moderata-grave, definita dall'ultima *Consensus* intersocietaria italiana come: *...in primis* che la DA moderata-grave è definita da: *Eczema Area and Severity Index* (EASI) ≥ 16 , oppure da $EASI < 16$ in presenza di almeno una delle seguenti: localizzazione a viso, mani o genitali, prurito: *Numerical Rating Scale* (NRS) ≥ 7 , disturbi del sonno: NRS ≥ 7 , compromissione della QoL: *Dermatology Life Quality Index* (DLQI) e (*Children's Dermatology Life Quality Index* (CDLQI) ≥ 10 (*Statement 9*) considerando quindi l'estensione di malattia ma anche la localizzazione delle lesioni, i sintomi e la QoL per un appropriato inquadramento della gravità.

ASPETTI PSICOSOCIALI: LA QoL NEGLI ADOLESCENTI

L'esordio precoce, la severità del quadro, l'interessamento del volto,

le frequenti ricadute, la difficoltà terapeutica e il decorso cronico fanno della DA una malattia con importanti conseguenze psicologiche che influiscono sulla QoL dei pazienti e delle loro famiglie, come dimostrano i numerosissimi lavori in questo campo.

I pazienti, sin dalle prime età della vita, presentano infatti problemi comportamentali, caratterizzati principalmente da una maggiore dipendenza emotiva, ansia e disturbi del sonno. Il prurito persistente, uno dei principali sintomi della malattia, influisce negativamente sull'umore e sulla qualità del sonno con conseguente coinvolgimento di tutta la famiglia. Il decorso cronico caratterizzato da remissioni ed esacerbazioni e dai trattamenti a lungo termine non risolutivi, influisce sulla QoL familiare sia psicologicamente, producendo ansie, frustrazioni, creando sentimenti di colpa e rabbia, sia economicamente²⁹.

Questi disagi si accentuano se la persistenza dei sintomi progredisce fino all'adolescenza, quando la DA diventa spesso la causa di un disagio ancora più forte⁷. Gli adolescenti affetti mostrano sicuramente una maggiore vulnerabilità, rabbia, ansia, insicurezza rispetto ai loro coetanei ma un minor numero di studi sono stati condotti in questa specifica fascia di età.

Uno studio condotto su 367 adolescenti americani affetti da malattie atopiche ha evidenziato l'esistenza di una significativa associazione tra aumento dei livelli di ansia e presenza di malattie respiratorie allergiche (asma e rinocongiuntivite) ma minore associazione con la dermatite³⁰. Questo studio suggerisce che la malattia sia vissuta dai pazienti come meno grave rispetto alle malattie respiratorie, ma d'altro canto dimostra che influisce notevolmente sulla QoL in termini generali. Tra i problemi individuati, i pazienti con dermatite avevano sperimentato la necessità di ricevere informazioni più chiare sul trattamento della malattia (87%), una maggiore empatia con il medico (85%), la necessità di confrontarsi con altri pazienti con DA (52%) e il bisogno di un supporto psicologico (68%). Inoltre, gli adolescenti affetti da dermatite moderata-grave avevano mostrato un significativo ritardo nello sviluppo delle relazioni sociali (minor numero di amici, riduzione della produzione in un gruppo) rispetto ai pazienti con DA lieve e ai controlli sani. Durante il liceo, il 70% dei pazienti ha riferito di vergognarsi della propria pelle, il 49,1% ha evitato situazioni intime, il 43,2% si è astenuto dallo sport, il 90% ha riportato prurito intenso, il 69,2% disturbi del sonno, il 60,2% affaticamento e il 74,1% deterioramento fisico delle lesioni con stress³⁰.

Uno studio di Saunes et al.³¹ su adolescenti norvegesi ha ulteriormente mostrato una diretta correlazione tra la gravità clinica e l'aumento dei livelli di stress psicologico. In particolare, la prevalenza del disagio psicologico era più alta nella fascia di età tra i 17-19 anni di vita. Sebbene le femmine fossero più colpite dallo stress psicologico rispetto ai maschi, l'associazione tra DA e disagio psicologico era più alta nei maschi rispetto alle femmine (OR = 2,1 – OR = 1,3).

Le basi della terapia per la gestione della dermatite negli adolescenti sono simili a quelle del bambino più piccolo. Si può notare però come l'aderenza alla terapia, che deve essere giornaliera e per periodi prolungati, sia sicuramente più difficile da mantenere per gli adolescenti³². Proprio per incoraggiare quest'aderenza, fondamentale per il successo terapeutico, negli Stati Uniti è stato condotto uno studio³³ che ha utilizzato il servizio di messaggi brevi (SMS) sul cellulare per

TABELLA I. Dupilumab nella DA: cronologia delle approvazioni.

Data di approvazione	FDA	EMA	AIFA
Adulti con DA moderata-grave non adeguatamente controllata	Marzo 2017	Settembre 2017	Agosto 2018*
Adolescenti 12-17 anni, con DA moderata-grave non adeguatamente controllata	Marzo 2019	Agosto 2019	Novembre 2020**
Bambini 6-11 anni con DA moderata-grave non adeguatamente controllata	Maggio 2020	Ottobre 2020	

* Pazienti adulti con score di malattia EASI ≥ 24 , per i quali la terapia con ciclosporina risulta essere controindicata, inefficace o non tollerata. Classe di rimborsabilità: H, medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, da rinnovare volta per volta, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti dermatologo (RNRL).

** Adolescenti eligibili a terapia sistemica senza impiego preliminare di ciclosporina; medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, da rinnovare volta per volta, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti - dermatologo, pneumologo, allergologo, otorinolaringoiatra, immunologo e pediatra (RNRL).

ricordare ai pazienti adolescenti la necessità della terapia quotidiana. Lo studio ha dimostrato che l'invio quotidiano di SMS agli adolescenti ha portato a miglioramenti significativi nell'aderenza della terapia, con miglioramenti nella cura di sé dei pazienti adolescenti e di conseguenza nella clinica.

DUPILUMAB

Il dupilumab è il primo biologico in grado di intervenire sulla fisiopatologia di tipo 2 della DA, combinando una buona efficacia terapeutica con una bassa incidenza di eventi avversi. Per tale motivo, questo biologico è già stato approvato per la dermatite sia negli USA sia in Europa, sia negli adulti sia negli adolescenti. La Tabella I riporta la cronologia delle varie approvazioni da parte della *Food and Drug Administration* (FDA), l'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) e l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) all'utilizzazione clinica del dupilumab.

Meccanismo d'azione

Il dupilumab è un anticorpo monoclonale IgG4, interamente umano, con peso molecolare 147 Kda, diretto contro la subunità alfa del recettore dell'IL-4 (IL4R α), subunità essenziale per indurre la segnalazione di IL-4 e IL-13. È noto infatti che la funzione biologica di IL-4 e IL-13 si esplica attraverso il legame di due sottotipi recettoriali (IL-4R), che condividono IL-4R α . Il recettore di tipo I, IL-4R, composto dall'eterodimero IL-4R α / γ C, lega esclusivamente l'IL-4 mentre il tipo II, composto da IL-4R α /IL-13R α 1, lega sia IL-4 sia IL-13. I recettori di tipo I sono espressi in cellule B e T, monociti, eosinofili e fibroblasti mentre i recettori di tipo II in cellule epiteliali e muscolari lisce, fibroblasti, monociti e cellule B attivate. Il *binding* di legame sollecita la transfosforilazione e l'attivazione della subunità recettoriale associata alla famiglia di proteine JAK chinasi, che include JAK1, JAK2/Tyk e JAK3, associate rispettivamente a IL-4R α , IL-13R α 1 e catena γ C. L'attivazione di JAK chinasi comprende differenti segnali quali STAT6, IRS/PI3K/mTORC2/AKT, SHC/MAPK e Shp-1³⁴. Attraverso questa complessa cascata di segnali l'IL-4Rs gioca, come già detto, un ruolo chiave nella differenziazione delle cellule Th2 e nello *switch* delle cellule

B verso la produzione di IgE. Recenti studi hanno inoltre dimostrato che la via IL-4R presenta un ruolo ulteriore nel modulare la tolleranza immune attraverso i Treg, critici nell'infiammazione cronica della dermatite e dell'asma. È stato evidenziato infatti come segnali cronici attraverso l'asse IL-4R/STAT6 alterino l'immunosoppressione, promuovendo la completa conversione delle cellule Treg in linfociti Th2 che a loro volta amplificano e mantengono l'infiammazione cronica³⁴.

In una malattia come la DA è poi di notevole interesse il fatto che IL-4 e IL-13 sono in grado di bloccare la produzione di alcune proteine necessarie alla corretta formazione della barriera. Infatti agiscono sulla differenziazione dei cheratinociti e *down-regolano* la produzione di FLG, loricrina e involucrina, molecole di adesione, peptidi antimicrobici (beta-difensine e catelicina LL-37) e ceramidi, contribuendo così ad amplificare il difetto di barriera³⁵ (Fig. 2).

Utilizzo di dupilumab nella DA da moderata a grave degli adolescenti: alcuni studi clinici

La Tabella II elenca gli studi fondamentali da fase 1 a fase 4, che hanno permesso l'approvazione del biologico nella fascia di età degli adolescenti.

TABELLA II. Dupilumab in adolescenti affetti da dermatite moderata-grave.

Principali studi
Studio di fase 2 in aperto R 668-AD1412
Farmacocinetica, sicurezza, efficacia in pazienti dai 6 ai 17 anni
Liberty AD ADOL
Studio di fase 3 monoterapia pilota R 668-AD 1526
Sicurezza ed efficacia in pazienti dai 12 ai 17 anni
Liberty AD PED OLE
Studio di fase 3 <i>Open-Label Extension</i> (OLE) R 668-AD 1434
Sicurezza ed efficacia in pazienti 6 mesi a < 18 anni

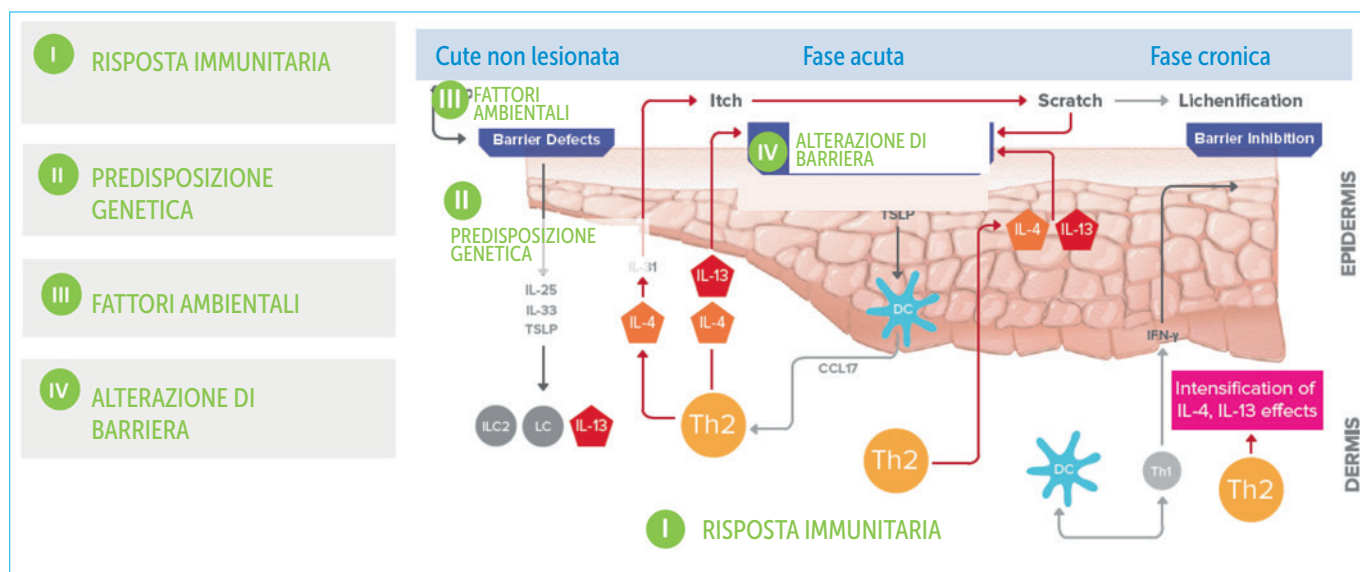


FIGURA 2. IL-4 e IL-13: citochine chiave nell'infiammazione di tipo 2 della DA. La sovraespressione sostenuta delle citochine IL-4 e IL-13 porta a un'amplificazione dell'infiammazione di tipo 2, causando disregolazione immune nella cute, sia lesionata sia non, contribuendo al potenziamento del prurito e alla cronicizzazione dell'infiammazione stessa. IL-4 e IL-13 coadiuvano anche ad aggravare il difetto di barriera attraverso la differenziazione dei cheratinociti e la *down*-regolazione di filaggrina, peptidi antimicrobici, ceramidi, loricrina, involucrina e molecole di adesione (da Noda et al., 2015³⁶; Guttman-Yassky et al., 2011³⁷; Guttman-Yassky et al., 2013³⁸; Biedermann et al., 2015³⁹, mod.).

Il profilo di farmacocinetica, efficacia e sicurezza a lungo termine del dupilumab in adolescenti affetti da DA da moderata a grave è riportato nello studio multicentrico di fase 2 e relativo studio di estensione in *open label*.

I risultati ottenuti dimostrano che il profilo farmacocinetico è simile a quello dei pazienti adulti e i dati di sicurezza a 52 settimane supportano l'utilizzo a lungo termine del biologico anche negli adolescenti⁴⁰. Simpson ha presentato i risultati di efficacia e sicurezza di uno studio di fase 3, multicentrico, randomizzato, in doppio cieco controllato vs placebo, a gruppi paralleli (LIBERTY-AD-ADOL: NTC03054428). I pazienti, adolescenti (≥ 12 ; < 18 anni) con DA moderata-grave, sono stati trattati con dupilumab per via sottocutanea ogni 2 settimane (q2w; 200 mg se il peso al basale era < 60 kg, 300 mg se il peso al basale era ≥ 60 kg) oppure ogni 4 settimane (q4w, 300 mg) e con placebo, q2w per 16 settimane⁴¹.

Duecentocinquanta pazienti sono stati randomizzati in tre gruppi: 82 con dupilumab a 200 o 300 mg q2w, 84 a 300 mg q4w e 85 con placebo. Alla 16^a settimana di terapia, una percentuale significativamente più alta di pazienti trattati con dupilumab, rispetto ai pazienti con placebo, ha ottenuto un punteggio *Investigator's Global Assessment* (IGA) di 0 o 1 e un miglioramento $\geq 75\%$ nel punteggio dell'EASI-75. Il dupilumab ha anche migliorato significativamente il punteggio EASI e il *Peak Pruritus* NRS dal basale alla 16^a settimana. Le risposte al trattamento sono state numericamente più elevate nel gruppo dupilumab ogni 2 settimane vs ogni 4 settimane sia nell'*endpoint* primario (es. IGA 0/1, EASI-75) sia nei principali *outcome* secondari (NRS ≥ 3 , EASI-

50). Dal basale alla settimana 16, i punteggi del CDLQI e del *Patient Oriented Eczema Measure* (POEM) sono significativamente migliorati con dupilumab ogni 2 settimane o ogni 4 settimane vs placebo.

L'incidenza di eventi avversi era simile nei tre gruppi. I tassi di esacerbazione della DA (ogni 2 settimane: 18,3%; ogni 4 settimane: 18,1%; placebo: 24,7%) e le infezioni cutanee non erpetiche (ogni 2 settimane: 11,0%; ogni 4 settimane: 13,3%; placebo: 20,0%) sono risultati numericamente più elevati con placebo vs dupilumab. La congiuntivite (ogni 2 settimane: 9,8%; ogni 4 settimane: 10,8%; placebo: 4,7%) e le reazioni nel sito di iniezione (ogni 2 settimane: 8,5%; ogni 4 settimane: 6,0%; placebo: 3,5%) erano più comuni con dupilumab vs placebo.

Una *post-hoc* analisi del medesimo studio di fase III ha valutato l'impatto del trattamento con dupilumab vs placebo sul raggiungimento di miglioramenti clinicamente significativi di segni e sintomi della DA e della QoL²⁴.

Un miglioramento clinicamente significativo era definito come un miglioramento di $\geq 50\%$ EASI, ≥ 3 punti nella NRS o ≥ 6 punti nel CDLQI basale.

Ottantaquattro pazienti hanno ricevuto dupilumab alla dose di 300 mg ogni 4 settimane, 82 di 200 o 300 mg ogni 2 settimane e 85 solo placebo. È stata inoltre effettuata un'analisi di sottogruppo *post-hoc* su 214 pazienti con IGA > 1 alla settimana 16. Dei pazienti che hanno ricevuto dupilumab ogni 2 settimane, l'80,5% (66/82) ha riscontrato miglioramenti clinicamente significativi nei segni e nei sintomi della DA e/o nella QoL alla settimana 16 [vs placebo, 20/85 (23,5%), diffe-

renza 57,0% (95% CI 44,5-69,4); ogni 4 settimane vs placebo, 53/84 (63,1%), differenza 39,6% (95% CI 25,9-53,3); entrambi $p < 0,0001$).

Per valutare efficacia e tempi del dupilumab sul sintomo del prurito, sono stati analizzati i dati di 1505 pazienti adolescenti e adulti con DA moderata-grave inclusi in 4 studi controllati randomizzati, trattati fino a 52 settimane. I pazienti adulti sono stati trattati con dupilumab 300 mg 2 volte a settimana o con placebo in monoterapia (SOLO 1: NCT02277743; SOLO 2: NCT02277769) oppure con corticosteroidi topici concomitanti (CHRONOS: NCT02260986). I pazienti adolescenti sono stati trattati con dupilumab in monoterapia 2 volte a settimana (200 mg per un peso al basale < 60 kg; 300 mg per un peso al basale \geq 60 kg).

In tutti e quattro gli studi randomizzati, il trattamento con dupilumab ha mostrato miglioramenti rapidi e sostenuti nell'entità del prurito, a partire dalla prima dose. Le risposte positive di miglioramento sono aumentate progressivamente e si sono mantenute per tutta la durata del trattamento, a 1 anno⁴².

Questi recenti dati confermano che il trattamento con dupilumab ha un effetto rapido e prolungato sul prurito nei pazienti adulti e adolescenti con DA da moderata a grave.

Informazioni dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'EMA, <http://www.ema.europa.eu>.

CONCLUSIONI

La terapia dei quadri clinici severi della DA in età adolescenziale è stata finora effettuata con l'utilizzo di immunosoppressori che agiscono in modo aspecifico. Con i farmaci biologici entriamo finalmente in una nuova fase dove si può mirare e raggiungere in modo più preciso il bersaglio su cui agire, grazie a una risposta più efficace e più sicura nella regolazione del sistema immunitario disfunzionale. Il dupilumab si pone quindi come un'importante opportunità terapeutica per gli adolescenti con DA moderata-grave. Il lavoro di *Consensus* italiano, emanato da varie Società scientifiche, ha declinato in materia di raccomandazione relativa a dupilumab, quanto segue: "[...] Dupilumab è approvato per l'uso negli adolescenti con DA moderata-grave eleggibili al trattamento sistemico. In base all'esperienza acquisita nei pazienti adulti e in considerazione della sua provata efficacia e dell'elevato profilo di tollerabilità, dupilumab si può attualmente considerare negli adolescenti come trattamento sistemico di prima linea" (*Statement 20*)⁶.

Bibliografia

- 1 Langan SM, Irvine AD, Weidinger S. Atopic dermatitis. *Lancet* 2020;396:345-60. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31286-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31286-1)
- 2 Asher MI, Montefort S, Björkstén B, et al.; on behalf of the ISAAC Phase Three Study Group. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC phases one and three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet* 2006;368:733-43. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)69283-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)69283-0)
- 3 Shaw TE, Currie GP, Koudelka CW, et al. Eczema prevalence in the United

States: data from the 2003 National Survey of Children's Health. *J Invest Dermatol* 2011;131:67-73. <https://doi.org/10.1038/jid.2010.251>

- 4 McKenzie C, Silverberg JI. The prevalence and persistence of atopic dermatitis in urban United States children. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2019;123:173-8. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2019.05.014>
- 5 El Hachem M, Naldi L, Neri I, et al. Atopic dermatitis in schoolchildren and adolescent: a critical review of Italian epidemiological data and systemic treatments. *G Ital Dermatol Venereol* 2020 Oct 16. Online ahead of print. <https://doi.org/10.23736/S0392-0488.20.06669-9>
- 6 Calzavara-Pinton P, Belloni Fortina A, Bonamonte D, et al; RADAR Group. Diagnosis and management of moderate to severe atopic dermatitis in adolescents. A Consensus by the Italian Society of Dermatology and Venereology (SIDeMaST), the Italian Association of Hospital Dermatologists and Public Health (ADOI), the Italian Association of Hospital and Territorial Allergists and Immunologists (AAIITO), the Italian Society of Allergy, Asthma and Clinical Immunology (SIAAIC), the Italian Society of Pediatric Allergy and Immunology (SIAIP), the Italian Society of Allergological, Occupational and Environmental Dermatology (SIDAPA), and the Italian Society of Pediatric Dermatology (SIDeRP). *G Ital Dermatol Venereol* 2020 May 21. <https://doi.org/10.23736/S0392-0488.20.06654-7>
- 7 Wollenberg A, Christen-Zach S, Taieb A. ETFAD//EADV Eczema Task Force 2020 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adults and children. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2020 Nov 17. Online ahead of print. <https://doi.org/10.1111/jdv.16892>
- 8 Galli E, Cinicola B, Carello R, et al. Atopic dermatitis. *Acta Biomed* 2020;91(11-S):e2020011. <https://doi.org/10.23750/abm.v91i11-S.10313>
- 9 Reiger M, Traidl-Hoffmann C, Neumann AU. The skin microbiome as a clinical biomarker in atopic eczema: promises, navigation, and pitfalls. *J Allergy Clin Immunol* 2020;145:93-6. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2019.11.004>
- 10 Danby SG, Cork MJ. pH in atopic dermatitis. *Curr Probl Dermatol* 2018;54:95-107. <https://doi.org/10.1159/000489523>
- 11 Elias PM. Primary role of barrier dysfunction in the pathogenesis of atopic dermatitis. *Exp Dermatol* 2018;27:847-51. <https://doi.org/10.1111/exd.13693>
- 12 Galli E, Fantò M, Maiello N. Novità nella dermatite atopica. Parte 2: patogenesi e terapia. *Not Allergol* 2019;37(1):4-13.
- 13 Nakajima S, Nomura T, Common J, et al. Insights into atopic dermatitis gained from genetically defined mouse models. *J Allergy Clin Immunol* 2019;143:13-25. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.11.014>
- 14 Berdyshev E, Goleva E, Bronova I, et al. Lipid abnormalities in atopic skin are driven by type 2 cytokines. *JCI Insight* 2018;3:e98006. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.98006>
- 15 Licari A, Castagnoli R, Marseglia A, et al. Dupilumab to treat type 2 inflammatory diseases in children and adolescents. *Pediatric Drugs* 2020;22:295-310. <https://doi.org/10.1007/s40272-020-00387-2>
- 16 LaPorte SL, Joo ZS, Vaclavikova J, et al. Molecular and structural basis of cytokine receptor pleiotropy in the interleukin-4/13 system. *Cell* 2008;132:259-72. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2007.12.030>
- 17 Wynn TA. Type 2 cytokines: mechanisms and therapeutic strategies. *Nat Rev Immunol* 2015;15:271-82. <https://doi.org/10.1038/nri3831>
- 18 Tham EH, Leung DY. Mechanisms by which atopic dermatitis predisposes to food allergy and the atopic march. *Allergy Asthma Immunol Res* 2019;11:4-15. <https://doi.org/10.4168/air.2019.11.1.4>

- 19 Bautista DM, Wilson SR, Hoon MA. Why we scratch an itch: the molecules, cells and circuits of itch. *Nat Neurosci* 2014;17:175-82. <https://doi.org/10.1038/nn.3619>
- 20 Mattered U, Böhmer MM, Weisshaar E. Oral H1 antihistamines as 'add-on' therapy to topical treatment for eczema. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;1:CD012167. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012167.pub2>
- 21 Cetjen LK, Mack MR, Feng J, et al. Sensory neurons co-opt classical immune signaling pathways to mediate chronic itch. *Cell* 2017;171:217-28. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.08.006>
- 22 Cevikbas F, Wang X, Akiyama T, et al. A sensory neuron-expressed IL-31 receptor mediates T helper cell-dependent itch: involvement of TRPV1 and TRPA1. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:448-60. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.10.048>
- 23 Czarnowicki T, He H, Canter T, et al. Evolution of pathologic T-cell subsets in patients with atopic dermatitis from infancy to adulthood. *J Allergy Clin Immunol* 2020;145:215-28. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2019.09.031>
- 24 Paller AS, Bansal A, Simpson EL, et al. Clinically meaningful responses to dupilumab in adolescents with uncontrolled moderate-to-severe atopic dermatitis: post-hoc analyses from a randomized clinical trial. *Am J Clin Dermatol* 2020;21:119-31. <https://doi.org/10.1007/s40257-019-00478-y>
- 25 Ricci G, Bellini F, Dondi A, et al. Atopic dermatitis in adolescence. *Dermatol Reports* 2011;4:e1. <https://doi.org/10.4081/dr.2012.e1>
- 26 Darabi K, Hostetler SG, Bechtel MA, et al. The role of Malassezia in atopic dermatitis affecting the head and neck of adults. *J Am Acad Dermatol* 2009;60:125-36. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2008.07.058>
- 27 Ziyab AH, Raza A, Karmaus W, et al. Trends in eczema in the first 18 years of life: results from the Isle of Wight 1989 birth cohort study. *Clin Exp Allergy* 2010;40:1776-84. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2010.03633.x>
- 28 Cho S, Kim HJ, Oh SH, et al. The influence of pregnancy and menstruation on the deterioration of atopic dermatitis symptoms. *Ann Dermatol* 2010;22:180-5. <https://doi.org/10.5021/ad.2010.22.2.180>
- 29 Ricci G, Bendandi B, Bellini F, et al. Atopic dermatitis: quality of life of young Italian children and their families and correlation with severity score. *Pediatr Allergy Immunol* 2007;18:245-9. <https://doi.org/10.1111/j.1399-3038.2006.00502.x>
- 30 Slattery MJ, Essex MJ. Specificity in the association of anxiety, depression and atopic disorders in a community sample of adolescents. *J Psychiat Resh* 2011;45:788-95. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2010.11.003>
- 31 Saunes M, Smidesang I, Holmen TL, et al. Atopic dermatitis in adolescent boys is associated with greater psychological morbidity compared with girls of the same age: the Young-HUNT study. *Br J Dermatol* 2007;156:283-8. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2006.07688.x>
- 32 Kosse RC, Bouvy ML, Daanen M, et al. Adolescents' perspectives on atopic dermatitis treatment - experiences, preferences, and beliefs. *JAMA Dermatol* 2018;154:824-7. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2018.1096>
- 33 Pena-Robichaux V, Kvedar JC, Watson AJ. Text messages as a reminder aid and educational tool in adults and adolescents with atopic dermatitis: a pilot study. *Dermatol Res Pract* 2010;2010:894258. <https://doi.org/10.1155/2010/894258>
- 34 Harb H, Chatila TA. Mechanisms of dupilumab. *Clin Exp Allergy* 2020;50:5-14. <https://doi.org/10.1111/cea.13491>
- 35 Rohner MH, Thormann K, Cazzaniga S. Dupilumab reduces inflammation and restores the skin barrier in patients with atopic dermatitis. *Allergy* 2020 Nov 19. Online ahead of print. <https://doi.org/10.1111/all.14664>
- 36 Noda S, Krueger JG, Guttman-Yassky E. The translational revolution and use of biologics in patients with inflammatory skin diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135:324-36. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.11.015>
- 37 Guttman-Yassky E, Nogales KE, Krueger JG. Contrasting pathogenesis of atopic dermatitis and psoriasis - part II: immune cell subsets and therapeutic concepts. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:1420-32. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2011.01.054>
- 38 Guttman-Yassky E, Dhingra N, Leung DY. New era of biologic therapeutics in atopic dermatitis. *Expert Opin Biol Ther* 2013;13:549-61. <https://doi.org/10.1517/14712598.2013.758708>
- 39 Biedermann T, Skabytska Y, Kaesler S, et al. Regulation of T cell immunity in atopic dermatitis by microbes: the yin and yang of cutaneous inflammation. *Front Immunol* 2015;6:353. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2015.00353>
- 40 Cork MJ, Thaçi D, Eichenfield LF, et al. Dupilumab in adolescents with uncontrolled moderate-to-severe atopic dermatitis: results from a phase Ila open-label trial and subsequent phase III open-label extension. *Br J Dermatol* 2020;182:85-96. <https://doi.org/10.1111/bjd.18476>
- 41 Simpson EL, Paller AS, Siegfried EC, et al. Dupilumab efficacy and safety in adolescents with moderate-to-severe atopic dermatitis: results from a multicenter, randomized, placebo controlled, double-blind, parallel-group, phase 3 study. *JAMA Dermatol* 2020;156:44-56. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2019.3336>
- 42 Silverberg JL, Yosipovitch G, Simpson EL, et al. Dupilumab treatment results in early and sustained improvements in itch in adolescents and adults with moderate to severe atopic dermatitis: analysis of the randomized phase 3 studies SOLO 1 and SOLO 2, AD ADOL, and CHRONOS. *J Am Acad Dermatol* 2020;82:1328-36. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.02.060>