



SIAIP

anno XXXV Suppl. 1 al numero 01 | 2021

RIVISTA DI Immunologia e Allergologia Pediatria

ORGANO UFFICIALE DELLA SOCIETÀ ITALIANA DI ALLERGOLOGIA E IMMUNOLOGIA PEDIATRICA



SUPPLEMENTO

POSITION PAPER SULLA GESTIONE
DELLA DERMATITE ATOPICA
MODERATA-GRAVE IN ETÀ PEDIATRICA
della Società Italiana di Allergologia
e Immunologia Pediatrica (SIAIP),
della Società Italiana di Dermatologia
Pediatrica (SIDerP)
e della Società Italiana di Pediatria (SIP)

PACINI
EDITORE
MEDICINA

www.riaponline.it



SIAIP

anno XXXV Suppl. 1 al numero 01 | 2021

RIVISTA DI Immunologia e Allergologia Pediatria

ORGANO UFFICIALE DELLA SOCIETÀ ITALIANA DI ALLERGOLOGIA E IMMUNOLOGIA PEDIATRICA

Co-Direttori

Marzia Duse
Giampaolo Ricci

COMITATO DI REDAZIONE

Responsabili coordinamento

Elena Galli (Roma)
Giuseppe Pingitore (Roma)

Componenti

Elena Carboni (Catanzaro)
Rita Carsetti (Roma)
Fabio Cardinale (Bari)
Riccardo Castagnoli (Pavia)
Pasquale Comberiatì (Pisa)
Arianna Giannetti (Bologna)
Alessandra Gori (Roma)
Ahmad Kantar (Bergamo)
Amelia Licari (Pavia)
Carla Mastroilli (Bari)
Domenico Minasi (Reggio Calabria)
Luca Pecoraro (Verona-Mantova)
Marianna Riccio (Roma)*
Alberto Tozzi (Roma)

CONSIGLIO DIRETTIVO SIAIP

Presidente

Gian Luigi Marseglia

Past President

Marzia Duse

Vice Presidente

Michele Miraglia Del Giudice

Segretario

Amelia Licari

Tesoriere

Fabio Cardinale

Consiglieri

Carlo Caffarelli, Claudio Cravidi,
Mauro Calvani, Alberto Martelli

Revisori dei conti

Elena Chiappini, Sara Manti

* Infermiere pediatrico

Edizione

Pacini Editore Srl
Via Gherardesca 1 • 56121 Pisa
Tel. 050 31 30 11 • Fax 050 31 30 300
info@pacinieditore.it • www.pacinimedica.it

Direttore Responsabile

Patrizia Alma Pacini

Divisione Pacini Editore Medicina

Fabio Poponcini

Sales Manager
Office: 050 3130218 • Mail: fpoponcini@pacinieditore.it

Alessandra Crosato

Junior Sales Manager
Office: 050 3130239 • Mail: acrosato@pacinieditore.it

Manuela Mori

Advertising and New Media Manager
Office: 050 3130217 • Mail: mmori@pacinieditore.it

Redazione

Lucia Castelli

Office: 050 31302224 • Mail: lcastelli@pacinieditore.it

Grafica e impaginazione

Massimo Arcidiacono

Office: 050 3130231 • Mail: marcidiacono@pacinieditore.it

Stampa

Industrie Grafiche Pacini • Pisa

Copyright by Società Italiana di Allergologia e Immunologia Pediatrica

PACINI
EDITORE
MEDICINA

www.riaponline.it

**POSITION PAPER SULLA GESTIONE DELLA DERMATITE ATOPICA
MODERATA-GRAVE IN ETÀ PEDIATRICA**

- 1 INTRODUZIONE**
- 2 1. TERAPIE TOPICHE**
 - 2 1.1 Corticosteroidi topici
 - 7 1.2 Inibitori topici della calcineurina
 - 11 1.3 Antibiotici, antisettici, antivirali e antimicotici
 - 15 1.4 Nuove terapie topiche: inibitori topici della fosfodiesterasi 4 e inibitori del Jak-chinasi
 - 16 1.5 *Wet wrap dressing* o medicazione umida
 - 16 1.6 Tessuti speciali
- 18 2. TERAPIE SISTEMICHE**
 - 18 2.1 Corticosteroidi orali
 - 19 2.2 Ciclosporina
 - 20 2.3 Methotrexate
 - 21 2.4 Azatioprina
 - 21 2.5 Micofenolato motifele
- 22 3. ALTRE TERAPIE SISTEMICHE CONVENZIONALI**
 - 22 3.1 Antistaminici
 - 23 3.2 Probiotici
 - 23 3.3 Fototerapia
 - 25 3.4 Farmaci biologici
 - 30 3.5 Immunoterapia allergene specifica
 - 31 3.6 Educazione terapeutica
 - 33 3.7 Terapia termale

POSITION PAPER SULLA GESTIONE DELLA DERMATITE ATOPICA MODERATA-GRAVE IN ETÀ PEDIATRICA

della Società Italiana di Allergologia e Immunologia Pediatrica (SIAIP), della Società Italiana di Dermatologia Pediatrica (SIDerP) e della Società Italiana di Pediatria (SIP)

Elena Galli¹, Giampaolo Ricci², Nunzia Maiello³, Iria Neri⁴, Ermanno Baldo⁵, Irene Berti⁶, Domenico Bonamonte⁷, Lucetta Capra⁸, Elena Carboni⁹, Rossella Carello¹, Francesca Caroppo¹⁰, Giovanni Cavagni¹¹, Iolanda Chinellato¹², Francesca Cipriani¹³, Pasquale Comberiatì¹⁴, Andrea Diociaiuti¹⁵, Vito Di Lernia¹⁶, Marzia Duse¹⁷, Cesare Filippeschi¹⁸, Arianna Giannetti², Mattia Giovannini¹⁹, Amelia Licari²⁰, Gian Luigi Marseglia²⁰, Manuela Pace²¹, Annalisa Patrizi⁴, Giovanni Paino²², Diego Peroni¹⁴, Alberto Villani²³, Anna Belloni Fortina¹⁰

¹ UOS Immunoallergologia dell'Età Evolutiva, Ospedale San Pietro Fatebenefratelli, Roma; ² Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università di Bologna; ³ Dipartimento della Donna, del Bambino e di Chirurgia Generale e Specialistica, Università della Campania "L. Vanvitelli", Napoli; ⁴ Dermatologia, IRCCS Policlinico di S. Orsola, DIMES Alma Mater Studiorum, Università di Bologna; ⁵ Istituto G. B. Mattei, Stenico; ⁶ IRCCS Materno Infantile Burlo Garofolo, Trieste; ⁷ Dipartimento di Scienze Biomediche e Oncologia Umana, Università "A. Moro" di Bari; ⁸ Pediatra, Ferrara; ⁹ Unità di Pediatria, Ospedale Maggiore, ASST-Cremona; ¹⁰ Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino, Università di Padova; ¹¹ Servizio di Allergologia, Centro Diagnostico Europeo, Poliambulatorio Dalla Rosa Prati, Parma; ¹² Pediatria, Ospedale SS. Annunziata, Taranto; ¹³ Pediatra di Libera Scelta, AUSL di Modena, Nonantola (MO); ¹⁴ Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Sezione di Pediatria, Università di Pisa; ¹⁵ UOC Dermatologia, Dipartimento Pediatrico Universitario Ospedaliero, IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma; ¹⁶ UOC Dermatologia, Arcispedale Santa Maria Nuova-IRCCS, Reggio Emilia; ¹⁷ Professore Ordinario di Pediatria, Sapienza Università di Roma, Fondazione Sapienza, Codirettore RIAP; ¹⁸ Dermatologia, Dipartimento di Pediatria, AOU Ospedale Pediatrico Meyer, Firenze; ¹⁹ Allergologia, Dipartimento di Pediatria, AOU Ospedale Pediatrico Meyer, Firenze; ²⁰ Clinica Pediatrica, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Università di Pavia; ²¹ Allergologia e Dermatologia Pediatrica, UO Pediatria, Rovereto (TN); ²² Dipartimento di Patologia Umana dell'Adulto e dell'Età Evolutiva "G. Barresi", Università di Messina; ²³ Dipartimento Emergenza, Accettazione e Pediatria Generale, IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma

CORRISPONDENZA

Elena Galli

galli.elena@fbfrn.it

Giampaolo Ricci

giampaolo.ricci@unibo.it

Come citare questo articolo: Galli E, Ricci G, Maiello N, et al. Position Paper sulla gestione della dermatite atopica moderata-grave in età pediatrica della Società Italiana di Allergologia e Immunologia Pediatrica (SIAIP), della Società Italiana di Dermatologia Pediatrica (SIDerP) e della Società Italiana di Pediatria (SIP). Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica 2021;35(Suppl.1):1-34.

© 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>

Introduzione

La dermatite atopica (DA) rappresenta la più frequente malattia infiammatoria cronica della cute in età pediatrica con una prevalenza stimata tra il 16 e il 20%¹. I costi sanitari e sociali della malattia sono rilevanti non solo per la complessità delle cure farmacologiche, ma anche per le complicanze assai frequenti, per il forte impatto sugli equilibri psicologici delle famiglie e sui tempi di as-

sistenza richiesti, sulla qualità della vita di malati e famigliari, sui disturbi del sonno e sui disturbi di attenzione e irritabilità che ne conseguono². Lesioni eritematose, papule e vescicole, lesioni crostose da grattamento per il forte prurito, lichenificazione e xerosi sono le caratteristiche cliniche la cui gravità viene misurata attraverso varie scale obiettive come l'indice SCORAD (*Severity Score of Atopic Dermatitis*) o l'EASI (*Eczema Area and Severity Index*).

Abbreviazioni

SCORAD: *Severity Score of Atopic Dermatitis*; EASI: *Eczema Area and Severity Index*; S. aureus: *Staphylococcus aureus*; CST: corticosteroidi topici; FTU: *Fingertip Unit*; TCI: inibitori topici della calcineurina; tTAC: tacrolimus; INF- γ : interferone-gamma; AMPs: peptidi antimicrobici; MRSA: *Staphylococcus aureus* meticillino-resistente; NaOCl: candeggina; EH: *eczema herpeticum*; MC: mollusco contagioso; EC: *eczema coxsackium*; JAKi: inibitori delle janus chinasi; PDE4i: inibitori della fosfodiesterasi-4; FDA: *Food and Drug Administration*; EMA: *European Medicine Agency*; AMP: adenosina monofosfato ciclico; WWT: *wet-wrap therapy*; MTX: methotrexate; CsA: ciclosporina; IGA: *Investigator's Global Assessment*; WHO: *World Health Organization*; AIFA: Agenzia Italiana del Farmaco; BSA: *Body Surface Area*.

Su questi criteri di stratificazione della gravità viene modulata la terapia che attualmente offre un ampio ventaglio di possibili approcci contestuali o alternativi, con l'obiettivo di controllare l'infiammazione, migliorare i sintomi e consentire un controllo a lungo termine delle recidive. Per ottenere questi risultati è necessario contrastare le principali concause della DA: da un lato la disfunzione della barriera epiteliale con perdita dell'integrità dello strato corneo, aspetto per cui in taluni casi è stato dimostrato il ruolo determinante di mutazioni a carico del gene della filaggrina, e dall'altro le alterazioni immunologiche con disregolazione della immunità innata e adattativa, prevalentemente del tipo Th2, con elevata produzione di IL-4, IL-13 e di IgE. A questi si aggiungono anche fattori ambientali (ad es. agenti irritativi e grattamento) e alterazioni della flora microbica cutanea, che favoriscono la colonizzazione cutanea da parte dello *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) e aumentano il rischio di sovrainfezioni batteriche, virali e micotiche.

A fronte di questi obiettivi ben noti e a dispetto dello sforzo per obiettare la gravità della DA, esistono poche linee guida dettagliate sulla gestione globale del bambino con DA, soprattutto nella forma moderata-grave. L'obiettivo di questo lavoro è quello di evidenziare le più recenti e accreditate opzioni terapeutiche per la DA, applicate e applicabili alle diverse età pediatriche, sia con farmaci approvati sia con farmaci tuttora off-label.

Inoltre, viene trattato in maniera estensiva anche l'aspetto educativo. È infatti ben nota l'importanza di educare e informare opportunamente la famiglia per ottenere una buona aderenza terapeutica, vincere la corticofobia o far accettare i trattamenti innovativi con farmaci biologici che vengono visti nell'immaginario collettivo come pericolose e irreversibili interferenze nella risposta immune. Ciascuno approccio terapeutico ha vantaggi e limiti che devono essere ben esplicitati, soppesati e discussi con pazienti e famiglie. Solo attraverso una forte e motivata alleanza terapeutica si può sperare di avere la meglio sui sintomi, proprio per il frustrante ripetersi di recidive e di complicanze che caratterizzano il decorso delle forme più impegnative. A ulteriore conferma, anche una recente esperienza nord-europea segnala che una buona informazione seguita da un piano operativo scritto è in grado, non solo di migliorare la qualità di vita di pazienti/famiglie, ma anche di ridurre significativamente la gravità della dermatite misurata come SCORAD e la preoccupazione per la prolungata terapia steroidea topica³.

Quanto ai nuovi farmaci che via via si affacciano sul mercato, ognuno ha particolari prerogative che possono renderli utili per eseguire terapie personalizzate. Tale approccio risulta però spesso difficilmente realizzabile nei bambini per la scarsità di trial specificamente pediatrici necessari per l'approvazione ministeriale. Mancano inoltre studi comparativi su un approccio terapeutico rispetto a un altro, che possano definire l'efficacia, la sicurezza e le possibili ricadute nel tempo di questi farmaci. Recentemente è stata pubblicata la partenza di un ambizioso studio longitudinale in *real life* su una popolazione di bambini e adulti con DA che verranno monitorati per anni (TARGET - DERM AD). Si tratta del primo studio che ha come obiettivo primario quello di verificare l'efficacia e la sicurezza comparative di diversi farmaci e

delle diverse strategie di trattamento nel lungo termine, per diversi gradi di gravità della DA nelle diverse fasce di età⁴. I risultati attesi potranno avere una importante ricaduta clinica.

Nell'attesa di avere a disposizione ulteriori dati clinici che possano risolvere le attuali incertezze sulla gestione terapeutica della DA in età pediatrica, questa *Position Paper* vuole fornire le più attuali basi di conoscenza per mettere il Pediatra nelle condizioni di poter scegliere per ogni paziente la terapia migliore sotto il profilo di efficacia, sicurezza ed esperienza a oggi maturata.

Bibliografia

- 1 de Lusignan S, Alexander H, Broderick C, et al. The epidemiology of eczema in children and adults in England: a population-based study using primary care data. *Clin Exp Allergy* 2021;51:471-482. <https://doi.org/10.1111/cea.13784> [Epub ahead of print].
- 2 Bawany F, Northcott CA, Beck LA, et al. Sleep disturbances and atopic dermatitis: relationships, methods for assessment, and therapies. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020;Dec 12. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.12.007> [Epub ahead of print].
- 3 Lundborg M, Holm J-O H, Sandvik L, et al. Multidisciplinary educational programme for caregivers of children with atopic dermatitis – in South East Norway – an observational study. *BMC Dermatology* 2020;20:20 <https://doi.org/10.1186/s12895-020-00119-6>
- 4 Abuabara K, Silverberg JI, Simpson EL, et al. International observational atopic dermatitis cohort to follow natural history and treatment course: TARGET - DERM AD study design and rationale. *BMJ Open* 2020;10:e039928. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-039928>

1. Terapie topiche

1.1 Corticosteroidi topici

I corticosteroidi topici (CST) rappresentano a oggi i farmaci antinfiammatori di prima linea nella terapia della DA¹⁻³. Efficacia, disponibilità di molecole con potenza diversa e presenza in commercio di una vasta gamma di formulazioni hanno contribuito alla diffusione del loro utilizzo.

I CST esercitano un'azione antinfiammatoria, antiproliferativa, immunosoppressiva e vasocostrittiva^{4,5}. I CST esercitano effetti regolatori diretti a livello cellulare legandosi al loro recettore per formare un complesso corticosteroide-recettore capace di traslocare all'interno del nucleo e stimolare o inibire la sintesi delle proteine. Inoltre, possono regolare la trascrizione in modo indiretto, bloccando l'effetto di altri fattori di trascrizione⁵. È stato dimostrato che i CST inibiscono la trascrizione di varie citochine pro-infiammatorie coinvolte nelle patologie cutanee (ad es. IL-1, IL-2, IL-6, TNF- α e INF- γ) e stimolano l'espressione genica di citochine antinfiammatorie come il TGF- β e l'IL-10. Attraverso questa regolazione citochinica, i CST probabilmente giocano un ruolo effettivo nel bilanciare il rapporto tra linfociti Th1 e Th2 a livello delle lesioni cutanee⁵. Altri effetti antinfiammatori includono l'accelerazione dell'apoptosi degli eosinofili e dei linfociti T, la soppressione della funzione delle cellule endoteliali e dei linfociti,

TABELLA I. Suddivisione dei corticosteroidi topici in 4 gruppi in base alla potenza (da Patrizi e Gurioli, 2014²⁴, mod.).

Gruppo	Principio attivo	Veicolo	Concentrazione (%)
Gruppo I - poco potenti	Idrocortisone	Crema	0,5
	Idrocortisone acetato	Crema	0,5
Gruppo II - moderatamente potenti	Aclometasone dipropionato*		
	Clobetasone butirrato	Crema	0,5
	Desametasone sodio fosfato	Unguento	0,2
	Desametasone valerato	Crema	0,1
	Desonide*		
	Fluocortinbutilestere*		
	Idrocortisone butirrato	Crema, crema idrofila, emulsione, soluzione cutanea, unguento	0,1
Gruppo III - potenti	Beclometasone dipropionato	Crema	0,025
	Betametasone benzonato	Crema	0,025
		Crema, emulsione cutanea, gel	0,1
	Betametasone valerato	Soluzione cutanea	0,05
		Crema, emulsione cutanea, unguento	0,1
	Betametasone dipropionato	Crema, soluzione cutanea, unguento	0,05
	Budesonide	Crema, unguento	0,025
	Desossimetasone	Emulsione	0,25
	Diflucortolone valerato	Crema, crema idrofoba, soluzione cutanea, unguento	0,1
		Crema idrofoba, unguento	0,3
	Diflucortone valerianato*		
	Fluocinolone acetoneide	Crema	0,025
		Soluzione cutanea	0,01
	Fluocinonide	Crema, gel, soluzione cutanea	0,05
	Fluocortolone/fluocortolone caproato	Crema idrofoba	0,25
	Fluocortolone pivalato/fluocortolone caproato	Crema	0,25
	Fluticasone propionato	Unguento	0,005
		Crema	0,05
	Metilprednisolone aceponato	Crema, crema idrofoba, emulsione, soluzione cutanea, unguento	0,1
	Mometasone furoato	Crema, soluzione cutanea, unguento	0,1
Prednicarbato	Crema	0,25	
Gruppo IV - molto potenti	Alcinonide	Crema	0,1
	Clobetasolo propionato	Unguento	0,05

* Molecole non disponibili in Italia.

l'inibizione dell'edema del derma e della dilatazione dei capillari e la riduzione della permeabilità vascolare. Inoltre, i CST hanno mostrato effetti antiproliferativi su diverse cellule, tra cui i linfociti T⁴.

Nella scelta del CST da utilizzare dovrebbero essere ponderati diversi fattori: la potenza del farmaco, il veicolo del preparato, l'età del paziente, la sede e la superficie corporea da trattare.

In base alla loro potenza vengono classificati in vari modi. In Europa, sono suddivisi in quattro gruppi: si parte dal gruppo I, con cui si identificano i CST poco potenti, per arrivare al gruppo IV in cui vengono classificati i CST molto potenti (Tab. I). Negli Stati Uniti, la classificazione è diversa: i gruppi sono sette, con il gruppo I vengono identificati i CST più potenti, mentre al gruppo VII si trovano quelli meno potenti¹. In Giappone invece, sono raggruppati in cinque gruppi e la potenza decresce con il crescere del numero del gruppo².

La potenza del CST da utilizzare deve essere scelta in base al grado di gravità dell'eczema, riservando i CST potenti ai casi gravi e moderati di eczema e privilegiando i CST moderatamente potenti e poco potenti per i casi lievi².

I CST molto potenti (come il clobetasolo propionato) andrebbero evitati nel bambino in quanto il loro uso è gravato da un rischio significativamente più elevato di effetti avversi, sia locali sia sistemici, rispetto ai CST degli altri gruppi⁶. In generale, l'utilizzo precoce di un CST di adeguata potenza, in quantità sufficiente, all'esordio dell'eczema o all'inizio della riacutizzazione, aumenta la probabilità di riportare rapidamente il processo infiammatorio sotto controllo, favorendo il ripristino della barriera cutanea e riducendo la necessità successiva del farmaco^{7,8}.

Fondamentale nella prescrizione dei CST è anche la scelta del veicolo della preparazione, che va selezionato in base alle caratteristiche e alla sede delle lesioni tenendo sempre in considerazione le preferenze del paziente in termini di tollerabilità, al fine di garantire un'adeguata aderenza alla terapia. È ben noto che il veicolo, oltre a costituire il carrier del principio attivo farmacologico, gioca un ruolo importante nel determinarne la biodisponibilità. Un veicolo per essere attivo deve essere in grado di mantenere la solubilità e la stabilità del principio attivo farmacologico, rilasciare il farmaco e distribuirlo adeguatamente a livello cutaneo, permettere la penetrazione attraverso

la barriera cutanea, sostenere la molecola per garantirne l'effetto farmacologico e limitare l'assorbimento sistemico⁹. Grazie al tipo di veicolo utilizzato, l'azione di uno stesso principio attivo può perciò essere modulata in termini di potenza e di efficacia clinica⁹.

Il veicolo, inoltre, può svolgere una più o meno spiccata funzione emolliente. In particolare, una sostanza emolliente è in grado di creare una barriera occlusiva transitoria sulla cute danneggiata, in modo da ostacolare sia la perdita transcutanea di acqua, sia la penetrazione di irritanti e allergeni, e di favorire i processi di riparazione della cute. Gli unguenti ad esempio, dato l'alto contenuto lipidico e le elevate proprietà occlusive, dovrebbero essere usati per trattare zone corporee dotate di strato corneo spesso (come le regioni palmo/plantari o le lesioni cutanee lichenificate) e zone particolarmente xerotiche. D'altra parte, la loro natura oleosa potrebbe inficiarne l'accettabilità da parte del paziente. Le formulazioni in crema, sebbene abbiano proprietà occlusive meno spiccate per il minore contenuto in cere e oli, rappresentano comunque un ottimo compromesso in termini di capacità emolliente e compliance terapeutica. Sono spesso arricchite con molecole umettanti in grado di potenziarne l'effetto idratante e sono indicate per il trattamento di lesioni acute e subacute dell'eczema. Le lozioni e le schiume sono particolarmente adatte sulle regioni pilifere⁹.

Per stabilire la giusta quantità di CST da applicare, ormai da anni, si utilizza l'unità di misura della *Fingertip Unit* (FTU)¹⁰. Il concetto alla sua base è quello di stabilire la quantità di formulazione necessaria a coprire, con uno strato sottile e uniforme, una specifica area corporea. Una FTU corrisponde alla quantità di CST di 5 mm di diametro che fuoriesce dal tubetto, lungo un'area che va dalla piega cutanea distale alla punta del dito indice. Tale quantità corrisponde a circa 0,5 g ed è sufficiente per coprire un'area di cute pari a due palmi di mano (con dita attaccate tra loro) di un adulto. Il medico potrà quindi stimare l'area interessata dall'eczema del proprio paziente in termini di "numero di palmi di mano" e prescrivere le corrispondenti FTU. La Tabella II riporta le varie FTU necessarie per trattare le diverse superfici cutanee a seconda dell'età del bambino. L'utilizzo di questo metodo consente al clinico di avere un'idea più precisa riguardo la dose di CST prescritta e al genitore di superare la preoccupazione, sempre più diffusa,

TABELLA II. Dose adeguata di corticosteroidi topici da applicare in *Finger Tip Unit* (FTU) (da Katoh et al., 2018², mod.).

1 FTU = 0,5 g					
Bambino	Viso e collo	Arto superiore	Arto inferiore	Tronco	Dorso
3-6 mesi	1	1	1,5	1	1,5
1-2 anni	1,5	1,5	2	2	3
3-5 anni	1,5	2	3	3	3,5
6-10 anni	2	2,5	4,5	3,5	5
Adulto	Viso e collo	Arto superiore e mano	Arto inferiore e piede	Tronco	Dorso
	2,5	3+1	6 + 2	7	7

riguardo al rischio di un sovradosaggio del farmaco. Ciò contribuisce a contrastare la cosiddetta corticofobia, a promuovere l'aderenza terapeutica e a evitare il sotto-dosaggio del farmaco.

Per quanto riguarda la dose globale mensile consigliata da utilizzare, è necessario prendere in considerazione gli effetti avversi a breve e a lungo termine, sia locali sia sistemici. Prendendo in considerazione i possibili effetti collaterali locali (come atrofia, strie rubre e teleangectasie), le attuali evidenze suggeriscono che l'utilizzo appropriato dei CST, anche nel lungo periodo, non causa effetti avversi. Ad esempio, uno studio osservazionale trasversale che ha coinvolto 70 bambini di età media 3,2 anni, non ha documentato nessun grado di atrofia cutanea a seguito di un utilizzo medio di 10,6 mesi di una combinazione di CST potenti (betametasona dipropionato 0,05% unguento, metilprednisolone aceponato 0,1% unguento o mometasone fuorato 0,01%), di moderata potenza (betametasona valerato 0,02% unguento) e di bassa potenza (idrocortisone acetato 1% unguento). In tale studio, la dose media mensile di CST è stata di 79 g, 128 g e 34 g rispettivamente per i CST potenti, di moderata potenza e poco potenti¹¹. Anche a breve termine, l'utilizzo dei CST topici appare sicuro in termini di effetti avversi locali. In uno studio che ha coinvolto 174 bambini con DA trattati con un ciclo di 3 giorni di un CST potente (betametasona valerato 0,1%) non è stato documentato, con valutazione ecografica, nessun assottigliamento cutaneo¹². Queste molecole (mometasone fuorato, metilprednisolone aceponato, idrocortisone aceponato e betametasona valerato) hanno uno scarso o nullo potere atrofizzante^{12,13}.

Per quanto riguarda gli effetti avversi sistemici, in letteratura ci sono al momento pochi studi che valutano le conseguenze associate a un utilizzo prolungato. Se consideriamo, ad esempio, l'effetto di soppressione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene, la maggior parte degli studi presenti utilizzano un arco temporale di 4 settimane circa. In una meta-analisi che ha analizzato complessivamente 12 trial e 522 bambini, l'evidenza di una soppressione biochimica dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene, valutata a 2-4 settimane, è stata documentata nel 2, 3,1 e 6,6% dei bambini che hanno utilizzato rispettivamente corticosteroidi di bassa, media e alta potenza¹⁴. L'aspetto più importante da sottolineare è che nessun bambino con soppressione biochimica dell'asse ha sviluppato anche manifestazioni cliniche da insufficienza surrenalica e che in tutti i bambini la soppressione dell'asse si è risolta dopo 1-10 settimane dal termine della terapia. Un ulteriore studio ha dimostrato che l'utilizzo di un corticosteroide potente (fluticasone dipropionato 0,05% crema) 2 volte al giorno per 3-4 settimane su un'area di superficie corporea ampia (in media 64%) in due gruppi di pazienti (3 mesi-3 anni e 3-6 anni di età) e con una dose media nel periodo di studio di 96,7 g nel primo gruppo e di 209,1 g nel secondo gruppo, ha avuto un basso rischio di soppressione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene¹⁵. In particolare, dei 43 bambini studiati, solo 2 (4,7%) hanno mostrato una soppressione dell'asse, anche in questo caso asintomatica e reversibile.

Se nel breve termine, dunque, l'utilizzo di CST, anche potenti (gruppo III), può ritenersi sicuro in termini di soppressione clinicamente rilevante dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene, tale rischio non è ben

valutabile a lungo termine alla luce della scarsità di studi disponibili e della mancanza di dati precisi relativi alla dose assunta di CST per intervallo temporale. Da questo punto di vista, il *Petite Study*¹⁶, è uno dei pochi studi presenti in letteratura in cui è stato utilizzato un ampio intervallo temporale di follow-up. In questo studio randomizzato gli autori hanno comparato la sicurezza dell'utilizzo del pimecrolimus topico e dei CST su 2439 bambini divisi in due gruppi (1210 sono stati trattati con pimecrolimus e 1229 con CST) seguiti fino ai 5-6 anni di vita con un focus particolare dell'effetto sull'andamento della crescita staturale e sul sistema immunitario. I CST utilizzati in tale studio sono stati CST di bassa potenza (ad es. idrocortisone 1% crema/unguento) e/o media potenza (ad es. idrocortisone butirato 0,1% crema/unguento) con una esposizione per il gruppo CST pari a 77-396 giorni (non viene tuttavia specificata la dose media assunta per intervallo temporale). L'effetto sulla crescita staturale e sullo sviluppo e maturazione del sistema immunitario è risultato il medesimo per i due gruppi di pazienti. Gli autori concludono che la terapia a lungo termine con pimecrolimus o CST nei bambini con DA lieve-moderata è sicura e non presenta nessun effetto negativo sul sistema immunitario.

L'analisi dei dati della letteratura disponibili, suggerisce che i CST sono farmaci sufficientemente sicuri in termini di effetti avversi sistemici nella terapia a lungo termine, ma a oggi non è comunque possibile stabilire una dose "sicura" raccomandabile (ad es. mensile) a causa della scarsità e disomogeneità dei dati. Allo stesso modo, per la relativa mancanza di studi clinici randomizzati controllati di confronto di efficacia, sicurezza e tollerabilità dei preparati della medesima classe di potenza in commercio, risulta difficile raccomandare il "miglior" corticosteroide topico in assoluto. I CST di nuova generazione (i doppi esteri non alogenati) risultano comunque avere un rapporto rischio/beneficio migliore, in quanto in grado di bilanciare un potente effetto antinfiammatorio con una ridotta tossicità sistemica e un basso potenziale atrofizzante¹⁷.

Per quanto riguarda la frequenza delle applicazioni, non ci sono studi che dimostrano che due somministrazioni al giorno siano più efficaci della singola applicazione³. La frequenza delle applicazioni dovrebbe quindi essere valutata in base al singolo paziente, considerando che nella fase acuta, in caso di DA grave-moderata, potrebbero essere consigliate due applicazioni al giorno (mattina e sera, dopo il bagno su cute umida) mentre una volta raggiunta la remissione è preferita la singola applicazione^{2,3}.

Nel momento in cui si raggiunge lo stato di remissione, i CST non andrebbero interrotti improvvisamente ma gradualmente e, una volta che il CST è stato scalato, un'utile strategia terapeutica è la cosiddetta terapia proattiva. Essa consiste nell'applicazione dei CST due volte alla settimana (ad es. nel fine settimana, *weekend therapy*) nelle zone di più frequente recidiva, nonostante l'assenza di lesioni attive in atto, al fine di mantenere la remissione^{1,2,6}. È stato dimostrato che questo tipo di terapia è particolarmente efficace nei pazienti che presentano frequenti riacutizzazioni e porta a una riduzione di queste ultime^{1,18}. In una prospettiva di questo tipo, è quindi possibile adottare un approccio in grado di integrare lo "scalaggio" dei CST con una terapia proattiva precoce.

La scelta della potenza, del veicolo e della quantità di CST dovrebbe essere basata anche sulla regione anatomica di applicazione. Le diverse regioni del corpo presentano infatti sostanziali differenze (ad es. lo spessore dello strato corneo, la densità di follicoli piliferi ecc.) in grado di comportare una diversa capacità di penetrazione e assorbimento del farmaco. Le sedi a maggior assorbimento del CST quali le palpebre, i genitali, il volto e le pieghe cutanee⁹, richiedono quindi un attento monitoraggio dei possibili effetti collaterali e su queste zone dovrebbe essere evitato l'uso prolungato dei CST specie se di potenza moderata-elevata².

Per quanto riguarda gli effetti collaterali, come precedentemente discusso, il rischio di atrofia e di altri effetti avversi locali come teleangectasie, ipertricosi e strie rubre, risulta molto limitato se i CST vengono utilizzati in modo appropriato. Anche gli effetti avversi intra-oculari (ad es. glaucoma e cataratta), che si possono manifestare con l'utilizzo dei CST in regione periorbitaria, risultano rari e limitati all'utilizzo di CST potenti o moderatamente potenti per brevi periodi. Meglio, in tali sedi, l'utilizzo di CST di bassa potenza o inibitori della calcineurina per la terapia di mantenimento. Tuttavia, data la buona efficacia clinica di quest'ultimi, in caso di necessità di terapia topica prolungata in sedi corporee delicate, l'impiego di tali farmaci risulta una valida alternativa rispetto all'utilizzo dei CST ad alta potenza, che possono causare in tali sedi effetti avversi locali, come ad esempio *striae distensae*, specie negli adolescenti.

Riguardo agli effetti sistemici, si è già detto della soppressione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (asintomatica e reversibile) che può verificarsi con l'uso estensivo, prolungato o occlusivo di CST potenti/molto potenti, tuttavia si ribadisce come nel trattamento routinario di pazienti pediatriche con dermatite, una soppressione clinicamente significativa o patologica non è stata finora mai riportata¹⁹. Anche per quanto riguarda il rischio di osteopenia/osteoporosi, i dati disponibili suggeriscono che, nei bambini trattati con CST, la prevalenza attesa di bassa densità minerale ossea sia la medesima rispetto alla popolazione generale²⁰. Per tali motivi i CST potenti/molto potenti, specie se in uso occlusivo o su zone di spessore cutaneo ridotto, vanno utilizzati solo in casi molto selezionati e attentamente monitorati.

Nonostante il robusto profilo di sicurezza dei CST, sta diventando sempre più attuale il problema della corticofobia, ossia dell'eccessiva preoccupazione, paura e riluttanza riguardo all'utilizzo dei CST. Si stima che essa interessi fino al 60-73% dei pazienti o genitori di bambini affetti da DA²¹ e che rappresenti una delle più importanti cause di mancata aderenza alla terapia. Diversi recenti studi sottolineano come per i pazienti e le famiglie, una delle fonti di informazioni correlate alla corticofobia, è rappresentata proprio dalle varie figure sanitarie²².

Data l'entità del problema risulta quindi importante, da un lato promuovere la pratica di una valutazione standardizzata della corticofobia e, dall'altro, rafforzare le strategie di educazione terapeutica del paziente e delle famiglie. Uno strumento che può essere utilizzato nella valutazione della corticofobia è il *Topical Corticosteroid Phobia* (TOPICOP) score, ideato da Aubert-Wastiaux nel 2013²³ che consta di 12 item organizzati in forma di questionario finalizzato a valutare

due differenti ambiti: le paure e le credenze riguardo ai CST. Una valutazione standardizzata della corticofobia, idealmente da eseguirsi alla prima visita di un nuovo paziente con DA, può costituire un importante strumento atto a migliorare l'aderenza alla futura terapia topica corticosteroidica²².

Bibliografia

- 1 Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2018;32:657-682.
- 2 Katoh N, Ohya Y, Ikeda M, et al. Clinical practice guidelines for the management of atopic dermatitis 2018. *J Dermatol* 2019;46:1053-1101.
- 3 Chiricozzi A, Comberiat P, D'Auria E, et al. Topical corticosteroids for pediatric atopic dermatitis: thoughtful tips for practice. *Pharmacol Res* 2020;158:104878.
- 4 Spergel JM. Immunology and treatment of atopic dermatitis. *Am J Clin Dermatol* 2008;9:233-244.
- 5 Norris DA. Mechanisms of action of topical therapies and the rationale for combination therapy. *J Am Acad Dermatol* 2005;53(1 Suppl 1):S17-25.
- 6 Chiricozzi A, Belloni Fortina A, et al. Current therapeutic paradigm in pediatric atopic dermatitis: practical guidance from a national expert panel. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2019;47:194-206.
- 7 Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part II. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2018;32:850-878.
- 8 Harper's textbook of pediatric dermatology, Fourth Ed. New York, NY: Wiley-Blackwell 2019.
- 9 Danby SG, Draelos ZD, Gold LFS, et al. Vehicles for atopic dermatitis therapies: more than just a placebo. *J Dermatolog Treat* 2020;16:1-14.
- 10 Long CC, Finlay AY. The finger-tip unit – a new practical measure. *Clin Exp Dermatol* 1991;16:444-447.
- 11 Hong E, Smith S, Fischer G. Evaluation of the atrophogenic potential of topical corticosteroids in pediatric dermatology patients. *Pediatr. Dermatol* 2011;28:393-396.
- 12 Thomas KS, Armstrong S, Avery A, et al. Randomised controlled trial of short bursts of a potent topical corticosteroid versus prolonged use of a mild preparation for children with mild or moderate atopic eczema. *BMJ* 2002;324:768.
- 13 Brazzini B, Pimpinelli N. New and established topical corticosteroids in dermatology: clinical pharmacology and therapeutic use. *Am J Clin Dermatol* 2002;3:47-58.
- 14 Wood Heckman LK, Davallow Ghajar L, Conaway M, et al. Evaluation of hypothalamic-pituitary-adrenal axis suppression following cutaneous use of topical corticosteroids in children: a meta-analysis. *Horm Res Paediatr* 2018;89:389-396.
- 15 Friedlander SF, Hebert AA, Allen DB; Fluticasone Pediatrics Safety Study Group. Safety of fluticasone propionate cream 0.05% for the treatment of severe and extensive atopic dermatitis in children as young as 3 months. *J Am Acad Dermatol* 2002;46:387-393.
- 16 Sigurgeirsson B, Boznanski A, Todd G, et al. Safety and efficacy of pimecrolimus in atopic dermatitis: a 5-year randomized trial. *Pediatrics* 2015;135:597-606.

17 Blume-Peytavi U, Wahn U. Optimizing the treatment of atopic dermatitis in children: a review of the benefit/risk ratio of methylprednisolone aceponate. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011;25:508-515.

18 Berth-Jones J, Damstra RJ, Golsch S, et al. Twice weekly fluticasone propionate added to emollient maintenance treatment to reduce risk of relapse in atopic dermatitis: randomised, double blind, parallel group study. *BMJ* 2003 21;326:1367.

19 Mooney E, Rademaker M, Dailey R, et al. Adverse effects of topical corticosteroids in paediatric eczema: Australasian consensus statement. *Australas J Dermatol* 2015;56:241-251.

20 van Velsen SG, Knol MJ, van Eijk RL, et al. Bone mineral density in children with moderate to severe atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2010;63:824-831.

21 Zhao M, Liang Y, Shen C, et al. Patient education programs in pediatric atopic dermatitis: a systematic review of randomized controlled trials and meta-analysis. *Dermatol Ther (Heidelb)* 2020;10:449-464.

22 Li AW, Yin ES, Antaya RJ. Topical corticosteroid phobia in atopic dermatitis: a systematic review. *JAMA Dermatol* 2017;153:1036-1042.

23 Moret L, Anthoine E, Aubert-Wastiaux H, et al. TOPICOP[®]: a new scale evaluating topical corticosteroid phobia among atopic dermatitis outpatients and their parents. *PLoS One* 2013.16;8:e76493.

24 Patrizi A, Gurioli C. Corticosteroidi topici in dermatologia: una review. Conference Insight 2014 (www.springerhealthcare.it/_upload/oaj/20140630140434.pdf).

1.2 Inibitori topici della calcineurina

Gli inibitori topici della calcineurina (TCI), il tacrolimus (tTAC), scoperto nel 2000 in Giappone nelle biomolecole prodotte dallo *Streptomyces tsukubaensis* e il picrolimus (PIM), isolato da *Streptomyces hygroscopicus var Ascomycetes* nel 2001, sono agenti antinfiammatori non steroidei che agiscono inibendo la calcineurina. La stimolazione delle cellule T avviene tramite una fosfatasi calcio-dipendente,

la calcineurina (CaN), che ne defosforila il fattore nucleare attivato (NFAT). Il NFAT trasloca poi nel nucleo e upregola l'espressione di molecole pro-infiammatorie, quali interleuchine IL -2, IL-3, IL-4, IL-5, interferone-gamma e *granulocyte/macrophage colony-stimulating factor*, che giocano un ruolo critico nello sviluppo e nel mantenimento dell'infiammazione della DA. I TCI entrano nel citoplasma delle cellule T e formano complessi con l'immunofilina *FK506-Binding Protein* (FKBP) di 12 kDa, che è in grado di bloccare l'attivazione calcio-dipendente della calcineurina, realizzando un effetto immunosoppressivo finale attraverso l'inibizione dell'attivazione di NFAT e la produzione di citochine proinfiammatorie^{1,2} (Tab. III).

Il tTAC può down-regolare l'espressione dell'FcεRI sulle cellule di Langerhans, sopprimere la proliferazione T cellulare indotta dalle tossine dello *S. aureus* e l'espressione dell'mRNA di IL-33, innescata dalla enterotossina B (SEB). Inoltre è in grado di correggere l'alterato bilancio dei *Toll like receptors*³. Alcuni studi hanno sottolineato la possibilità che il tTAC possa anche agire direttamente sui nervi sensoriali e inibirne l'attivazione. La sua somministrazione infatti provoca desensibilizzazione sensoriale e soppressione del rilascio di sostanza P, inibendo l'afflusso di calcio nelle cellule nervose attraverso la fosforilazione del *transient receptor potential vanilloid 1* (TRPV1)⁴. Uno studio di follow-up di 10 anni riporta che il tTAC topico riduce significativamente la superficie corporea interessata dalla DA e la comorbidità nei pazienti con asma attivo e rinite, con pure un miglioramento dell'iper-reattività bronchiale e riduzione dei livelli di IgE sieriche⁵. Il PIM, rispetto al tTAC, mostra minore penetrazione cutanea, maggiore affinità con le strutture epiteliali, inferiore affinità con le strutture linfoidi, effetti immunosoppressori inferiori e una attività inibente la macrofilina-12(FKBP12) 3 volte inferiore. Dal punto di vista farmacocinetico, l'assorbimento cutaneo è minimo a causa delle loro grandi dimensioni molecolari, rispettivamente 822 kDa il tTAC e 810 kDa il PIM.

La penetrazione trans-epidermica dei TCI è 70-100 volte inferiore ri-

TABELLA III. Principali effetti degli inibitori topici della calcineurina rispetto ai corticosteroidi topici.

Parametro	Pimecrolimus (810 Da)	Tacrolimus (822 Da)	Corticosteroidi topici (< 500 Da)
Attività sulle cellule	T linfociti, mastcellule	T linfociti, mastcellule, eosinofili, basofili, cellule di Langerhans	T linfociti, mastcellule, eosinofili, basofili, cellule di Langerhans, cheratinociti, cellule endoteliali, fibroblasti
Citochine	IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-13, IL-33, TNF-α, INF-γ, GM-CSF	IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-13, IL-31, IL-33, TNF-α, INF-γ, GM-CSF	IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-13, IL-31, TNF-α, INF-γ, GM-CSF, TSLP
Funzione di blocco e apoptosi delle cellule di Langerhans	-	+	++
Assorbimento attraverso la cute	+	++	+++
Attività atrofica	-	-	+++

petto a quella dei CST, con un flusso di PIM inferiore di circa cinque volte rispetto al flusso di tTAC⁶. I CST hanno invece un peso molecolare < 500 Da e sono perciò maggiormente assorbiti anche dalla cute sana.

Il massimo assorbimento dei TCI si osserva nelle fasi iniziali del trattamento, quando il processo infiammatorio è più elevato, mentre, quando l'infiammazione si riduce e la barriera cutanea inizia a migliorare, la loro penetrazione diminuisce ulteriormente.

Circa gli effetti TCI sulla barriera cutanea, esistono evidenze contrastanti, studi recenti^{7,8} indicano una superiorità dell'utilizzo del tTAC rispetto ai CST nel ripristino della barriera cutanea.

1.2.1 Efficacia

I TCI, utilizzati in dosaggio sufficiente e con una corretta applicazione, sono sicuri ed efficaci, come ampiamente dimostrato in questi ultimi venti anni da numerosissimi studi e meta-analisi, sia nella popolazione pediatrica sia in quella adulta⁹⁻¹³. Siegfried et al.¹⁴, in una recente revisione sistematica su efficacia e sicurezza di CST verso TCI, hanno dimostrato come i dati a supporto dell'uso a lungo termine di TCI si-

ano particolarmente robusti, mentre quelli a supporto dell'uso di CST siano limitati ai prodotti a potenza medio-bassa. In un articolo di revisione del 2018, che includeva i risultati combinati di 19 studi sull'uso dei TCI in pazienti con DA, le due formulazioni di tTAC allo 0,03% e 0,01% erano più efficaci dei CST a modesta potenza, con un'efficacia almeno simile a quella del CST di media potenza¹⁴. Di recente l'ETFAD raccomanda l'uso di prima linea dei TCI in zone sensibili del corpo, con preferenza per pimecrolimus nella DA lieve e per il tTAC nella DA moderata-grave e per trattamenti a lungo termine, nonché il loro impiego off-label in bambini di età inferiore a 2 anni¹⁵. Un recentissimo *European Expert Panel* conclude invece che, poiché il trattamento della DA dovrebbe essere iniziato dalla primissima età e che il PIM è un'opzione di trattamento "steroid sparing" sicura ed efficace, sia a breve sia a lungo termine, questo farmaco non dovrebbe più essere negato ai bambini di età pari o superiore a 3 mesi¹⁶.

I TCI alleviano significativamente il prurito, che risulta molto ridotto già dopo i primi giorni di trattamento, come evidenziato in una meta-analisi¹⁷. Possono essere usati come trattamento di mantenimento per ridurre al minimo l'uso dei CST in pazienti la cui malattia si è

TABELLA IV. Indicazioni e controindicazioni per tacrolimus topico 0,03 e 0,1%.

Indicazioni

Dermatite moderata-grave in siti sensibili del corpo (prima scelta)
DA moderata-grave in cui:

- non si ha risposta alla terapia di prima linea con CST
- esistono controindicazioni al trattamento con CST
- si possono verificare effetti indesiderati indotti dall'uso di CST, come atrofia cutanea o telangiectasia
- è necessaria una terapia di mantenimento a lungo termine
- tacrolimus è approvato per la terapia di mantenimento per prevenire le riaccensioni e prolungare gli intervalli senza riacutizzazioni in pazienti che manifestano alta frequenza di recidive*

Controindicazioni

Absolute

Ipersensibilità al tTAC o ad altri componenti dell'unguento

Relative

Bambini di età < 2 anni (2 - < 16 anni concentrazione 0,03%; > 16 anni concentrazione 0,1%) off label ma con vari studi a supporto della sicurezza di impiego in età < 2 anni

Infezioni cutanee attive (virali e/o batteriche) in atto nel sito di applicazione

Superfici erose o ulcerate nel sito di applicazione (se esse sono presenti in forma multipla, l'applicazione di questo unguento dovrebbe essere iniziata dopo il miglioramento dell'eruzione ottenuto con CST)

Pazienti immunocompromessi primitivamente, secondariamente o che assumono farmaci immunosoppressivi e/o con neoplasie

Eventuali linfadenopatie presenti al momento dell'inizio della terapia vanno valutate e tenute sotto osservazione

Non va utilizzato sotto bendaggio occlusivo

La combinazione con la fototerapia non è raccomandata

Nota: non deve essere applicato sulla pelle entro due ore dall'applicazione di una crema emolliente

* In tutti questi soggetti va incoraggiata la protezione solare per ridurre un ipotetico rischio di fotocarcinogenesi.

TABELLA V. Indicazioni e controindicazioni per pimecrolimus topico 1% (PIM).**Indicazioni**

Dermatite lieve moderata in siti sensibili del corpo (prima scelta)

DA lieve moderata in cui:

- a) non si ha risposta alla terapia di prima linea con CST
- b) esistono controindicazioni al trattamento con CST
- c) si possono verificare effetti indesiderati indotti dall'uso di CST, come atrofia cutanea o telangectasia
- d) è necessaria una terapia di mantenimento a lungo termine
- e) pimecrolimus è approvato per la terapia di mantenimento per prevenire le riaccensioni e prolungare gli intervalli senza riacutizzazioni in pazienti che manifestano alta frequenza di recidive*

Controindicazioni**Absolute**

Ipersensibilità al PIM o ad altri componenti della crema

RelativeBambini di età < 2 anni *off label* ma con vari studi a supporto della sicurezza di impiego in età < 2 anni

Infezioni cutanee attive (virali o batteriche) in atto nel sito di applicazione

Superfici erose o ulcerate nel sito di applicazione (se esse sono presenti in forma multipla, l'applicazione di questo unguento dovrebbe essere iniziata dopo il miglioramento dell'eruzione ottenuto con CST)

Pazienti immunocompromessi primitivamente, secondariamente o che assumono farmaci immunosoppressivi e/o con neoplasie

Eventuali linfadenopatie presenti al momento dell'inizio della terapia vanno valutate e tenute sotto osservazione

Non va utilizzato sotto bendaggio occlusivo

* In tutti questi soggetti va incoraggiata la protezione solare per ridurre un ipotetico rischio di fotocarcinogenesi.

stabilizzata: l'applicazione di tacrolimus 2-3 volte a settimana per un massimo di 1 anno ha aumentato il numero di giorni senza riaccensioni e allungato il tempo della ricaduta¹⁷⁻¹⁹. Recenti dati suggeriscono, inoltre, che i TCI possano avere un impatto positivo sul microbioma cutaneo alterato, in quanto riducono la colonizzazione da *S. aureus* nelle lesioni e sono in grado di indurre un aumento della diversità microbica nelle zone lesionate²⁰.

È stato descritto come gli inibitori della calcineurina non provochino né cataratta né glaucoma, il che li renderebbe particolarmente utili nel trattamento delle allergie oculari²¹.

Le indicazioni e controindicazioni di questi farmaci sono riportate in Tabella IV e V. Nel caso in cui non si verificano miglioramenti dopo 2 settimane di trattamento, prima di considerare opzioni terapeutiche alternative, va valutata con attenzione la compliance e l'eventuale influenza di fattori irritanti²². I TCI rappresentano inoltre un'opzione terapeutica efficace per i pazienti pediatrici con DA periorale in un recente studio su 132 pazienti (età media 4,2 anni). Non è attualmente raccomandato il monitoraggio dei livelli ematici dei TCI²³.

1.2.2 Effetti collaterali

Gli effetti collaterali più comunemente riportati sono reazioni nel sito di applicazione (bruciore, sensazione di punture sulla pelle, prurito ed

eritema) più frequenti durante i primi giorni di applicazione. A causa del rilascio di neuropeptidi, gli effetti irritativi possono essere più persistenti ed essere aggravati da sudorazione intensa e/o assunzione di alcool in alcuni pazienti. Per ovviare alla sensazione di bruciore, si può iniziare la terapia con CST e preferire dapprima il tTAC 0,03% per poi proseguire con lo 0,1%, se l'età lo permette. Si consiglia di mantenere il farmaco in frigorifero a 5-7 gradi, poiché il raffreddamento riduce l'instabilità vascolare cutanea e l'infiltrato di cellule infiammatorie. Alcune segnalazioni riferiscono di dermatite allergica da contatto o reazione granulomatosa rosacea-like o di melanosi delle labbra (14). Infezioni virali, come eczema *herpeticum* o eczema *mulloscatum*, sono stati osservate durante il trattamento con TCI.

1.2.3 Evidenze per la sicurezza e la tollerabilità

Nel 2005 in USA la *Food and Drug Administration* (FDA) ha emesso un "Black Box warning" relativo a un rischio teorico di tumori cutanei e/o linfoma collegati all'applicazione dei TCI. In realtà, è ormai chiaro che l'evidenza segnalata fosse insufficiente per determinarne l'effettiva causalità; a tutt'oggi infatti non esistono prove scientifiche dell'associazione tra l'uso di TCI e una maggiore incidenza di tumori della pelle e/o linfomi in pazienti con DA²⁴.

Nel 2018 uno studio multicentrico di coorte che ha valutato un elevatissimo numero di pazienti affetti da dermatite vs non trattati ha concluso che l'uso di tTAC e PIM è stato associato a un aumentato rischio di linfoma ma con solo un piccolo rischio in eccesso per i singoli pazienti. Peraltro in questo studio esistono residui fattori confondenti, come la gravità della DA, l'aumento del monitoraggio di pazienti gravi e la causalità inversa che potrebbero aver influenzato i risultati²⁵. Subito dopo il *Black Box*, sono stati creati due importanti registri per valutare il rischio di tumori maligni in pediatria: il PEER²⁶ (*Pediatric Eczema Elective Registry*) che ha reclutato bambini di età compresa tra 2 e 17 anni trattati con pimecrolimus e l'APPLES²⁷ (*A Prospective Pediatric Longitudinal Evaluation to Assess the Long-Term Safety of Tacrolimus Ointment for the Treatment of Atopic Dermatitis*) in cui sono stati selezionati bambini fino ai 16 anni trattati con il tTAC, per un periodo ≥ 6 settimane.

Entrambi questi studi, con una casistica numericamente importante, hanno concluso che l'incidenza del cancro era quella prevista per l'età. Per entrambi i farmaci non esiste perciò nessun supporto all'ipotesi iniziale che aumentino il rischio di cancro a lungo termine nei bambini affetti da DA^{26,27}. Un ulteriore e recente studio ha peraltro evidenziato un rapporto tra malattie allergiche, uso di corticosteroidi e linfoma di Hodgkin (HL) e ha riportato come l'immunosoppressione sia stata associata a una probabilità 6 volte maggiore di linfoma con un cambiamento minimo, dopo l'aggiustamento per gli steroidi²⁸. Non è stato rilevato neppure un rapporto tra tumori cheratinocitari e impiego di TCI²⁹. Da sottolineare che studi pediatrici supportano anche la mancanza di immunosoppressione sistemica da TCI utilizzati a breve e a lungo termine³⁰.

Bibliografia

- Carr WW. Topical calcineurin inhibitors for atopic dermatitis: review and treatment recommendations. *Paediatr Drugs* 2013;15:303.
- Chegade A, Rao J. Topical calcineurin inhibitors comprehensive dermatologic drug therapy (Fourth Ed.) 2021, pp. 549-556.
- Nakahara T, Morimoto H, Murakami N, et al. Mechanistic insights into topical tacrolimus for the treatment of atopic dermatitis *Pediatr Allergy Immunol* 2018;29:233-238.
- Pereira U, Boulais N, Lebonvallet N, et al. Mechanisms of the sensory effects of tacrolimus on the skin. *Br J Dermatol* 2010;163:70-77.
- Mandelin JM, Remitz A, Virtanen HM, et al. A 10-year open follow-up of eczema and respiratory symptoms in patients with atopic dermatitis treated with topical tacrolimus for the first 4 years. *J Dermatolog Treat* 2010;21:167-170.
- Billich A, Aschauer H, Aszodi A, et al. Percutaneous absorption of drugs used in atopic eczema: pimecrolimus permeates less through skin than corticosteroids and tacrolimus. *Int J Pharm* 2004;269:29-35.
- Chittock J, Brown K, Cork MJ. Comparing the effect of a twice-weekly tacrolimus and betamethasone valerate dose on the subclinical epidermal barrier defect in atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol* 2015;95:653-658.
- Dähnhardt D, Bastian M, Dähnhardt-Pfeiffer S, et al. Comparing the effects of proactive treatment with tacrolimus ointment and mometasone furoate on the epidermal barrier structure and ceramide levels of patients with atopic dermatitis. *J Dermatolog Treat* 2020;1-9.
- Remitz A, De Pità O, Mota A, et al. Position statement: topical calcineurin inhibitors in atopic dermatitis. *Eur Acad Dermatol* 2018;32:2074-2082.
- Yan J, Chen SL, Wang XL, et al. Meta-analysis of tacrolimus ointment for atopic dermatitis in pediatric patients. *Pediatr Dermatol* 2008;25:117-120.
- Chen SL, Yan J, Wang FX. Two topical calcineurin inhibitors for the treatment of atopic dermatitis in pediatric patients: a meta-analysis of randomized clinical trials. *J Dermatol Treat* 2010;21:144-156.
- El-Batawy MM, Bosseila MA, Mashaly HM, et al. Topical calcineurin inhibitors in atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. *J Dermatol Sci* 2009;54:76-87.
- Ohtsuki M, Morimoto H, Nakagawa H. Tacrolimus ointment for the treatment of adult and pediatric atopic dermatitis: review on safety and benefits. *J Dermatol* 2018;45:936-942.
- Siegfried EC, Jaworski JC, Kaiser JD, et al. Systematic review of published trials: long-term safety of topical corticosteroids and topical calcineurin inhibitors in pediatric patients with atopic dermatitis. *BMC Pediatr* 2016;16:75.
- Wollenberg A, Christen-Zach S, Taieb A, et al. ETFAD/EADV Eczema task force 2020 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adults and children. *J EADV* 2020;34:2717-2744.
- Luger T, Augustin M, Lambert J, et al. Unmet medical needs in the treatment of atopic dermatitis in infants: an expert Consensus on safety and efficacy of pimecrolimus. *Pediatr Allergy Immunol* 2020. In press
- Sher LG, Chang J, Patel IB, et al. Relieving the pruritus of atopic dermatitis: a meta-analysis. *Acta Derm Venereol* 2012;92:455-461.
- Thaçi D, Chambers C, Sidhu M, et al. Twice weekly treatment with tacrolimus 0.03% ointment in children with atopic dermatitis: clinical efficacy and economic impact over 12 months. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010;24:1040-1046.
- Katoh N, Ohya Yikeda M, et al. Japanese Guidelines for Atopic Dermatitis 2020. *Allergol Int* 2020;69:356-369.
- Wongpiyabovorn J, Soonthornchai W, Wilantho A, et al. Effect of tacrolimus on skin microbiome in atopic dermatitis. *Allergy* 2019;74:1400-1406.
- Beck KM, Seitzman GD, Eric J, et al. Ocular co-morbidities of atopic dermatitis. part II: ocular disease secondary to treatments. *Am J Clin Dermatol* 2019;20:807-815.
- Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2018;32:657-682.
- Ollech A, Yousif R, Kruse L, et al. Topical calcineurin inhibitors for pediatric periorificial dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2020;82:1409-1414.
- Radovic TC, Kostovic K, Ceovic R, et al. Topical calcineurin inhibitors and malignancy risk. *Int J Cancer Manag* 2017;10:e6173.
- Castellsague J, Kuiper JG, Pottegård A, et al. A cohort study on the risk of lymphoma and skin cancer in users of topical tacrolimus, pimecrolimus, and corticosteroids (Joint European Longitudinal Lymphoma and Skin Cancer Evaluation - JOELLE study). *Clin Epidemiol* 2018;13:10:299-310.
- Margolis D, Abuabara K, Hoffstad O, et al. Association between malignancy and topical use of pimecrolimus. *JAMA Dermatol* 2015;151:594-599.
- Paller AS, Fölster-Holst R, Chen SC, et al. No evidence of increased cancer incidence in children using topical tacrolimus for atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2020;83:375-381.
- Rafiq M, Hayward A, Warren-Gash C, et al. Allergic disease, corticosteroid use, and risk of Hodgkin lymphoma: a United Kingdom Nationwide Case-Control Study. *J Allergy Clin Immunol* 2020;145:868-876.

- ²⁹ Asgari MM, Tsai AL, Avalos L, et al. Association between topical calcineurin inhibitor use and keratinocyte carcinoma risk among adults with atopic dermatitis. *JAMA Dermatol* 2020; ;156:1-8.
- ³⁰ Sigurgeirsson B, Boznanski A, Todd G, et al. Safety and efficacy of pimecrolimus in atopic dermatitis: a 5-year randomized trial. *Pediatrics* 2015;135:597-606.

1.3 Antibiotici, antisettici, antivirali e antimicotici

1.3.1 Terapia antibiotica

I pazienti con DA sono più suscettibili alle infezioni cutanee secondarie, batteriche, fungine o virali, da sole o in combinazione, con possibile diffusione sistemica. I fattori che contribuiscono all'aumentata incidenza di infezioni sono principalmente correlati a fattori endogeni, quali danno di barriera cutanea e pH non acido della cute malata, ed esogeni quali agenti irritanti, grattamento, fattori climatico-ambientali. L'ambiente acido della pelle sana riduce l'espressione di proteine di superficie stafilococciche, quali il *clumping factor B* e la *fibronectin-binding protein*, che si legano alle proteine dell'ospite, rispettivamente alla citocheratina 10 e alla fibronectina. Inoltre, difetti nell'espressione della filaggrina portano sia a una diminuzione dei livelli di acido urocanico e di acido pirrolidone carbossilico, con un conseguente ulteriore aumento del pH, sia alla *down-regulation* dell'immunità cutanea innata e adattativa, con conseguente aumentata colonizzazione da parte dello *S. aureus*¹. Lo stimolo infiammatorio provocato da diverse citochine (IL-4, IL-13, linfopoietina timica stromale, TSLP) induce una successiva riduzione dei peptidi antimicrobici, quali catelicidina LL-37, dermocidina e β -defensine (HBD-1, HBD-2, HBD-3), favorendo così lo sviluppo ulteriore di patogeni, come lo *S. aureus*. Anche il rilascio di tossine superantigeniche e la formazione di biofilm da parte degli stafilococchi gioca un ruolo importante sull'infiammazione, attivando direttamente i linfociti T cutanei e, attraverso l'IL-31, incrementando il prurito²⁻⁴. Come è noto, lo *S. aureus* è presente anche nella cute non lesionata del 90% dei pazienti con DA. Recenti studi hanno dimostrato che le riacutizzazioni delle lesioni sono significativamente associate a perdita di diversità nel microbioma cutaneo, contrariamente a quanto accade nei pazienti in regime terapeutico proattivo⁵⁻⁷. Anche altri batteri commensali, quali lo *Staphylococcus epidermidis* (*S. epidermidis*) e lo *Staphylococcus hominis* (*S. hominis*), sono in grado di modulare lo sviluppo di cellule T cutanee, inibire l'infiammazione e prevenire l'infezione della cute stessa, producendo peptidi antimicrobici (AMPs)⁸. L'infezione da stafilococco è solitamente limitata alla cute e si manifesta con lesioni impetigo-like, ma possono verificarsi pustolosi stafilococcica, follicoliti, ascessi e cellulite. Solo raramente la DA è associata a batteriemia, sepsi, artrite settica, osteomielite, endocardite, polmonite e/o infezione oculare. *Streptococcus* spp. e *S. aureus* possono coesistere nel 70-80% di colture cutanee di pazienti con DA e lesioni infette^{9,10}.

Gli antibiotici topici vanno impiegati quando vi è una chiara evidenza di infezione secondaria e, nella loro scelta, è necessario focalizzarsi sugli agenti che presentano una buona copertura contro le specie di

Stafilococchi e Streptococchi. Fra questi, i più frequentemente impiegati sono l'acido fusidico e la mupirocina; la retapamulina è efficace, ma attualmente è fuori commercio in Italia. In Europa, è recente l'approvazione dell'ozenoxacina per il trattamento dell'impetigine non bollosa, in adulti e bambini con più di 6 mesi. Si tratta di un nuovo chinolonico non fluorinato, con ampio spettro d'azione nei confronti di Streptococchi e Stafilococchi, anche resistenti a mupirocina e meticillina. Pertanto, si ritiene che questo antibiotico possa rappresentare una valida alternativa per trattare l'impetiginizzazione della DA¹¹.

Un aspetto da non sottovalutare è il rischio di indurre sensibilizzazione allergica da contatto; a tale riguardo, l'acido fusidico ha dimostrato potere sensibilizzante molto basso, nonostante sia impiegato da diversi anni^{12,13}.

Gli antibiotici topici possono anche provocare dermatite da contatto irritante, generalmente causata da eccipienti e/o conservanti contenuti nel topico (ad es. lanolina, alcol cetilico, alcol stearilico). La durata del trattamento deve essere perciò limitata alla risoluzione dell'impetigine per prevenire qualsiasi rischio di sensibilizzazione e/o sviluppo di farmacoresistenza.

La maggior parte degli antibiotici topici è disponibile in due formulazioni: crema e unguento. L'acido fusidico e la mupirocina sono gli antibiotici più appropriati e dovrebbero essere idealmente applicati 2-3 volte al giorno per 7-10 giorni. Il trattamento non deve essere prolungato oltre 10 giorni; inoltre, la mupirocina non deve essere utilizzata nei bambini di età inferiore a 1 anno, a causa della mancanza di studi in questo gruppo di età¹⁴. La ricorrenza di infezioni nei pazienti con DA è frequentemente associata alla colonizzazione nasale da parte dello SA. Quando il tampone nasale è positivo, la decolonizzazione nasale con mupirocina (dopo l'esecuzione dell'antibiogramma) si è dimostrata efficace, con 2 applicazioni al giorno in entrambe le narici per 5 giorni al mese, per un periodo di 3 mesi. Il medesimo schema terapeutico può essere utilizzato da tutti i membri della famiglia¹⁵. Lo stesso ceppo di SA (soprattutto MRSA) è stato infatti riscontrato nel 65% dei genitori di bambini affetti da DA, con conseguente necessità di decolonizzazione anche dei membri della famiglia. Gli animali domestici possono ospitare SA, incluso l'MRSA; a tale riguardo, è consigliabile rivolgersi a un veterinario esperto per la valutazione e la gestione dell'animale¹⁶. Circa l'associazione antibiotico-steroidi topico, la revisione Cochrane del 2019¹⁷ ha concluso che le combinazioni topiche di steroidi/antibiotici possono portare a un miglioramento globale dei segni e/o sintomi della DA rispetto all'utilizzo del solo steroidi topico.

Il trattamento antibiotico sistemico deve essere associato alla terapia topica solo in caso di sovrainfezione batterica estesa a più del 2% della superficie cutanea, scarsa risposta al trattamento topico o tendenza a frequenti recidive. Sulla base degli attuali spettri di resistenza, si può raccomandare cefalexina, o un'altra cefalosporina di prima generazione, per 7-10 gg¹⁷⁻¹⁹. Nelle forme di DA con impetiginizzazione diffusa (*Eczema staphylococcatum*)²⁰ o recidivante si può somministrare l'associazione amoxicillina-clavulanato o un fluorochinolonico²¹. La coltura dovrebbe essere riservata ai pazienti sospettati di avere un'infezione da MRSA. I serbatoi di colonizzazione da MRSA com-

prendono comunemente le narici, la gola, l'inguine, le ascelle, le aree subungueali e le ferite. In caso di elevato tasso di infezione da MRSA nella comunità (> 10%), si possono utilizzare la clindamicina orale o il trimetoprim-sulfametossazolo per 7-10 giorni (almeno fino alla completa risoluzione). Tuttavia, gli antibiotici possono essere meno efficaci a causa dello sviluppo di ceppi resistenti, della ricolonizzazione e del loro impatto negativo sui microbi commensali ²².

È stato recentemente descritto un sottogruppo di pazienti con gravi esacerbazioni di DA che può trarre beneficio dagli antibiotici sia in termini di infezioni sia di prevenzione di complicanze infettive ^{22,23}.

1.3.2 Terapia antisettica

Una corretta detersione è il primo approccio per prevenire le sovra-infezioni. In caso di mancata risposta alla terapia topica con CST o con inibitori della calcineurina e/o in presenza di un'infezione evidente, può essere preso in considerazione l'uso di antisettici topici.

I bagni di candeggina diluita sono il presidio antisettico più frequentemente utilizzato. Possono essere usati quotidianamente nei pazienti più gravi e possono essere impiegati sotto forma di maniluvi o pediluvi in caso di lesioni localizzate più ricalitranti. Il sodio ipoclorito allo 0,005% con eventuale aggiunta di 100 ml di candeggina al 5% può essere addizionato a 100 l di acqua della vasca. Il suo uso intermittente ha mostrato una significativa diminuzione della gravità della DA. Un recente studio prospettico in aperto ²⁴, condotto su 50 pazienti (tra 6 mesi e 17 anni) affetti da DA moderata-grave con documentata colonizzazione da SA, ha valutato gli effetti di bagni di candeggina (NaOCl allo 0,005%) una volta al giorno per 6 settimane.

Lo studio ha evidenziato che l'uso quotidiano di bagni antisettici ha portato a un miglioramento di tutti i parametri sia primari (*Investigator's Global Assessment, Eczema Area and Severity Index, Body Surface Area scores*) che secondari (*Visual Analog Scale for pruritus, Family Dermatology Life Quality Index, Patient Satisfaction Questionnaire for Problem Areas*). A 2 settimane di trattamento 32/50 (64%) dei pazienti SA-positivi risultavano ancora positivi. La limitata riduzione di SA a dispetto del miglioramento clinico suggerisce che l'ipoclorito di sodio ha effetti migliorativi diversi dalle semplici azioni antimicrobiche.

Infatti, Leung et al. ²⁵ hanno dimostrato che NaOCl ha un effetto antinfiammatorio diretto, sopprimendo la segnalazione NFκB nei cheratinociti coltivati e riducendo la gravità della dermatite da radiazioni nella pelle del topo. I bagni di candeggina down-regolano i percorsi MAPK (*mitogen-activated protein kinase*) e NFκB, portando a una diminuzione della produzione di citochine proinfiammatorie (IL-1A, IL-6, TNF, IL-4, IL-13, TARC) e agiscono sulle citochine pro-pruritogene (TSLP) ²⁶. Recentemente, è stato dimostrato che alla concentrazione di 0,01-0,16%, l'ipoclorito di sodio ha un effetto antimicrobico e antibiofilm dello *S. aureus* ²⁷ e migliora lo spessore e la proliferazione dell'epidermide, senza peraltro influire sulla disbiosi. Il suo uso a concentrazioni superiori ha mostrato una significativa diminuzione della gravità della DA ²⁸.

In soggetti affetti da DA moderata grave con facile colonizzazione da *S. aureus* si consiglia perciò, oltre a una idonea terapia antinfiammatoria topica e la pratica di una attenta igiene personale e familiare,

una decolonizzazione con bagni di candeggina 2 volte a settimana. È possibile utilizzare un panno per distribuire l'acqua del bagno di candeggina sulla testa e sul collo, evitando occhi e bocca. Anche il permanganato di potassio si è dimostrato efficace, sebbene il suo impiego risulti limitato dall'azione pigmentante (materiali con cui viene a contatto e cute) e dal fatto che in alcuni paesi, come in Italia, non è facilmente reperibile.

1.3.3 Terapia antivirale

Eczema herpeticum

L'eruzione varicelliforme di Kaposi (*eczema herpeticum*, EH) è il nome dato a una distinta eruzione cutanea causata dal *virus herpes simplex* (HSV) e da alcuni altri virus che infettano soggetti con dermatosi preesistente, più spesso DA. In generale, il termine EH si utilizza per definire l'infezione virale acuta e disseminata causata dal HSV tipo 1, o più raramente di tipo 2. L'EH rappresenta una complicanza potenzialmente grave della DA che si manifesta in genere alla prima infezione erpetica ma può complicare anche le recidive. Clinicamente si manifesta con vescicole che evolvono in croste emorragiche nerastre di pochi millimetri, localizzate per lo più nelle sedi della DA e talora disseminate a gran parte dell'ambito cutaneo. Si associano febbre e linfadenopatia. Nei casi più gravi, la viremia può causare complicanze quali cheratocongiuntivite, meningite ed encefalite che possono portare a morte. Possibile anche la sovra-infezione batterica delle lesioni. Le recidive sono riportate nel 13-16% dei casi ²⁹.

La DA grave, non adeguatamente trattata, a esordio precoce con livelli elevati di IgE totali e di eosinofili periferici, il deficit di filaggrina e l'associazione con altre malattie atopiche, sono considerati fattori favorenti ³⁰. Tuttavia, poiché l'EH colpisce solo il 3% dei soggetti con DA ³¹, è stato ipotizzato che la carenza nella cute atopica di cellule dendritiche plasmocitoidi, il deficit di peptidi antimicrobici (quali catelicidina LL37) e la maggiore espressione del recettore dell'HSV, nectina-1, siano i principali fattori patogenetici della disseminazione dell'infezione virale.

Come è noto, nei lattanti, nei quali HSV-1 provoca generalmente la prima infezione erpetica, il quadro può essere particolarmente grave configurando un'eruzione varicelliforme di Kaposi. In questi casi l'infezione cutanea locale può progredire fino a divenire disseminata e presentarsi con un quadro di infezione sistemica con febbre, malessere, viremia e complicazioni gravi, inclusi cheratocongiuntivite, encefalite e shock settico. Per i pazienti con coinvolgimento cutaneo esteso, con segni di malattia sistemica e per quelli con meno di 1 anno di età, la terapia sistemica con aciclovir deve essere tempestiva per abbreviare il decorso della malattia ed evitare le complicanze. Nelle forme lievi si somministra aciclovir 400 mg per via orale 5 volte al giorno per 5-10 giorni, secondo il decorso clinico. La somministrazione endovenosa di aciclovir a una dose di 5-10 mg/kg di peso corporeo 3 volte al giorno per 7 giorni o fino alla guarigione clinica viene eseguita in regime ospedaliero. Per i bambini di età inferiore a 12 anni, si consiglia una dose endovenosa di 750 mg/m² di superficie corporea 3 volte al giorno per 7 giorni. Una volta verificato il miglioramento cli-

nico, si suggerisce una transizione a un agente orale per completare il corso della terapia.

In alternativa all'aciclovir, si possono utilizzare i derivati valaciclovir (*off label*, alla dose di 20 mg/kg dose x 2 per max 1000 mg dose per 5-7 gg), famciclovir e, nei casi più resistenti, il foscarnet. In caso di sovrainfezione si utilizzano antibiotici sistemici con penicilline o cefalosporine resistenti alla penicillinasi.

Per i bambini con EH ricorrente, al fine di sopprimere le recidive si può utilizzare un ciclo di somministrazione profilattica di aciclovir orale, 20 mg/kg/dose 2 volte al giorno per 6 mesi (max 12 mesi), monitorando elettroliti, funzione renale e conta dei globuli bianchi³².

Se la dermatite è problematica, i CST possono essere continuati durante il corso della terapia sistemica con aciclovir senza influire sulla clearance dell'infezione virale. Controindicato invece l'uso di TCI durante infezione attiva³².

Mollusco contagioso

I difetti della barriera cutanea predispongono i pazienti con DA anche alla comparsa di mollusco contagioso (MC) e il grattamento a lungo termine porta alla diffusione per autoinoculazione. Le lesioni caratteristiche del MC si presentano come papule di colore perlaceo, di diametro da 1 a 5 mm, con una tipica ombelicatura centrale. L'aspetto clinico di un'infezione da MC è in genere diagnostico e la biopsia è indicata solo in rari casi dubbi. Non è possibile effettuare colture virali ma per contro è possibile evidenziare la presenza di DNA virale con tecniche di biologia molecolare su prelievi ottenuti da lesioni cutanee. Il MC tende a risolversi spontaneamente. Se le lesioni, invece, provocano disagio, sono localizzate in aree visibili o portano all'esclusione del bambino dalle attività scolastiche, si sceglie un trattamento attivo. In letteratura è segnalato, dai 2 anni in su, l'uso di idrossido di potassio (KOH) topico, alla concentrazione del 5 e del 10%, che può essere applicato a domicilio in pazienti con MC singolo o con lesioni limitate del corpo o delle estremità. Entrambe le concentrazioni sono adatte anche al trattamento di pazienti con un elevato numero di lesioni. In generale, è bene evitare procedure che causano dolore intenso o sono associate a un rischio significativo di cicatrici, quali trattamenti come curettage, crioterapia, acido salicilico, imiquimod. Un recente studio randomizzato controllato con placebo ha riportato anche l'efficacia d'uso della cantaridina (non in commercio in Italia) per il trattamento di MC pediatrico³⁵.

L'eczema molluscatum³⁴ si presenta come un'eruzione eczematosa pruriginosa della cute, diffusa o nummulare, che circonda il MC. Come ampiamente dimostrato in letteratura, esso compare con maggiore frequenza nei soggetti con storia di DA. In questi casi l'uso del CST è suggerito in quanto riduce il prurito e quindi il rischio di disseminazione del virus da autoinoculazione secondaria al grattamento. Anche il trattamento topico con TCI può essere continuato durante l'infezione da eczema molluscatum.

Eczema coxsackium

La malattia mani piedi bocca, causata da coxsackie virus A6, può presentarsi con manifestazioni atipiche caratterizzate da lesioni vescico-

lose talora bollose che oltre alle sedi classiche, mani, piedi e cavo orale, coinvolgono ampie aree cutanee sino a forme diffuse, talora con aspetto emorragico o purpurico. Tra queste l'eczema *coxsackium* (EC) che presenta similitudini con l'eczema *herpeticum*, poiché caratterizzato da lesioni tipiche dell'eruzione virale, che si sviluppano sulle aree di eczema preesistente^{35,36}. Le vescicole sono relativamente monomorfe e possono essere dolorose, ma generalmente non pruriginose. Le bolle sono più comuni nei bambini di età inferiore a un anno rispetto ai bambini più grandi, che presentano invece le vescicole. Qualsiasi sito può essere colpito, anche la cute sana, ma di solito sono coinvolti mani, piedi, viso, busto e glutei/inguine, preferenzialmente nelle zone già affette da DA. Possono essere presenti ulcere orali, febbre e dolore orofaringeo. L'eczema *coxsackium* si risolve da solo, di solito non richiede il ricovero ospedaliero e la sua gestione segue lo standard di trattamento della DA, con continuazione dello skin care e dei trattamenti antinfiammatori a base di CST e bendaggi³⁷.

1.3.4 Terapia antimicotica

Il ruolo di *Malassezia* spp. è stato considerato nella patogenesi di una variante clinica della DA che si presenta nell'adolescenza o nell'età adulta con coinvolgimento della testa, del collo (*head and neck dermatitis*) e della parte superiore del tronco^{9,38-41}. Clinicamente si presenta con lesioni eczematose tipiche, localizzate nelle aree sovra-mentonate, associate a intenso prurito e resistenti alla terapia topica classica con CST e/o TCI. In alcuni casi, l'eczema può coinvolgere anche altre aree cutanee. È stato ipotizzato che la *Malassezia* spp. sia la causa di questa forma eczematosa peculiare. La *Malassezia furfur* è una famiglia di lieviti, prevalentemente lipofili che dalla pubertà colonizzano normalmente la pelle umana, soprattutto nella zona della testa e del collo e nelle pieghe intertriginose. La proliferazione del lievito, che presenta un'alta affinità per le regioni sebacee in presenza di una barriera cutanea difettosa, favorisce uno stretto contatto tra la *Malassezia* spp e il sistema immunitario cutaneo, inducendo una risposta immunitaria sia di tipo umorale sia cellulomediata. Sono state dimostrate IgE specifiche e positività dei prick test verso antigeni specifici della *Malassezia* spp. e talora anche positività al *patch test* specifico³⁸⁻⁴¹.

Il trattamento con itraconazolo a 200 mg/die è risultato efficace; la durata del trattamento è variabile, da una settimana a un mese, e talora viene proseguito con 1 dose alla settimana per diverse altre settimane. Localmente si possono associare CST. In alternativa può essere utilizzato il fluconazolo. La ciclopiroxolamina è indicata per uso topico nel trattamento della DA "testa e collo", che è spesso associata a superinfezione da *Malassezia sympodialis*^{40,41}. La ciclopiroxolamina topica (42) ha dimostrato di essere in grado di migliorare la DA in modo significativo entro 4 settimane in studi controllati con placebo. La specie *Candida albicans*, lievito appartenente alla famiglia dei Saccharomiceti, è frequentemente coltivata nei pazienti con DA, sia da cute sana sia da cute lesionata, può avere un ruolo nell'esacerbazione delle lesioni cutanee e la produzione di anticorpi IgE specifici per verso questo fungo è stata associata alla gravità clinica della DA^{43,44}. Il trattamento consiste nell'applicazione di azolici topici (clotrimazolo

1% o miconazolo 2% due volte al giorno per 1-2 settimane); nei casi refrattari si utilizza un azolico sistemico come il fluconazolo in dose singola.

Per quanto attiene ad altre infezioni fungine, il ruolo di vari dermatofiti (ad es. *Trichophyton*, *Epidermophyton* e specie *Microsporum*) nella patologia della DA non è ancora del tutto noto ma la dermatofitosi dovrebbe essere sospettata nei pazienti resistenti a terapie standard (ad es. tinea incognita, variante dell'infezione da dermatofiti della pelle modificata dall'uso erraneo di uno steroide topico o sistemico). Sono indicati per la terapia farmaci topici antifungini ad es. azoli, alilamine, butenafina, ciclopirox, e tolnaftato una volta o 2/die per 1-3 settimane.

Nella DA recalcitrante con infezione da dermatofiti si utilizza il trattamento sistemico con azoli (200 mg/die di itraconazolo)⁴⁵.

Bibliografia

- 1 Wang V, Boguniewicz J, Boguniewicz M, et al. The infectious complications of atopic dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2021;126:3-12.
- 2 Allen HB, Vaze ND, Choi C, et al. The presence and impact of biofilm-producing staphylococci in atopic dermatitis. *JAMA Dermatol* 2014;150:260-265.
- 3 Williams MR, Gallo RL. The role of the skin microbiome in atopic dermatitis. *Curr Allergy Asthma Rep* 2015;15:65.
- 4 Kong HH, Segre JA. Skin microbiome: looking back to move forward. *J Invest Dermatol* 2012;132:933-939.
- 5 Kong HH, Oh J, Deming C, et al. Temporal shifts in the skin microbiome associated with disease flares and treatment in children with atopic dermatitis. *Genome Res* 2012;22:850-859.
- 6 Langan SM, Irvine AD, Weidinger S. Atopic dermatitis. *Lancet* 2020;396:345-360.
- 7 Wollenberg A, Christen-Zach S, Taieb A, et al. 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;34:2717-2744.
- 8 Petry V, Bessa GR, Poziomczyk CS, et al. Bacterial skin colonization and infections in patients with atopic dermatitis. *An Bras Dermatol* 2012;87:729-734.
- 9 Kim J, Kim BE, Ahn K, et al. Interactions between atopic dermatitis and *Staphylococcus aureus* infection: clinical implications. *Allergy Asthma Immunol Res* 2019;11:593-560.
- 10 Stephanie M. Bacterial colonization, overgrowth, and superinfection in atopic dermatitis. *Clin Dermatol* 2018;36:641-647.
- 11 Rosen T, Albareda N, Rosenberg N, et al. Efficacy and safety of ozenoxacin cream for treatment of adult and pediatric patients with impetigo a randomized clinical trial. *Jama Dermatol* 2018;154:806-813.
- 12 Bonamonte D, Belloni Fortina A, L Neri I, et al. Fusidic acid in skin infections and infected atopic eczema. *G Ital Dermatol Venereol* 2014;149:453-459.
- 13 Bonamonte D, De Marco A, Giuffrida R, et al. Topical antibiotics in the dermatological clinical practice: indications, efficacy, and adverse effects. *Dermatol Ther* 2020:e13824.
- 14 Rangel SM, Paller AS. Bacterial colonization, overgrowth, and superinfection in atopic dermatitis. *Clin Dermatol* 2018;36:641-647.
- 15 Chiu LS, Chow VC, Ling JM, et al. *Staphylococcus aureus* carriage in the anterior nares of close contacts of patients with atopic dermatitis. *Arch Dermatol* 2010;146:748-752.
- 16 Clebak KT, Malone MA. Skin infections. *Prim Care* 2018;45:433-454.
- 17 George SM, Karanovic S, Harrison DA, et al. Interventions to reduce *Staphylococcus aureus* in the management of eczema. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;10:CD003871.
- 18 Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft tissue infections: 2014 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2014;59:e10-52.
- 19 Montravers P, Snauwaert A, Welsch C. Current guidelines and recommendations for the management of skin and soft tissue infections. *Curr Opin Infect Dis* 2016;29:131-138.
- 20 Koch L, Cerpès U, Binder B, et al. Disseminated bullous impetigo in atopic dermatitis ('eczema staphylococcatum'). *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2020;Nov 20 [Epub ahead of print].
- 21 Galli L, Venturini E, Bassi A, et al.; Italian Pediatric Infectious Diseases Society, Italian Pediatric Dermatology Society. Common community-acquired bacterial skin and soft-tissue infections in children: an intersociety consensus on impetigo, abscess, and cellulitis treatment. *Clin Ther* 2019;41:532-51.e17.
- 22 Harkins CP, Holden MTG, Irvine AD. Antimicrobial resistance in atopic dermatitis: need for an urgent rethink. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2019;122:236-240.
- 23 Alexander H, Paller AS, Traidl-Hoffmann C, et al. The role of bacterial skin infections in atopic dermatitis: expert statement and review from the International Eczema Council Skin Infection Group. *Br J Dermatol* 2020;182:e1331-1342.
- 24 Majewski S, Bhattacharya T, Asztalos M, et al. Sodium hypochlorite body wash in the management of *Staphylococcus aureus* - colonized moderate-to-severe atopic dermatitis in infants, children, and adolescents. *Pediatric Dermatol* 2019;36:442-447.
- 25 Leung TH, Zhang LF, Wang J, et al. Topical hypochlorite ameliorates NF-kappaB-mediated skin diseases in mice. *J Clin Invest* 2013;123:5361-5370.
- 26 Maarouf M, Shi VY. Bleach for atopic dermatitis. *Dermatitis* 2018;29:120-126.
- 27 Eriksson S. Antibacterial and antibiofilm effects of sodium hypochlorite against *Staphylococcus aureus* isolates derived from patients with atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2017;177:513-521.
- 28 Williams MR, Gallo RL. Evidence that human skin microbiome dysbiosis promotes atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 2017;137:2460-2461.
- 29 Rinck HC, Kamann S, Wollenberg A. Eczema herpeticum: pathogenesis and therapy [Eczema herpeticum: pathogenesis and therapy]. *Hautarzt* 2006;57:586-591.
- 30 Seegräber M, Worm M, Werfel T, et al. Recurrent eczema herpeticum - a retrospective European multicenter study evaluating the clinical characteristics of eczema herpeticum cases in atopic dermatitis patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2020;34:1074-1079.
- 31 Leung DY. Why is eczema herpeticum unexpectedly rare? *Antiviral Res* 2013;98:153-157.
- 32 Ong PY, Leung DYM. Bacterial and viral infections in atopic dermatitis: a comprehensive review. *Clin Rev Allergy Immunol* 2016;51:329-337.
- 33 Guzman AK, Schairer DO, Garelik JL, et al. Safety and efficacy of topical

- cantharidin for the treatment of pediatric molluscum contagiosum: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled pilot trial. *Int J Dermatol* 2018;57:1001-1006.
- 34 Berger EM, Orlow SJ, Patel RR, et al. Experience with molluscum contagiosum and associated inflammatory reactions in a pediatric dermatology practice: the bump that rashes. *Arch Dermatol* 2012;148:1257-1264.
- 35 Mathes EF, Oza V, Frieden IJ, et al. "Eczema coxsackium" and unusual cutaneous findings in an enterovirus outbreak. *Pediatrics* 2013;132:e149-157.
- 36 Neri I, Dondi A, Wollenberg A, et al. Atypical forms of hand, foot, and mouth disease: a prospective study of 47 Italian children. *Pediatr Dermatol* 2016;33:429-437.
- 37 Johnson VK, Hayman JL, McCarthy CA, et al. Successful treatment of eczema coxsackium with wet wrap therapy and low-dose topical corticosteroid. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014;2:803-804.
- 38 Ikezawa Z, Kondo M, Okajima M, et al. Clinical usefulness of oral itraconazole, an antimycotic drug, for refractory atopic dermatitis. *Eur J Dermatol* 2004;14:400-406.
- 39 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;60:125-136.
- 40 Saunte DML, George Gaitanis G, Hay RJ. Malassezia-Associated skin diseases, the use of diagnostics and treatment. *Front Cell Infect Microbiol* 2020;10:112.
- 41 Guglielmo A, Sechi A, Patrizi A, et al. Head and neck dermatitis, a subtype of atopic dermatitis induced by Malassezia spp.: clinical aspects and treatment outcomes in adolescent and adult patients. *Pediatr Dermatol* 2020;Nov 6 [Epub ahead of print].
- 42 Maysner P, Kupfer J, Nemetz D, et al. Treatment of head and neck dermatitis with ciclopiroxolamine cream – results of a double-blind, placebo-controlled study. *Skin Pharmacol Physiol* 2006;19:153-158.
- 43 Morita E, Hide M, Yoneya Y, et al. An assessment of the role of Candida albicans antigen in atopic dermatitis. *J Dermatol* 1999;26:282-287.
- 44 Javad G, Taheri Sarvatin M, Hajheydari Z, et al. Evaluation of Candida colonization and specific humoral responses against Candida albicans in patients with atopic dermatitis. *Biomed Res Int* 2015;2015:142453.
- 45 Thammahong A, Kiatsurayanon C, Edwards SW, et al. The clinical significance of fungi in atopic dermatitis. *Int J Dermatol* 2020;59:926-935.

1.4. Nuove terapie topiche: inibitori topiche della fosfodiesterasi 4 e inibitori del Jak-chinasi

Nonostante il recente avvento di nuovi agenti sistemici, le terapie topiche rappresentano una componente essenziale nella gestione della DA. Tuttavia, i pazienti con forme moderate-gravi non sempre sono controllati in modo adeguato. Negli ultimi anni, la migliore conoscenza dei complessi meccanismi immunologici alla base della DA, unitamente ai progressi del settore farmaceutico, sta profondamente modificando l'approccio terapeutico e ha permesso lo sviluppo di molecole in grado di interferire con varie vie intracellulari. Non ci sorprende quindi, che sia gli inibitori della fosfodiesterasi-4 (PDE4i) sia gli

inibitori delle janus chinasi (JAKi) stiano guadagnando una attenzione sempre maggiore ¹.

Il crisaborolo è l'unico inibitore topico della PDE4 a essere stato approvato negli Stati Uniti dalla FDA per il trattamento topico della DA lieve e moderata, dai tre mesi di vita. Il 27 marzo 2020, l'*European Medicine Agency* (EMA) ne ha autorizzato l'immissione in commercio anche in Europa, in pazienti con DA dai due anni di vita. Il crisaborolo è una molecola non steroidea in grado di inibire selettivamente la PDE4 per l'aggiunta di una molecola di boro nella sua struttura chimica. L'atomo di boro si lega all'acqua, formando un composto a basso peso molecolare (251Da) che ne facilita la penetrazione a livello cutaneo. Il farmaco quindi, inibendo l'enzima PDE4, determina un aumento dei livelli intracellulari di adenosina monofosfato ciclico (AMP) e impedisce il rilascio di citochine infiammatorie quali interleuchine IL-2, IL-4 e IL-5, fattore di necrosi tumorale alfa (TNF- α) e IFN γ , migliorando così la funzione protettiva della barriera ¹. La dimostrazione dell'efficacia del crisaborolo si basa su importanti studi randomizzati, tra cui quello condotto in doppio cieco da Paller et al. ⁴ su 1.522 pazienti di età compresa tra i 2 e i 79 anni, affetti da DA lieve-moderata. Un significativo e più rapido miglioramento del prurito e dei segni clinici delle lesioni è stato documentato nei 960 pazienti trattati con crisaborolo che hanno completato lo studio, rispetto ai 438 che hanno invece utilizzato solo il veicolo. Tra gli effetti collaterali più comuni sono state osservate reazioni a livello del sito di applicazione, come pizzicore e bruciore. L'elevato costo di questo farmaco limita però, attualmente, il suo utilizzo ai pazienti che non possono utilizzare CST e TCI.

Gli JAKi sono una nuova e promettente classe di farmaci soggetta a intense ricerche. Le janus chinasi (JAKs) sono una famiglia di tirosin chinasi intracellulari che trasducono segnali mediati dalle citochine e dai fattori di crescita ^{5,6}. I risultati ottenuti dagli studi di fase I e II sono estremamente incoraggianti, in quanto la maggioranza dei pazienti raggiunge rapidamente l'outcome primario dello studio, con un elevato profilo di sicurezza e in assenza di eventi avversi. In questi studi si osserva inoltre un rapido miglioramento del prurito, che i pazienti riferiscono attenuarsi sin dal primo giorno di applicazione del farmaco topico.

L'unguento topico delgocitinib 0,5% (Corectim®) è l'unico JAKi che a gennaio 2020 ha ricevuto l'approvazione in Giappone per il trattamento della DA negli adulti. Si tratta di un inibitore non selettivo delle JAK, in grado di inibire JAK1, JAK2, JAK3 e TYK2, che si è dimostrato in grado di migliorare le alterazioni a livello della barriera cutanea, di favorire la differenziazione terminale dei cheratinociti, di ridurre e sopprimere il prurito indotto dall'IL-13 ⁷. In modelli murini di DA, la sua applicazione topica è stata associata a un incremento dei livelli di NMF (*natural moisturising factors*), un miglioramento dell'infiammazione cutanea e delle alterazioni a carico della barriera cutanea ⁷.

Bibliografia

- 1 Soeberdt M, Kilic A, Abels C. Small molecule drugs for the treatment of pruritus in patients with atopic dermatitis. *Eur J Pharmacol* 2020;881:171242.
- 2 Guttman-Yassky E, Hanifin JM, Boguniewicz M, et al. The role of phosphodiesterase 4 in the pathophysiology of atopic dermatitis and the perspective for its inhibition. *Exp Dermatol* 2019;28:3-210.

- 3 Fahrbach K, Tarpey J, Washington EB, et al. Crisaborole ointment, 2%, for treatment of patients with mild-to-moderate atopic dermatitis: systematic literature review and network meta-analysis. *Dermatol Ther (Heidelb)* 2020;10:681-694.
- 4 Paller AS, Tom WL, Leibold MG, et al. Efficacy and safety of crisaborole ointment, a novel, nonsteroidal phosphodiesterase 4 (PDE4) inhibitor for the topical treatment of atopic dermatitis (AD) in children and adults. *J Am Acad Dermatol* 2016;75:494-503.
- 5 Solimani F, Maier K, Ghoreschi K. Emergin topical and sistemi jak inhibitors in dermatology. *Front Immunol* 2019;10.
- 6 Rodrigues MA, Torres T. Jak/STAT inhibitors for the treatment of atopic dermatitis. *J Dermatolog Treat* 2020;31:33-40.
- 7 Dhillon S. Delgocitinib: first approval. *Drugs* 2020;80:609-615.

1.5 Wet-wrap dressing o medicazione umida

Un ruolo importante nella patogenesi della DA è rappresentato dall'aumento della perdita di acqua transepidermica dalla barriera cutanea alterata. Pertanto, idratare la cute e proteggerne la barriera rappresenta un punto base da rispettare. La medicazione umida, o *wet-wrap therapy* (WWT), è un rimedio antico che, quando utilizzato nel modo corretto, viene considerato da tutte le Linee Guida come un trattamento di seconda linea efficace e sicuro, da impiegarsi nelle forme gravi o refrattarie di DA, in pazienti con età superiore ai 6 mesi di vita¹⁻³. In ogni caso, questa terapia deve essere sempre impostata e seguita da personale esperto.

I metodi utilizzati sono essenzialmente due:

1. doppia medicazione, la prima umida e la seconda asciutta, sopra l'applicazione di pomata o crema direttamente sulla cute. In dettaglio, la medicazione umida consiste nell'applicazione del topico e nel bendaggio successivo con doppio strato di garze o tubolari, di cui il primo strato viene inumidito, mentre il secondo rimane asciutto. Dopo un breve bagno di 5-15 minuti con acqua tiepida, si asciuga la cute tamponando senza sfregare, quindi si applica il topico. Successivamente, si inumidisce il primo strato di garze con acqua tiepida, si rimuovono gli eccessi di liquido e si applica questo primo strato di bendaggio, poi un secondo bendaggio asciutto. Qualora possibile, si rinnova ogni 2-3 ore, durante il giorno ma non durante le ore notturne, l'umidificazione del primo strato, con vaporizzatore e acqua tiepida, dopo aver rimosso lo strato asciutto;
2. doppia medicazione, la prima umida impregnata con steroide diluito piuttosto che con acqua e la seconda asciutta, applicate direttamente sulla cute lesionata.

In entrambi i metodi, l'utilizzo di uno stato esterno risulta in una evaporazione decrescente di acqua dallo strato interno ottenendo così come risultato un raffreddamento e un prolungamento dell'effetto idratante.

Secondo la letteratura, i CST più indicati per il WWT sono: fluticasone propionato, metilprednisolone aceponato, mometasone furoato, idrocortisone acetato e prednicarbatato, da associare a un emolliente con base idrofila a una diluizione del 10% (1 parte di steroide e 9 parti di emolliente) oppure del 5% quando si tratta il volto⁴⁻⁶.

Possono essere utilizzati anche bendaggi aderenti ed elastici di viscosa, latex-free e lavabili, da applicare da 3 a 24 ore, anche se è sempre da preferire, nonostante la difficoltà nei bambini, il bendaggio diurno. La durata del trattamento varia da 2 a 14 giorni e in genere i maggiori risultati si ottengono durante la prima settimana. Recentemente, è stato pubblicato uno studio con l'utilizzo, al posto della viscosa, di un tessuto al 100% di nanopoliestere⁷. Questo tessuto, meno costoso, più accettabile e con maggior durata, ha dato ottimi risultati.

Il WWT è un trattamento efficace grazie alla sua azione sia antinfiammatoria sia di raffreddamento, in grado di indurre vasocostrizione e di conseguenza ridurre il prurito. Inoltre, il WWT aumenta l'idratazione cutanea e decresce la perdita di acqua transepidermica, con un beneficio sulla barriera che può persistere anche alcuni giorni dopo la sospensione del trattamento¹⁻³. Gli effetti collaterali variano in funzione dell'età del paziente, dei topici utilizzati, del tempo di occlusione e della durata totale del trattamento². I più frequenti effetti negativi sono legati alla scarsa accettazione e ai possibili brividi durante l'applicazione dello strato bagnato. Sono descritte anche sovra-infezioni batteriche e/o virali. L'effetto collaterale più temibile è rappresentato dal transitorio aumento dei livelli di cortisolo per assorbimento sistemico del CST utilizzato.

Il WWT necessita pertanto di personale specializzato ed è realizzabile al domicilio dei pazienti solo se questi ricevono una adeguata e specifica educazione terapeutica.

Bibliografia

- 1 Brar KK, Nicol NH, Boguniewicz M. Strategies for successful management of severe atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019;7:1-16.
- 2 Janmohamed SR, Eichenfield LF, Ring J, et al. Medical algorithm: diagnosis of atopic dermatitis in early childhood (part II). *Allergy* 2020;00:1-4.
- 3 Wollenberg A, Christen-Zach S, Taieb A, et al. 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;34:2717-2744.
- 4 Cadmus SD, Sebastian KR, Warren D, et al. Efficacy and patient opinion of wet-wrap dressings using 0.1% triamcinolone acetonide ointment vs cream in the treatment of pediatric atopic dermatitis: a randomized split-body control study. *Pediatr Dermatol* 2019;36:437-441.
- 5 Mirza SA. Serum triamcinolone levels during intensive, inpatient wet-dressing therapy. *Clin Exp Dermatol* 2020;45:549-554.
- 6 Witte M, Krause L, Zillikens D, et al. Black tea dressings – a rapidly effective treatment for facial dermatitis. *J Dermatolog Treat* 2019;30:785-789.
- 7 Huiling H, Koh J-A, Lee HY, et al. Pilot study of a customized nanotextile wet garment treatment on moderate and severe atopic dermatitis: a randomized clinical trial. *Pediatr Dermatol* 2020;37:52-57.

1.6 Tessuti speciali

I vestiti, o meglio i tessuti a contatto diretto con la cute, possono svolgere un ruolo importante nei pazienti con DA. Infatti, se da un lato è ampiamente dimostrato come alcune fibre possano costituire fattori irritanti (lana) o allergizzanti da contatto (fibre colorate) con conseguente peggioramento del quadro clinico e aumento del prurito cutaneo, ragione per cui devono essere evitati, dall'altro si è visto che

alcuni tessuti possono svolgere un ruolo protettivo, sia costituendo una barriera difensiva nei confronti di irritanti esogeni sia favorendo la formazione del microbioma fisiologico cutaneo mediante attività antibatteriche.

Il tessuto ideale per migliorare la cute del bambino atopico dovrebbe ridurre la perdita di acqua transepidermica, favorire l'idratazione, limitare l'infiammazione e il prurito: un tessuto quindi costituito da fibre di piccolo diametro (il diametro delle fibre sembra correlato con la capacità di evocare prurito)¹ e lisce, un tessuto non occlusivo e con capacità antimicrobiche che persistano dopo diversi cicli di lavaggio. Tessuti occlusivi come poliestere o nylon promuovono temporaneamente l'intrappolamento di acqua a livello cutaneo ma quando rimossi, determinano una rilevante evaporazione e perdita di acqua transepidermica.

Le fibre utilizzate per prime per un miglior controllo della DA sono il cotone e la seta, successivamente sono state costruite fibre naturali a base di cellulosa, come il Lyocell. La tecnologia ha poi portato alla creazione di fibre con associato argento, ammonio quaternario o altri antibatterici per ottenere una azione antibatterica, in particolare contro lo *S. aureus*. Questi ultimi prodotti sono quelli che negli ultimi anni sono stati in modo particolare oggetto di studi. Nella Tabella VI sono elencate le varie fibre attualmente in commercio.

Un gruppo di ricercatori ha osservato, in due studi clinici, in aperto² e in doppio cieco controllato³, l'efficacia di un tessuto di cotone

rivestito di argento nella riduzione dello SCORAD e delle colonie di *S. aureus* in pazienti con DA moderata.

Un tessuto a base di alghe marine (Sea Cell Active fibers®, Smart Fiber AG, Turingia, Germania)⁴ con associato argento, ha mostrato in pazienti con DA lieve-moderata, un miglioramento della perdita di acqua transepidermica e una riduzione del numero di colonie di *S. aureus*.

Anche uno studio randomizzato controllato con un tessuto a base di cellulosa con associato argento (SkinDoctor® Ventex Co., Ltd., Korea) nei pazienti con DA lieve moderata ha descritto un miglioramento dello SCORAD, una riduzione della perdita di acqua transepidermica e una riduzione delle colonie di *S. aureus*, rispetto al tessuto di cotone⁵.

Uno studio in doppio cieco randomizzato controllato con un tessuto a base di cellulosa con associato argento (Skintoskin® New Textiles, Ltd, Londra) ha osservato un miglioramento dello SCORAD, della qualità del sonno e del prurito già dopo 7 giorni, con un effetto perdurato per 90 giorni, rispetto ai tessuti di cotone⁶.

Bisogna tenere conto del possibile assorbimento percutaneo dell'argento, che diventa maggiore su cute lesa, ma un recente studio non ha dimostrato alcun incremento di argento nelle urine nel gruppo che indossava indumenti con argento per almeno 8 ore al giorno per 5 giorni⁷.

Anche tessuti a base di chitosan (un biopolimero derivato dalla chitina) mostrano una attività antibatterica: un trial in doppio cieco controllato in adolescenti e adulti che indossavano pigiama di cotone

TABELLA VI. Caratteristiche dei principali tessuti in commercio.

Tipo tessuto	Caratteristiche
Sea Cell Active fibers® Smart Fiber AG, Turingia, Germania*	È prodotto utilizzando il Lyocell, le alghe secche vengono schiacciate, macinate e incorporate in una fibra di cellulosa. L'effetto antibatterico è ottenuto mediante l'attivazione di ioni metallici
SkinDoctor® Ventex Co., Ltd., Korea	È un tessuto di cellulosa con associato argento realizzato con alghe, con un sistema di controllo dell'umidità. Per produrre il tessuto, un antibatterico semipermanente (biossido di titanio-argento) viene applicato al rayon rigenerato (Lyocell; Lenzing AG, Lenzing, Austria). Questo rayon rappresenta il 60% del tessuto finale e il restante 40% è costituito da poliestere
Skintoskin® New Textiles, Ltd, Londra	È un tessuto di fibre di cellulosa con alghe arricchite con ioni d'argento
Chitosan	Il chitosano è un prodotto dallo scarto dell'industria alimentare dei crostacei. È un biopolimero con proprietà biologiche, fisiologiche e farmacologiche, quali biodegradabilità, non tossicità e spiccata attività antibatterica nei confronti di batteri sia Gram positivi che Gram negativi grazie all'azione combinata battericida e batteriostatica
MICROAIR DermaSilk® (AIPreTec Srl, San Donà di Piave, Italy) *	Tessuto realizzato in 100% di fibroina di seta, una proteina animale composta dagli stessi aminoacidi (glicina, alanina, serina, ecc.) che formano lo strato corneo, con aggiunto ammonio quaternario
DreamSkin TM (DreamSkin Health Ltd, Hatfield, UK)	Tessuto realizzato con fibra di seta rifinito con il polimero DreamSkin® e un antibatterico a base di zinco. Si basa sulla stessa tecnologia utilizzata per le lenti a contatto
Padycare® Texamed GmbH	È realizzato con fibre di poliammide rivestite d'argento
Binamed® Binamed Moll GmbH	È costituito da due diversi filati, la fibra micromodal e il filo d'argento

* Disponibile in Italia.

con chitosan, ha evidenziato un miglioramento dello SCORAD con riduzione dell'uso di terapie rispetto al gruppo che indossava solo cotone⁸.

Diversi ma simili studi randomizzati controllati hanno valutato il tessuto arricchito con ammonio quaternario (MICROAIR DermaSilk® AIPreTec Srl, San Donà di Piave, Italy) rispetto ai tessuti di cotone o nei confronti di seta non trattata, in pazienti pediatriche con lieve-moderata DA⁹⁻¹³. Questi studi hanno mostrato risultati incoraggianti, con miglioramento degli score clinici e riduzione delle recidive in fase di mantenimento rispetto al tessuto di controllo.

Un trial controllato randomizzato, denominato CLOTHES, condotto su 300 bambini con dermatite moderata-grave allo scopo di valutare la efficacia clinica di indumenti di seta con antimicrobico legato rispetto alla terapia standard, utilizzando i due prodotti presenti sul mercato in Inghilterra DermaSilk® e DreamSkin TM (DreamSkin Health Ltd, Hatfield, UK), non ha rilevato, a distanza di 6 mesi, un significativo miglioramento clinico¹⁴. Si segnala tuttavia che in questo studio, a differenza di altri lavori citati, la maggior parte dei bambini presentavano un quadro clinico grave.

Di recente, uno studio ha valutato anche la persistenza di argento e ammonio quaternario nei tessuti dopo diversi cicli di lavaggio. Bisogna sottolineare che i tessuti in cui è addizionato l'argento non si comportano allo stesso modo: solo Podycare® e Binamed® mostrano una persistenza dell'argento anche dopo 150 cicli, risultati inferiori si ritrovano, invece, con altri tessuti addizionati con argento. Meno persistente ancora è l'ammonio quaternario, che non si rileva più dopo 30 cicli di lavaggio.

Pur essendoci un razionale nel possibile utilizzo di tessuti e/o indumenti che abbiano caratteristiche strutturali per contrastare l'infiammazione della DA, non vi sono attualmente dati abbastanza robusti per suggerire un loro utilizzo routinario, come sostenuto in una recente revisione della letteratura *evidence based*¹⁶. Nuovi studi controllati ci potranno fornire indicazioni più precise al riguardo.

Bibliografia

- Naylor GRS. Fabric-evoked prickle in worsted spun single jersey fabrics part 4: extension from wool to OptimTMfine Fiber. *Text Res J* 2009;80:537-547.
- Gauger A, Mempel M, Schekatz A, et al. Silver-coated textiles reduce *Staphylococcus aureus* colonization in patients with atopic eczema. *Dermatology* 2003;207:15-21.
- Gauger A, Fischer S, Mempel M, et al. Efficacy and functionality of silver-coated textiles in patients with atopic eczema. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006;20:534-541.
- Hipler UC, Elsner P, Fluhr JW. A new silver-loaded cellulosic fiber with antifungal and antibacterial properties. *Curr Probl Dermatol* 2006;33:165-178.
- Park KY, Jang WS, Yang GW, et al. A pilot study of silver-loaded cellulose fabric with incorporated seaweed for the treatment of atopic dermatitis. *Clin Exp Dermatol* 2012;37:512-515.
- Araujo CP, Gomes J, Vieira AP, et al. A proposal for the use of new silver-seaweed-cotton fibers in the treatment of atopic dermatitis. *Cutan Ocul Toxicol* 2013;32:268-274.

- Pluut OA, Bianco C, Jakasa I, et al. Percutaneous penetration of silver from a silver containing garment in healthy volunteers and patients with atopic dermatitis. *Toxicol Lett* 2015;235:116-122.
- Lopes C, Soares J, Tavaría F, et al. Chitosan coated textiles may improve atopic dermatitis severity by modulating skin staphylococcal profile: a randomized controlled trial. *PLoS One* 2015;10:e0142844.
- Ricci G, Patrizi A, Bendandi B, et al. Clinical effectiveness of a silk fabric in the treatment of atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2004;150:127-131.
- Ricci G, Patrizi A, Mandrioli P, et al. Evaluation of the antibacterial activity of a special silk textile in the treatment of atopic dermatitis. *Dermatology* 2006;213:224-227.
- Koller DY, Halmerbauer G, Bock A, et al. Action of a silk fabric treated with AEGIS in children with atopic dermatitis: a 3-month trial. *Pediatr Allergy Immunol* 2007;18:335-338.
- Stinco G, Piccirillo F, Valent F. A randomized double-blind study to investigate the clinical efficacy of adding a non-migrating antimicrobial to a special silk fabric in the treatment of atopic dermatitis. *Dermatology* 2008;217:191-195.
- Fontanini C, Berti I, Monasta L, et al. DermaSilk in long-term control of infantile atopic dermatitis: a double blind randomized controlled trial. *G Ital Dermatol Venereol* 2013;148:293-297.
- Thomas KS, Bradshaw LE, Sach TH, et al. Randomised controlled trial of silk therapeutic garments for the management of atopic eczema in children: the CLOTHES trial. *Health Technol Assess* 2017;21:1-260.
- Srouf J, Wollenberg A. Evaluation of antimicrobial textiles for atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2018;179:e19.
- Jaros J, Wilson C, Shi VY. Fabric selection in atopic dermatitis: an evidence based review. *Am J Clin Dermatol* 2020;21:467-482.

2. Terapie sistemiche

2.1 Corticosteroidi orali

I corticosteroidi orali hanno un ruolo limitato nella terapia della DA senza comorbidità. Agiscono in breve tempo sui sintomi acuti della DA riducendo l'infiammazione, anche se, nonostante il loro ampio utilizzo, sono stati effettuati pochi trial clinici randomizzati e controllati per confermare la loro reale efficacia rispetto ad altri farmaci¹². Hanno invece un ruolo limitato sul prurito e sul dolore³. Nonostante la loro efficacia, gli effetti collaterali ne limitano l'utilizzo. Quando utilizzati nel lungo termine, infatti, possono portare a soppressione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene, immunosoppressione, ipertensione, aumento ponderale, osteoporosi e, in età pediatrica, a un ritardo di crescita staturale¹⁴. Alla loro sospensione, è stata descritta frequentemente un'esacerbazione importante della sintomatologia della DA¹². Il loro utilizzo, pertanto, deve essere consigliato esclusivamente in casi eccezionali e per un periodo di tempo limitato, ad esempio in caso di riacutizzazioni importanti in pazienti con DA grave, con ancora più attenzione riguardo agli effetti collaterali per i pazienti in età pediatrica²⁵. Potrebbero essere utilizzati per un ciclo di 1-2 settimane secondo il seguente schema: metilprednisolone alla dose di 0,5 mg/kg/die per 1-2 settimane scalando il farmaco in circa un mese^{5,6}.

Bibliografia

- Drucker AM, Eyerich K, de Bruin-Weller MS, et al. Use of systemic corticosteroids for atopic dermatitis: International Eczema Council consensus statement. *Br J Dermatol* 2018;178:768-775.
- Yu SH, Drucker AM, Lebowitz M, et al. A systematic review of the safety and efficacy of systemic corticosteroids in atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2018;78:733-740.e11.
- Misery L, Belloni Fortina A, El Hachem M, et al. A position paper on the management of itch and pain in atopic dermatitis from the International Society of Atopic Dermatitis (ISAD)/Oriented Patient-Education Network in Dermatology (OPENED) task force. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2020;Oct 8 [Epub ahead of print].
- Sidbury R, Davis DM, Cohen DE, et al.; American Academy of Dermatology. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 3: management and treatment with phototherapy and systemic agents. *J Am Acad Dermatol* 2014;71:327-349.
- Wollenberg A, Christen-Zäch S, Taieb A, et al.; European Task Force on Atopic Dermatitis/EADV Eczema Task Force. 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 [Epub ahead of print].
- Chan TC, Wu NL, Wong LS. Taiwanese Dermatological Association consensus for the management of atopic dermatitis: a 2020 update. *J Formos Med Assoc* 2021;120:429-442.

2.2 Ciclosporina

La ciclosporina (CsA) è un agente immunosoppressivo orale appartenente alla famiglia degli inibitori della calcineurina, utilizzato nella prevenzione del rigetto del trapianto e per trattare molte malattie autoimmuni della cute, tra cui psoriasi e DA¹. La CsA acquisisce attività dopo legame con la ciclofilina, inibendo l'attivazione delle cellule T tramite inibizione della calcineurina, una proteina ad attività fosfatasi, cui segue l'inibizione della trascrizione dei geni che codificano per IL-2, IL-2R e per una inibizione funzionale dei linfociti T². Nei pazienti con DA, la CsA è in grado di ridurre la conta degli eosinofili, i livelli di E-selectina e di CD30 solubile e di correggere lo sbilanciamento Th1/Th2³. Il range di dosaggio è tra 2,5-5 mg/kg/die.

Sulla base di una revisione sistematica di 34 trial clinici randomizzati⁴ e di una meta-analisi e revisione di 15 trial randomizzati⁵, la CsA è attualmente raccomandata come opzione terapeutica convenzionale nel trattamento a breve termine della DA moderata/grave dell'adulto. La maggioranza dei pazienti va incontro a una significativa riduzione di attività di malattia entro 2-6 settimane dall'inizio del trattamento e la sua efficacia stimata, espressa come riduzione degli score composti di severità, è compresa tra il 53 e il 95%⁴.

Il primo trial clinico in età pediatrica di tipo aperto e con un'osservazione a breve termine, risale al 1996. Soggetti di età compresa tra 2 e 16 anni di età sono stati trattati con CsA alla dose di 5-6 mg/kg al giorno^{6,7}. Nella maggioranza dei pazienti trattati si è osservato un significativo miglioramento in tutte le misure di attività di malattia. Il trattamento era ben tollerato e non vi erano modificazioni significative nella creatinina sierica e/o nella pressione arteriosa. Dopo la sospensione del farmaco la maggioranza dei pazienti recidivava però

nel giro di alcune settimane. In seguito, la CsA è stata valutata in uno studio multicentrico prospettico, randomizzato, aperto, a gruppi paralleli con osservazione a lungo termine⁸. Bambini e adolescenti di età tra i 2 e i 16 anni affetti da DA non responsiva a CST, erano suddivisi in due gruppi di 20 pazienti ciascuno, trattati rispettivamente con CsA in modalità continuativa a lungo termine (fino a 12 mesi) o con schemi intermittenti a breve termine (cicli di 3-6 mesi). La dose iniziale e quella massima per tutti i pazienti nei due gruppi era di 5 mg/kg/die. La CsA risultava efficace con entrambi gli schemi terapeutici. Lo schema continuativo era associato a migliore efficacia ed effetti mantenuti più a lungo, ma anche i regimi terapeutici a breve termine erano in grado di indurre una remissione prolungata, con riduzione dell'esposizione cumulativa al farmaco. Pertanto veniva suggerita la possibilità di utilizzare dosaggi adattati su base individuale. La CsA è stata anche confrontata al MTX in un trial randomizzato pediatrico effettuato su 40 bambini di età compresa tra 8 e 14 anni affetti da dermatite grave resistente alla terapia topica e non cooperanti o scarsamente responsivi a fototerapia⁹. I farmaci erano somministrati a basse dosi, rispettivamente 2,5 mg/kg/die per la CsA e 7,5 mg/settimana per il MTX. Entrambi i gruppi di pazienti mostravano una riduzione dello SCORAD statisticamente sovrapponibile. Tuttavia, la CsA mostrava una maggiore rapidità di azione (2-3 settimane) ma anche di recidiva (media 14 settimane) dopo sospensione. Un altro studio randomizzato e controllato sulla efficacia e sicurezza del MTX rispetto alla ciclosporina nella DA grave nei bambini è tuttora in corso¹⁰.

Peraltro, l'uso della CsA è off-label nei bambini e negli adolescenti, dal momento che è stata approvata dall'EMA per la DA grave solo negli adulti¹¹. In ogni modo, il suo utilizzo è ampiamente accettato nei bambini con DA moderata/grave¹²: infatti, la maggior parte dei pazienti mostra una rapida risposta, da buona a eccellente, con una incidenza molto bassa di effetti collaterali gravi¹³. Un'indagine della *European Treatment of severe Atopic eczema in children Taskforce (TREAT)*¹⁴ riporta la CsA come terapia sistemica di scelta di prima linea nella DA grave dell'età pediatrica.

Il farmaco è solitamente somministrato con regimi di cura intermittenti di durata massima di 12 mesi. È suggerita una pausa di due settimane prima e nuovamente 4-6 settimane dopo una vaccinazione, sebbene non siano disponibili evidenze¹¹. Potenziali eventi avversi includono infezioni, nefrotossicità, ipertensione, tremore, ipertricosi, cefalea, iperplasia gengivale e aumentato rischio di cancro cutaneo e/o linfoma. La valutazione degli effetti collaterali dovrebbe includere l'esame fisico, la misurazione della pressione arteriosa, il regolare monitoraggio dell'emocromo completo, azotemia, creatinina, elettroliti, magnesio, acido urico, bilirubina, colesterolo, trigliceridi ed esame urine. È consigliata cautela in pazienti che assumono altri farmaci, a causa delle possibili numerose interazioni farmacologiche.

Linee guida europee suggeriscono che la CsA dovrebbe essere somministrata in pazienti con SCORAD index > 50 e/o con persistente eczema¹⁵. Una recentissima revisione sistematica ha dimostrato che la CsA e il dupilumab sono ugualmente efficaci, rispetto al placebo, nell'indurre remissione dei segni clinici di dermatite e risultano più efficaci di MTX e azatioprina nel breve termine¹⁶.

Bibliografia

- 1 Amor KT, Ryan C, Menter A. The use of cyclosporine in dermatology: part I. *J Am Acad Dermatol* 2010;63:925-946.
- 2 Amber T, Tabassum S. Cyclosporin in dermatology: a practical compendium. *Dermatol Ther* 2020;30:e13934.
- 3 Caproni M, Salvatore E, Cardinali C, et al. Soluble CD30 and cyclosporin in severe atopic dermatitis. *Int Arch Allergy Immunol* 2000;121:324-328.
- 4 Roekevisch E, Spuls PI, Kuester D, et al. Efficacy and safety of systemic treatments for moderate-to-severe atopic dermatitis: a systematic review. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:429-438.
- 5 Schmitt J, Schmitt N, Meurer M. Cyclosporin in the treatment of patients with atopic eczema – a systematic review and meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007;21:606-619.
- 6 Berth-Jones J, Finlay AY, Zaki I, et al. Cyclosporine in severe childhood atopic dermatitis: a multicenter study. *J Am Acad Dermatol* 1996;34:1016-1021.
- 7 Zaki I, Emerson R, Allen BR. Treatment of severe atopic dermatitis in childhood with cyclosporine. *Br J Dermatol* 1996;135(Suppl48):21-24.
- 8 Harper JI, Ahmed I, Barclay G, et al. Cyclosporin for severe childhood atopic dermatitis: short course versus continuous therapy. *Br J Dermatol* 2000;142:52-58.
- 9 El-Khalawany MA, Hassan H, Shaaban D, et al. Methotrexate versus cyclosporine in the treatment of severe atopic dermatitis in children: a multicenter experience from Egypt. *Eur J Pediatr* 2013;172:351-356.
- 10 Irvine AD, Jones AP, Beattie P, et al. A randomized controlled trial protocol assessing the effectiveness, safety and cost-effectiveness of methotrexate vs cyclosporin in the treatment of severe atopic eczema in children: the TREATment of severe Atopic eczema Trial (TREAT). *Br J Dermatol* 2018;179:1297-1306.
- 11 Damiani G, Calzavara-Pinton P, Stingeni L, et al. Italian guidelines for therapy of atopic dermatitis – adapted from consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis). *Dermatol Ther* 2019;32:e13121.
- 12 Lansang P, Lara-Corrales I, Bergman JN, et al. Approach to the assessment and management of pediatric patients with atopic dermatitis: a Consensus document. section IV: Consensus Statements on the assessment and management of pediatric atopic dermatitis. *J Cutan Med Surg* 2019;23(Suppl 5):32S-39.
- 13 Hernández-Martín A, Noguera-Morel L, Bernardino-Cuesta B, et al. Cyclosporine A for severe atopic dermatitis in children. efficacy and safety in a retrospective study of 63 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017;31:837-842.
- 14 Proudfoot LE, Powell AM, Ayis S, et al. The European treatment of severe atopic eczema in children taskforce (TREAT) survey. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013;32:850-878.
- 15 Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part II. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2018;32:850-878.
- 16 Drucker AM, Ellis AG, Bohdanowicz M, et al. Systemic immunomodulatory treatments for patients with atopic dermatitis: a systematic review and network meta-analysis. *JAMA Dermatol* 2020;156:1-10.

2.3 Methotrexate

Il methotrexate (MTX) è un antimetabolita che inibisce la sintesi dei folati, bloccando di conseguenza la sintesi di purine, DNA e RNA. La sua azione terapeutica è legata probabilmente all'inibizione della funzione dei linfociti T¹. Negli ultimi anni, numerosi studi hanno evidenziato l'efficacia del MTX in adulti affetti da DA in assenza di eventi avversi gravi^{2,3}. Uno studio randomizzato con MTX vs azatioprina ha mostrato effetti comparabili nella DA grave⁴. In uno studio pediatrico, randomizzato e controllato, che confronta il MTX con la ciclosporina, il MTX ha ottenuto una riduzione dello SCORAD statisticamente comparabile con il gruppo trattato con ciclosporina⁵. Uno studio retrospettivo su bambini sottoposti a trattamento con MTX per DA grave in un centro irlandese di terzo livello, ha dimostrato che il MTX è un farmaco efficace e sicuro con effetti terapeutici che si mantengono nel lungo termine⁶. Inoltre, è attualmente in corso lo studio TREAT, valutazione randomizzata e controllata su efficacia, sicurezza e rapporto costo/beneficio del MTX rispetto alla ciclosporina nel trattamento della DA grave nei bambini⁷.

In uno studio retrospettivo su 55 pazienti pediatriche, lo score clinico di gravità della DA *Investigator's Global Assessment* (IGA) è migliorato significativamente nella maggior parte dei pazienti, dimostrando che il MTX è un'opzione importante per il controllo a lungo termine della sintomatologia, con un profilo di effetti collaterali favorevole e un basso costo⁸.

In una recente revisione sistematica e metanalisi su pazienti adulti, la CsA e il dupilumab hanno mostrato però una maggiore efficacia, a breve termine, rispetto al MTX e all'azatioprina nei pazienti affetti da DA⁹.

I dati di sicurezza per il MTX sono derivati da studi su altre patologie trattate con MTX. La stomatite, la nausea e il vomito sono effetti reversibili con la riduzione della dose e/o la sospensione del trattamento. La tossicità epatica e la teratogenicità, in entrambi i sessi, sono i maggiori effetti collaterali. L'esame emocromocitometrico e gli enzimi epatici devono essere quindi monitorati durante il trattamento. Lo screening per l'epatite B e C e la radiografia del torace dovrebbero essere effettuati prima dell'inizio del trattamento. La supplementazione dell'acido folico è sempre raccomandata durante il trattamento con MTX per ridurre la tossicità ematologica e gastrointestinale.

Il farmaco sembra avere una risposta lenta (8-12 settimane), ma che si mantiene a lungo termine. La dose terapeutica consigliata nei bambini è tra i 0,2 e 0,5 mg/kg/settimana (massimo 25 mg/settimana) e la durata del trattamento è di 10-16 settimane¹⁰. Il farmaco può essere aumentato di 2,5-5 mg/settimana e diminuito di 2,5 mg/settimana, sino alla dose minima efficace¹¹. In conclusione, l'uso *off-label* del MTX può essere considerato come opzione di trattamento sistemico di seconda linea, in particolare in caso di necessità di trattamenti prolungati.

Bibliografia

- 1 Cronstein BN, Aune TM. Methotrexate and its mechanisms of action in inflammatory arthritis. *Nat Rev Rheumatol* 2020;16:145-154.

- 2 Weathrhead SC, Wahie S, Reynolds NY. An open label, dose-ranging study of methotrexate for moderate-to-severe adult atopic eczema. *Br J Dermatol* 2007;156:346-351.
- 3 Sidbury R, Davis DM, Cohen DE, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 3. Management and treatment with phototherapy and systemic agents. *J Am Acad Dermatol* 2014;71:327.
- 4 Schram ME, Roekevisch E, Leeflang MM, et al. A randomized trial of methotrexate versus azathioprine for severe atopic eczema. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:353-359.
- 5 El-Khalawany MA, Hassan H, Shaaban D, et al. Methotrexate versus cyclosporine in the treatment of severe atopic dermatitis in children: a multicenter experience from Egypt. *Eur J Pediatr* 2013;172:351-356.
- 6 Dvorakova V, O'Regan GM, Irvine AD. Methotrexate for Severe childhood atopic dermatitis: clinical experience in a tertiary center. *Pediatr Dermatol* 2017;34:528-534.
- 7 Irvine AD, Jones AP, Beattie P, et al. A randomized controlled trial protocol assessing the effectiveness, safety and cost-effectiveness of methotrexate vs ciclosporin in the treatment of severe atopic eczema in children: the TREATment of severe Atopic eczema Trial (TREAT). *Br J Dermatol* 2018;179:1297-1306.
- 8 Anderson K, Putterman E, Rogers RS, et al. Treatment of severe pediatric atopic dermatitis with methotrexate: a retrospective review. *Pediatr Dermatol* 2019;36:298-302.
- 9 Drucker AM, Ellis AG, Bohdanowicz M, et al. Systemic immunomodulatory treatments for patients with atopic dermatitis: a systematic review and network meta-analysis. *JAMA Dermatol* 2020;156:1-10.
- 10 Wollenberg A, Christen-Zäch S, Taieb A, et al.; European Task Force on Atopic Dermatitis/EADV Eczema Task Force. 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. <https://doi.org/10.1111/jdv.16892>
- 11 Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part II. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2018;32:850-878.

2.4 Azatioprina

L'azatioprina è un analogo della purina che svolge un'attività immunosoppressiva, inibendo la sintesi del DNA e agendo preferenzialmente sulle cellule in veloce replicazione, come linfociti T e B durante le fasi infiammatorie¹⁻⁴.

L'azatioprina può essere considerata una terapia di seconda scelta della DA moderata-grave degli adulti, quando la ciclosporina non abbia mostrato efficacia, abbia dato effetti collaterali e/o sia controindicata^{1,2}. L'azatioprina ha infatti un'efficacia inferiore rispetto alla ciclosporina ma paragonabile a quella del MTX. Il dosaggio raccomandato è di 2-3 mg/kg/die e richiede generalmente almeno 1-2 mesi per manifestare gli effetti benefici^{1,2}. Una bassa attività della tiopurina-metiltransferasi è stata associata con una aumentata mielotossicità, ma i pazienti a rischio possono essere identificati in precedenza testando appunto l'attività di questo enzima. Se il test non è disponibile, si può iniziare con una dose bassa e monitorare gli esami ematochimici (emocromo, funzionalità epatica e renale) dopo 7-15 giorni e aumentare successivamente la dose in modo graduale. È consigliabile con-

tinuare a monitorare regolarmente gli esami ematochimici durante tutta la terapia con azatioprina¹. In considerazione della sua lentezza d'azione, l'azatioprina può essere impiegata inizialmente in associazione a corticosteroidi. Tra gli effetti collaterali più comuni sono riportati sintomi gastrointestinali, mialgie, febbre, reazioni cutanee, cefalea, linfopenia e neutropenia.

In conclusione, l'azatioprina è un farmaco raramente utilizzato nel trattamento della DA degli adulti e ancor meno nel trattamento in età pediatrica e in ogni caso da considerare *off label*¹⁻⁴.

Bibliografia

- 1 Chavez-Alvarez S, Herz-Ruelas M, Villarreal-Martinez A. Azathioprine: its uses in dermatology. *An Bras Dermatol* 2020;95:731-736.
- 2 Roekevisch E, Spuls PI, Kuester D, et al. Efficacy and safety of systemic treatments for moderate to-severe atopic dermatitis: a systematic review. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:429-438.
- 3 Murphy LA, Atherton DJ. Azathioprine as a treatment for severe atopic eczema in children with a partial thiopurine methyl transferase (TPMT) deficiency. *Pediatr Dermatol* 2003;20:531-534.
- 4 Caufield M, Tom WL. Oral azathioprine for recalcitrant pediatric atopic dermatitis: clinical response and thiopurine monitoring. *J Am Acad Dermatol* 2013;68:29-35.

2.5 Micofenolato mofetile

Il micofenolato mofetile è un farmaco solo eccezionalmente utilizzato nel trattamento della DA. Si tratta di un farmaco immunosoppressore che agisce inibendo l'enzima inosina monofosfato deidrogenasi, bloccando la sintesi delle purine e riducendo la proliferazione dei linfociti T¹⁻⁴. Inizialmente, può essere prescritto a un dosaggio di 10-40 mg/Kg/die, aumentando il dosaggio di 500 mg ogni 2-4 settimane fino a raggiungere la dose efficace di 20-50 mg/Kg/die¹⁻⁴. Il micofenolato mofetile sembra offrire un buon profilo di efficacia e di sicurezza nel trattamento di pazienti adulti affetti da DA grave e gli effetti avversi più comuni sono rappresentati dai disturbi gastrointestinali (nausea, diarrea e dolore addominale)¹⁻⁴. Può essere teratogeno in entrambi i sessi.

Il micofenolato mofetile viene proposto come trattamento di terza scelta nei pazienti con DA grave in cui la ciclosporina non abbia dimostrato efficacia, abbia dato effetti collaterali e/o sia controindicata¹⁻⁴.

Bibliografia

- 1 Chong JH, Koh MJA. Non-topical management of recalcitrant paediatric atopic dermatitis. *Arch Dis Child* 2017;102:681-686.
- 2 Waxweiler WT, Agans R, Morrell DS. Systemic treatment of pediatric atopic dermatitis with azathioprine and mycophenolate mofetil. *Pediatr Dermatol* 2011;28:689-694.
- 3 Heller M, Shin HT, Orlow SJ, et al. Mycophenolatemofetil for severe childhood atopic dermatitis: experience in 14 patients. *Br J Dermatol* 2007;157:127-132.
- 4 Neuber K, Schwartz I, Itschert G, et al. Treatment of atopic eczema with oral mycophenolate mofetil. *Br J Dermatol* 2000;143:385-391.

3. Altre terapie sistemiche convenzionali

3.1 Antistaminici

Gli antistaminici per via orale sono da sempre contemplati negli schemi terapeutici e nelle linee guida per il trattamento della DA, seppure la loro effettiva utilità sia molto dibattuta¹⁻³. Il prurito è la caratteristica più comune della DA e anche quella che condiziona maggiormente la qualità di vita dei pazienti. Il grattamento secondario che ne deriva, perpetua l'infiammazione cutanea attraverso il rilascio di TSLP e di altri mediatori, alimentando in questo modo il ciclo "prurito-grattamento"^{4,5}. Attraverso un meccanismo competitivo sui recettori H1, gli antistaminici orali agiscono bloccando gli effetti prodotti dall'istamina (vasodilatazione, prurito). Nella maggior parte delle linee guida viene riconosciuto quindi un possibile ruolo degli antistaminici anti-H1 di prima generazione nel trattamento, per brevi periodi, sui disturbi del sonno associati al prurito della DA, grazie al loro effetto sedativo^{4,6-8}. Alcuni Autori riconoscono invece un razionale nell'impiego degli antistaminici orali unicamente nei pazienti con DA e oculorinite allergica associata^{4,9,10}.

Da segnalare che l'EMA già nel 2015, ha emesso alcuni avvisi sulla sicurezza degli anti H1 di prima generazione sotto i 2 anni, in particolare per l'idrossizina, a causa dei possibili effetti indesiderati sull'attività elettrica del cuore (rischio basso ma definito di prolungamento dell'intervallo QT e di torsione di punta)¹¹.

Nel 2018, una revisione Cochrane ha preso in esame 25 studi clinici, di cui 8 condotti su una popolazione pediatrica, per analizzare l'efficacia della terapia con antistaminici anti-H1 orali di nuova generazione, come terapia aggiuntiva rispetto alla terapia topica nella DA¹². Pur ammettendo che le evidenze scientifiche a riguardo fossero qualitativamente limitate, dalla revisione non è emersa una consistente efficacia della terapia "add-on"; in particolare per cetirizina e loratadina non è emersa efficacia clinica rispetto al placebo, pur confermandone la sicurezza d'uso¹².

I più comuni effetti collaterali della terapia antistaminica sono rappresentati da una eccessiva e indesiderata sedazione (anche per gli antistaminici non sedativi), sintomi anti-colinergici (secchezza delle fauci, visione offuscata, tachicardia)⁴. Inoltre, poiché gli antistaminici di I generazione con proprietà sedative possono influenzare lo stato di veglia diurno, è richiesta particolare attenzione nel dosaggio e nello schema di somministrazione, specie nei bambini in età scolare per le possibili interferenze negative sulla performance scolastica, e negli adolescenti che hanno acquisito capacità di guida¹³⁻¹⁵.

Si ricorda in ultimo, che l'utilizzo topico degli antistaminici non è raccomandato sia per il rischio di assorbimento e tossicità sistemica (difendramina)¹⁶, sia per la possibilità di favorire l'insorgenza di allergia da contatto^{17,18}.

Bibliografia

¹ SIGN. Management of atopic eczema in primary care. March 2011 (<http://www.sign.ac.uk/pdf/sign125.pdf>).

- ² Maiello N, Longo G, Baviera G, et al. Le linee guida NICE commentate e interattive. *RIAP* 2011;25:2-27.
- ³ Silverberg NB, Durán-McKinster C. Special considerations for therapy of pediatric atopic dermatitis. *Dermatol Clin* 2017;35:351-363.
- ⁴ Sidbury R, Davis DM, Cohen DE, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 3. Management and treatment with phototherapy and systemic agents. *J Am Acad Dermatol* 2014;71:327-349.
- ⁵ Lyons JJ, Milner JD, Stone KD. Atopic dermatitis in children: clinical features, pathophysiology, and treatment. *Immunol Allergy Clin North Am* 2015;35:161-183.
- ⁶ He A, Feldman SR, Fleischer AB Jr. An assessment of the use of antihistamines in the management of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2018;79:92-96.
- ⁷ Nowicki RJ, Trzeciak M, Kaczmarski M, et al. Atopic dermatitis. Interdisciplinary diagnostic and therapeutic recommendations of the Polish Dermatological Society, Polish Society of Allergology, Polish Pediatric Society and Polish Society of Family Medicine. Part II. Systemic treatment and new therapeutic methods. *Postepy Dermatol Alergol* 2020;37:129-134.
- ⁸ Wollenberg A, Oranje A, Deleuran M, et al. ETFAD/EADV Eczema task force 2015 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adult and paediatric patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016;30:729-747.
- ⁹ Proudfoot LE, Powell AM, Ayis S, et al. The European treatment of severe atopic eczema in children taskforce (TREAT) survey. *Br J Dermatol* 2013;169:901-909.
- ¹⁰ Van Zuuren EJ, Apfelbacher CJ, Fedorowicz Z, et al. No high level evidence to support the use of oral H1 antihistamines as monotherapy for eczema: a summary of a Cochrane Systematic review. *System Rev* 2014;3:25.
- ¹¹ www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/IT_Hydroxyzine_start_of_referral.pdf
- ¹² Mattered U, Böhmer MM, Weisshaar E, et al. Oral H1 antihistamines as 'add-on' therapy to topical treatment for eczema. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;1:CD012167.
- ¹³ Kay GG. The effects of antihistamines on cognition and performance. *J All Clin Immunol* 2000;105:S622-627.
- ¹⁴ Yu SH, Attarian H, Zee P, et al. Burden of sleep and fatigue in US adults with atopic dermatitis. *Dermatitis* 2016;27:50-58.
- ¹⁵ Schad CA, Skoner DP. Antihistamines in the pediatric population: achieving optimal outcomes when treating seasonal allergic rhinitis and chronic urticaria. *Allergy Asthma Proc* 2008;29:7-13.
- ¹⁶ Food and Drug Administration HaHS. Labeling of diphenhydramine-containing drug products for over-the-counter human use. Final rule. *Fed Regist* 2002;2:72555-72559.
- ¹⁷ Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part II. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2018;32:850-878.
- ¹⁸ Eichenfield LF, Tom WL, Berger TG, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 2. Management and treatment of atopic dermatitis with topical therapies. *J Am Acad Dermatol* 2014;71:116-132.

3.2 Probiotici

Il possibile impiego dei probiotici nella prevenzione e/o nel trattamento della DA è stato recentemente oggetto di numerosissimi studi. È noto come i pazienti con DA abbiano uno sbilanciamento nella composizione della flora batterica intestinale, con riduzione dei *Bifidobacterium* e aumento di *Staphylococcus*, rispetto ai controlli sani¹. Gli studi riconoscono inoltre in questi pazienti una associazione tra eccessiva proliferazione di batteri patogeni (ad es. *Escherichia coli* e *Clostridium difficile*) e diminuzione di batteri "buoni", aumento della permeabilità intestinale e perdita della tolleranza immunologica, attraverso la riduzione dell'attività dei linfociti T regolatori^{2,3}.

Queste osservazioni sostengono l'ipotesi che una specifica composizione del microbiota intestinale possa esercitare un effetto protettivo per lo sbilanciamento del sistema immunitario in senso Th2 e stimolare le cellule regolatorie dendritiche e linfociti Treg, favorendo così una risposta immuno-regolatrice^{4,5}. In accordo alla definizione della *World Health Organization* (WHO) del 2001, i probiotici sono microrganismi vivi che, somministrati in quantità adeguata, apportano un beneficio alla salute dell'ospite⁶.

Negli ultimi decenni sono stati pubblicati numerosissimi studi clinici che hanno preso in esame la possibile efficacia del trattamento con probiotici nei pazienti con DA, spesso con risultati contrastanti^{4,7}. Nel 2018, è stata condotta un'ampia revisione Cochrane della letteratura di 39 studi randomizzati controllati, includendo un totale di 2599 partecipanti affetti da DA⁸. I probiotici utilizzati sono stati batteri delle specie *Lactobacillus* o *Bifidobacterium*, assunti da soli o in combinazione con altri probiotici, con o senza supplementazione con prebiotici. Nei lavori esaminati sono state utilizzate dosi e concentrazioni diverse e la durata della terapia attiva variava da 6 settimane a 3 mesi. È emersa perciò una estrema eterogeneità di risultati. Globalmente, dal confronto tra pazienti trattati con probiotici rispetto a quelli non trattati, è emersa scarsa o nulla efficacia della terapia sui sintomi cutanei, come riportato dal paziente e/o dai genitori, e sulla gravità del quadro cutaneo, documentata dagli sperimentatori. Inoltre, non è stata evidenziata neppure nessuna evidenza di beneficio in termini di qualità della vita. Pertanto, gli Autori concludono che, stando alle evidenze attualmente disponibili, l'utilizzo dei probiotici per il trattamento della DA non è attualmente un approccio *evidence-based*⁸. Sono necessari ulteriori studi per chiarire e definire quali siano realmente i ceppi batterici più efficaci, le dosi, lo schema e la durata della terapia.

Negli ultimi anni infine, la dimostrazione che alcuni ceppi di probiotici possano esercitare in vitro un'attività antinfiammatoria, antimicrobica e di barriera ha portato a ipotizzare anche un possibile impiego topico sia dei probiotici sia dei loro derivati (ad es. lisati batterici) nel trattamento della DA⁹⁻¹¹. È stato segnalato un buon risultato clinico con una formula topica contenente lisato del batterio Gram negativo *Vitreoscilla filiformis*, cresciuto in acqua termale (LRP-TSW)¹² e ancora più recentemente, mediante utilizzo di un emolliente contenente LRP-TSW e *Vitreoscilla filiformis* in uno studio pilota su pazienti affetti da DA, con il riscontro di una forte riduzione di *S. aureus* e normalizzazione della flora microbica nella cute dei pazienti valutati¹³. Il *Lac-*

tobacillus reuteri è un altro ceppo, particolarmente studiato, che al momento ha dimostrato un buon profilo di tollerabilità e sicurezza e potrebbe rivelarsi perciò una ulteriore terapia topica promettente¹⁴.

Bibliografia

- 1 Watanabe S, Narisawa Y, Arase S, et al. Differences in fecal microflora between patients with atopic dermatitis and healthy control subjects. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:587-591.
- 2 Penders J, Thijs C, van den Brandt PA, et al. Gut microbiota composition and development of atopic manifestations in infancy: the KOALA Birth Cohort Study. *Gut* 2007;56:661-667.
- 3 Rook GA, Brunet LR. Microbes, immunoregulation, and the gut. *Gut* 2005;54:317-320.
- 4 Kim J, Kim BE, Leung DYM. Pathophysiology of atopic dermatitis: clinical implications. *Allergy Asthma Proc* 2019;40:84-92.
- 5 Kwon HK, Lee CG, So JS, et al. Generation of regulatory dendritic cells and CD4+Foxp3+ T cells by probiotics administration suppresses immune disorders. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010;107:2159-2164.
- 6 Report of a Joint FAO/WHO expert consultation on evaluation of health and nutritional properties of probiotics in food including powder milk with live lactic acid bacteria in Food and Agriculture Organization of the United Nations, World Health Organization, ottobre 2001.
- 7 Akelma AZ, Bitten AA. Probiotics and infantile atopic eczema. *Pediatr Health Med Therap* 2015;6:147-151.
- 8 Makrgeorgou A, Leonardi-Bee J, Bath-Hextall FJ, et al. Cochrane Skin Group. *Cochrane Database Syst Rev* 2018(11):CD006135.
- 9 Kim J-Y, Park B-K, Park H-J, et al. Atopic dermatitis-mitigating effects of new *Lactobacillus* strain, *Lactobacillus sakei* probio 65 isolated from Kimchi. *J Appl Microbiol* 2013;115:517-526.
- 10 Park SB, Im M, Lee Y, et al. Effect of emollients containing vegetable-derived *Lactobacillus* in the treatment of atopic dermatitis symptoms: split-body clinical trial. *Ann Dermatol* 2014;26:150-155.
- 11 Baldwin H, Aguh C, Andriessen A, et al. Atopic dermatitis and the role of skin microbiome in choosing prevention, treatment and maintenance options. *J Drugs Dermatol* 2020;19:935-940.
- 12 Gueniche A, Knaudt B, Schuck E, et al. Effect of non pathogenic gram negative bacterium *Vitreoscilla filiformis* lysate on atopic dermatitis: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical study. *Br J Dermatol* 2008;159:1357-1363.
- 13 Seitè S, Zelenkova H, Martin R. Clinical efficacy of emollient in atopic dermatitis patients-relationship with the skin microbiota modification. *Clin Cosmet Invest Dermatol* 2017;10:25-35.
- 14 Butler É, Lundqvist C, Axelsson J. *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 as a novel topical cosmetic ingredient: a proof of concept clinical study in adults with atopic dermatitis. *Microorganisms* 2020;8:1026.

3.3 Fototerapia

La definizione di fototerapia deriva dal greco "terapia con luce" e si riferisce a una tecnica terapeutica basata sull'effetto benefico delle onde di luce in diverse condizioni patologiche. La tecnica può essere effettuata con diverse modalità: UVA + psoraleni per os (PUVA), UVA + psoraleni topici (bath-PUVA), UVA-1 o UVA lunghi, UVB e UVB banda

stretta. La fototerapia trova indicazione anche nel trattamento della DA, dove rappresenta una terapia di seconda scelta per le forme moderate e/o recidivanti non responsive a CST e/o inibitori topici della calcineurina¹. Tale trattamento, utilizzato sia negli adulti sia nei bambini (in genere sopra i 12 anni), induce un miglioramento delle lesioni cutanee, del prurito e del sonno (Forza di raccomandazione B e livello II di evidenza)¹⁻⁵.

Nella DA si possono utilizzare: la fotochemioterapia PUVA, UVA (315-400 nm) e metossipsoralene per os, l'UVA1 e la fototerapia con UVB a banda stretta (nb-UVB).

La PUVA terapia, però, è raramente impiegata, a causa degli importanti effetti collaterali quali cataratta, nausea, cefalea, prurito, iperpigmentazione cutanea e, a lungo termine, anche aumentato rischio carcinogenetico^{1,6}.

Gli UVA1 (340-400 nm) risultano efficaci nella fase acuta della DA; l'azione dell'UVA-1 è, infatti, mediata dall'apoptosi linfocitaria T, dalla minore espressione di citochine proinfiammatorie, tra cui IL-5, IL-13, IL-31, e dalla riduzione delle cellule dendritiche. Alle dosi alte (130 J/cm²), che producono eccessivo calore e intensa sudorazione, attualmente si preferiscono le dosi medie (65 J/cm²). L'uso della cosiddetta "luce fredda UVA1", con lampade che filtrano i raggi infrarossi, ha mostrato infatti una migliore tolleranza rispetto ai tradizionali UVA-1 o UVA/UVB.

Lo schema terapeutico prevede 3-5 sedute alla settimana per 3-8 settimane con dose massima di 80 J/cm². La durata della singola seduta può variare da 10 a 60 minuti.

Sebbene efficace, la terapia con UVA1 è ancora poco utilizzata sia perché disponibile solo in pochi centri, sia perché gli effetti collaterali sul lungo termine, quali foto-danneggiamento e rischio carcinogenetico, ne limitano fortemente l'impiego. Pertanto, attualmente la fototerapia è consigliata solo per la DA dell'adulto e il suo utilizzo in età pediatrica è raro¹.

La fototerapia con nb-UVB o UVBTL01 si basa sull'utilizzo di lampade che emettono UVB con lunghezza d'onda compresa fra 311 e 313 nm. Il trattamento ha una buona attività antinfiammatoria, riduce la colonizzazione dello *Stafilococco aureo*, favorisce il miglioramento della funzione di barriera e l'ispessimento del tessuto corneo, con conseguente aumento della resistenza agli irritanti primari. A causa della limitata penetrazione però la fototerapia con UVBTL01 viene utilizzata solo nella DA in fase cronica². La dose iniziale si calcola dalla dose minima eritematogena o in base al fototipo secondo Fitzpatrick. Il numero di sedute settimanali è variabile così come la durata del trattamento: può essere utilizzata in cicli brevi sino alla remissione o in cicli più lunghi come terapia di mantenimento. In generale, si effettuano 6-12 settimane di trattamento con 2-3 sedute settimanali di esposizione con riduzione successiva a 1-2 sedute/settimana. Quando le lesioni cutanee vanno incontro a remissione è possibile effettuare una terapia di mantenimento con un numero ridotto di sedute settimanali. Un miglioramento del 50% dello SCORAD con 3 sedute alla settimana per 12 settimane è stato riportato e il risultato può persistere sino a 6 mesi oltre il termine del trattamento².

In età pediatrica, la fototerapia con nb-UVB viene considerata la mi-

gliore opzione terapeutica per efficacia, buona tollerabilità, basso rischio e disponibilità. Talora all'interno della cabina le lampade possono causare un eccessivo calore e aumentare la sudorazione con possibile flare-up della DA. I regimi nb-UVB con aria condizionata migliorano la tollerabilità e si sono dimostrati più efficaci. Gli effetti collaterali acuti più comuni sono eritema, scottature, xerosi.

Gli UVBTL01 possono essere impiegati in monoterapia o in combinazione con emollienti e CST. Per il possibile rischio carcinogenetico si consiglia di evitare la terapia di combinazione con inibitori topici della calcineurina. Negli adulti inoltre, la fototerapia con nb-UVB è stata associata al trattamento con farmaci biologici e questa terapia combinata ha permesso di ottenere risposte migliori e più rapide rispetto alla monoterapia.

La sicurezza del trattamento con nb-UVB sul lungo termine è stata ben documentata da studi sulla psoriasi, tuttavia in età pediatrica vengono consigliati cicli brevi^{6,7}.

I principali limiti della fototerapia sono la disponibilità solo ospedaliera e la scarsa risposta di alcune sedi, quali il cuoio capelluto, le pieghe e le palpebre che devono essere coperte con occhiali di protezione. In età pediatrica devono essere sempre considerati la compliance del bambino e della sua famiglia.

Nella decisione terapeutica non devono essere infatti sottovalutati fattori specifici dell'età, quali la paura dei dispositivi e le preoccupazioni dei caregiver, pertanto è necessario essere prudenti e non impiegare la fototerapia in età prepubere. I soggetti con pelle chiara, di fototipo I e II, richiedono un'attenzione ulteriore in quanto tendono a scottarsi facilmente^{6,7}. Si sottolinea, come la Task Force europea sulla DA non raccomanda l'uso della fototerapia nei bambini di età inferiore ai 12 anni a causa dei potenziali effetti collaterali a lungo termine, sebbene non sia controindicata nei più piccoli e in casi adeguatamente selezionati¹.

La fototerapia domiciliare è poco utilizzata nella DA e i dati a disposizione si riferiscono al trattamento della psoriasi. Cameron et al.⁸ però riportano le osservazioni di un periodo osservazionale di 13 anni, relativo a un servizio domiciliare nel Regno Unito con nb-UVB e concludono che la fototerapia domiciliare è altrettanto efficace di quella ospedaliera⁸. La fototerapia domiciliare necessita però di pazienti motivati, aderenti alle istruzioni, e della supervisione di un esperto (dermatologo). La fototerapia domiciliare può essere considerata un'opzione per i pazienti in cui la fototerapia non può essere utilizzata in contesti convenzionali⁹.

Bibliografia

- 1 Wollenberg A, Christen-Zäch S, Taieb A, et al.; European Task Force on Atopic Dermatitis/EADV Eczema Task Force. 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;34:2717-2744. <https://doi.org/10.1111/jdv.16892>
- 2 Darrigade AS. Traitements topiques et photothérapie dans la dermatite atopique: topical treatments and phototherapy in atopic dermatitis. *Ann Dermatol Venereol* 2019;146:12S85-12S95.
- 3 Meduri NB, Vandergriff T, Rasmussen H, et al. Phototherapy in the

- management of atopic dermatitis: a systematic review. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2007;23:106-112.
- 4 Ortiz-Salvador JM, Pérez-Ferriols A. Phototherapy in atopic dermatitis. *Adv Exp Med Biol* 2017;996:279-286.
 - 5 Rodenbeck DL, Silverberg JI, Silverberg NB. Phototherapy for atopic dermatitis. *Clin Dermatol* 2016;34:607-613.
 - 6 Holme SA, Anstey AV. Phototherapy and PUVA photochemotherapy in children. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2004;20:69-75.
 - 7 Damiani G, Calzavara-Pinton P, Stingeni L, et al.; "SkinAllergy" Group of SIDeMaST; "ADOI" (Associazione Dermatologi Ospedalieri Italiani); "SIDAPA" (Società Italiana di Dermatologia Allergologica, Professionale e Ambientale). Italian guidelines for therapy of atopic dermatitis-Adapted from consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis). *Dermatol Ther* 2019;32:e13121.
 - 8 Cameron H, Yule S, Dawe RS, et al. Review of an established UK home phototherapy service 1998-2011: improving access to a cost-effective treatment for chronic skin disease. *Public Health* 2014;128:317-324.
 - 9 Koek MB, Buskens E, Steegmans PH et al. UVB phototherapy in an outpatient setting or at home: a pragmatic randomised single-blind trial designed to settle the discussion. *The PLUTO study. BMC Med Res Methodol* 2006;6:39.

3.4 Farmaci biologici

3.4.1 Dupilumab

Lo studio e la conoscenza dei meccanismi patogenetici che sostengono la DA sta guidando la ricerca farmacologica alla realizzazione di farmaci sempre più mirati. Il meccanismo infiammatorio fundamenta-

le presente nella DA, come pure in altre malattie allergiche quali rinite e asma, vede, come è noto, il ruolo centrale della risposta allergica di tipo 2^{1,2}. Le lesioni eczematose presentano un pattern infiammatorio particolarmente complesso e vario ma caratterizzato in modo dominante proprio dall'espressione di Th2 CD4+ e di cellule linfoidi innate di tipo 2 (ILC2) (1,2). 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 chemochine correlata all'attivazione timica (TARC), TSLP e IL-33. 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 filaggrina, loricrina e involucrina, molecole di adesione, peptidi antimicrobici (beta-difensine e catelicina LL-37) e ceramidi, contribuendo così ad amplificare il difetto di barriera con conseguente ulteriore danno di barriera³. Inoltre, determinano la produzione di IgE dalle cellule B, produzione che si ipotizza contribuire al progredire dell'eventuale marcia allergica⁴. IL-4, IL-13, TSLP e IL-33 sono 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*)^{5,6}, ma non ci sono reali evidenze che gli antistaminici siano efficaci nel migliorare i sintomi della dermatite, compreso il prurito⁷. La scoperta della presenza del recettore IL-4Rα per la IL-4 sui neuroni afferenti e il controllo del prurito stesso attraverso l'inibizione

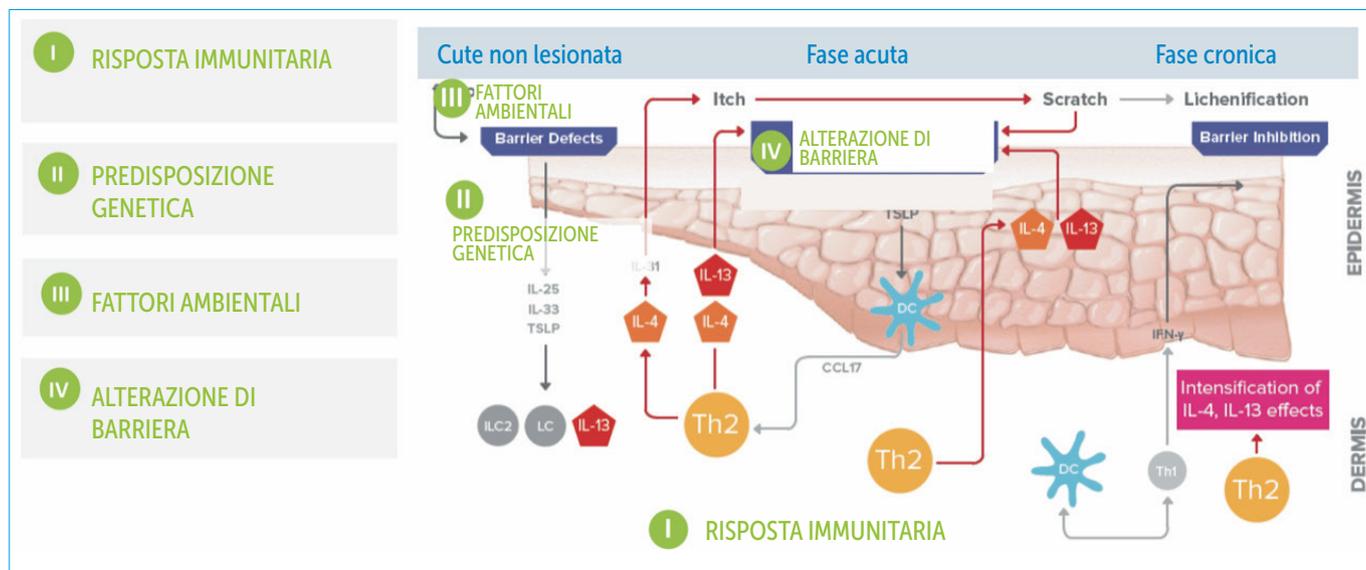


FIGURA 1. IL-4 e IL-13: citochine chiave nell'infiammazione di tipo 2 della DA. La sovraespressione sostenuta delle citochine IL-4 e IL-13 porta a un'amplificazione dell'infiammazione di tipo 2, causando disregolazione immune nella cute, sia lesionata sia non, contribuendo al potenziamento del prurito 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.).

del recettore IL-4R α e di JAK, ha rinforzato ulteriormente la rilevanza clinica dell'interazione immune Th2 e delle vie neuronali del prurito⁸. 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 filaggrina e loricrina, già segnalate nei difetti di barriera⁸ (Fig. 1).

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 (IL4R), che condividono IL-4R α . Il recettore di tipo I, IL-4R, composto dall'eterodimero IL-4R α /gc, 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^{8,9}.

I primi studi sull'utilizzo clinico del dupilumab nella DA sono stati eseguiti negli adulti. Risultati promettenti sono stati ottenuti già in studi registrativi di fase III, randomizzati, in doppio cieco^{10,11} che hanno valutato 2119 pazienti di età pari o superiore a 18 anni, con DA moderata-grave non adeguatamente controllata da terapie topiche (SOLO 1: 671 pazienti, SOLO 2: 708 pazienti e CHRONOS 740 pazienti). La gravità della DA è stata valutata con il punteggio dello score IGA (*Investigator's Global Assessment* ≥ 3 su una scala a 5 punti), con il punteggio dello score EASI (*Eczema Area and Severity Index* ≥ 16) e da un coinvolgimento minimo della superficie corporea BSA (*Body Surface Area*) $\geq 10\%$. Sulla base dei risultati osservati in questi studi, il dupilumab è stato approvato dalla FDA nel marzo 2017 e dall'EMA nel settembre 2017 per il trattamento di pazienti adulti affetti da DA moderata-grave candidati a terapia sistemica (Tab. VII). In seguito, nell'agosto 2018, è stato approvato dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) e rimborsato per il trattamento della DA grave in pazienti adulti con EASI ≥ 24 , per i quali il trattamento con ciclosporina è controindicato, inefficace o non tollerato.

Nel 2020 è stato pubblicato uno studio di Fase 3 in 251 adolescenti (12-17 anni di età con DA moderata-grave, non adeguatamente con-

trollata dalle terapie topiche, punteggi IGA ≥ 3 , EASI ≥ 16 , prurito NRS ≥ 4 ; coinvolgimento BSA $\geq 10\%$) che ha dimostrato anche in questa fascia di età l'efficacia e la sicurezza della monoterapia con dupilumab¹². Il periodo di trattamento è stato di 16 settimane. Sono stati considerati tre gruppi: un primo gruppo (85 pazienti) ha ricevuto placebo e un secondo (82 pazienti) ha ricevuto dupilumab sottocute ogni 2 settimane secondo peso, ovvero 200 mg se il peso al basale era < 60 kg [dose di carico 400 mg (43 pazienti)] e 300 mg se peso basale ≥ 60 kg [dose di carico 600 mg (39 pazienti)]. Infine, l'ultimo gruppo (84 pazienti) ha ricevuto dupilumab 300 mg ogni 4 settimane (dose di carico 600 mg)¹². I CST, i TCI e il crisaborolo potevano essere utilizzati come terapia di salvataggio. Il dupilumab ha mostrato un'efficacia rapida e statisticamente significativa nel ridurre segni e sintomi della DA, incluso il prurito e ha migliorato significativamente la qualità di vita persino nei pazienti i quali avevano ottenuto solo una remissione incompleta delle lesioni. In particolare, alla 16° settimana il miglioramento medio dell'EASI rispetto al basale è stato di circa il 66% rispetto al 24% ottenuto dal placebo. Inoltre, il 42% dei pazienti in trattamento con dupilumab ha ottenuto un miglioramento $\geq 75\%$ del punteggio EASI (EASI-75), rispetto all'8% del gruppo placebo. Infine, il 24% dei pazienti in trattamento con dupilumab ha ottenuto una remissione completa o quasi completa rispetto al 2% del placebo, come misurato da un punteggio IGA di 0 o 1. La terapia di salvataggio è stata necessaria principalmente nei pazienti trattati con placebo. I principali effetti collaterali riscontrati negli adolescenti sono risultati sovrapponibili a quelli degli adulti: congiuntivite sia allergica che infettiva che cheratocongiuntivite (10,8 e 9,8% rispettivamente nei trattati ogni 4 o 2 settimane) contro il 4,7% del placebo e reazioni in sito di iniezione (6 e 8,5%) contro il 3,5% del placebo. Viceversa le infezioni cutanee, osservate nel 20% dei pazienti in placebo sono state riscontrate solo nel 13,3 e 11% dei pazienti trattati¹². In conclusione, i dati di efficacia e sicurezza di dupilumab negli adolescenti sono risultati coerenti con quelli osservati negli adulti (Tab. VIII), tanto che il dupilumab è stato approvato l'11 marzo 2019 dalla FDA e il 6 agosto 2019 dall'EMA per il trattamento di adolescenti con DA moderata-grave non adeguatamente controllata con terapie topiche o quando tali terapie non siano

TABELLA VII. 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).

TABELLA VIII. 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 dai 6 ai 17 anni

consigliabili. Molto recentemente anche l'AIFA ha accettato e pubblicato in Gazzetta Ufficiale l'uso del dupilumab come farmaco innovativo per gli adolescenti senza che ci sia stato un impiego preliminare di ciclosporina o con prurito > 7 (Tab. VII). Si ricorda che sono innovativi i farmaci ai quali siano stati riconosciuti un bisogno terapeutico e un valore terapeutico aggiunto, entrambi di livello "Massimo" o "Importante" e una qualità delle prove "Alta". Un farmaco innovativo è pagato direttamente dal Ministero, senza peso economico sulle aziende sanitarie per 36 mesi dalla pubblicazione in Gazzetta Ufficiale.

Il "Redefine Atopic Dermatitis in Adolescent: an italian report" (RADAR)¹³ è stato un progetto di consenso italiano condotto su adolescenti con DA. I risultati di questo progetto hanno confermato gli alti livelli di efficacia e tollerabilità di dupilumab in questi pazienti, sottolineando il ruolo di questo farmaco come agente sistemico di prima linea nel trattamento della DA moderata-grave.

Ancora più recentemente, nei bambini di età compresa tra 6 e 11 anni con DA diagnosticata da oltre 1 anno prima dello screening, è stato effettuato uno studio di fase 3 (LIBERTY AD PEDS) randomizzato in doppio cieco, controllato verso placebo, della durata di 16 settimane (14). I criteri di inclusione erano: punteggio IGA = 4, punteggio EASI \geq 21, BSA > 15%, scala NRS (*numerical rating scale*) del prurito \geq 4, peso > 15 kg e risposta inadeguata ai farmaci topici per la DA entro 6 mesi dal basale. In totale, sono stati randomizzati 367 pazienti, trattati con: 1) dupilumab ogni due settimane (100 mg per peso 15-30 kg e 200 mg per peso > 30 kg); 2) placebo; 3) dupilumab ogni quattro settimane (300 mg indipendentemente dal peso). In tutti i gruppi è stato consentito l'uso concomitante di CST di media potenza una volta al giorno. L'*endpoint* primario era il raggiungimento di IGA 0-1 alla settimana 16 e l'*endpoint* co-primario, nei paesi di riferimento dell'UE, l'EASI-75. Gli *endpoints* secondari erano le variazioni percentuali di EASI e della scala NRS del prurito dal basale alla settimana 16. Entrambi i gruppi di pazienti trattati con dupilumab + CST hanno mostrato un miglioramento statisticamente significativo di segni, sintomi e di qualità di vita rispetto ai pazienti trattati con placebo + CST. In particolare, alla settimana 16, i risultati hanno mostrato una clearance totale o quasi

totale delle lesioni cutanee (IGA 0 o 1) nel 33% e nel 30% dei pazienti rispettivamente trattati con dupilumab ogni quattro settimane (300 mg) e ogni due settimane (100 mg o 200 mg), contro l'11% dei pazienti trattati con placebo ($p < 0,0001$ e $p = 0,0004$, rispettivamente). Il 70% dei pazienti trattati con dupilumab ogni quattro settimane e il 67% dei pazienti trattati con dupilumab ogni due settimane hanno raggiunto un EASI-75, contro solo il 27% dei pazienti trattati con placebo ($p < 0,0001$ in entrambi i casi). Inoltre, il farmaco ha mostrato un significativo sollievo dal prurito e ha migliorato gli stati di ansia e/o depressione riportati sia dai pazienti sia dai loro genitori, riducendo la compromissione della qualità della vita. In conclusione, dupilumab + CST si è dimostrato efficace e ben tollerato nei bambini tra 6 e 11 anni con DA. I principali effetti collaterali riscontrati nello studio sono stati: congiuntivite sia allergica che infettiva che cheratocongiuntivite atopica (6,7 e 14,8% rispettivamente nei trattati ogni 4 o 2 settimane dei casi contro il 4,2% del placebo), cheratite (osservata in un solo paziente del gruppo dupilumab ogni due settimane 100 mg o 200 mg) e reazioni in sito di iniezione (10 e 10,7% gruppo dupilumab contro il 5,8% del placebo). Viceversa le infezioni cutanee, osservate nel 13,3% dei pazienti in placebo, sono state riscontrate solo nel 5,8 e 8,2% dei pazienti trattati¹⁴.

Il 26 maggio 2020 la FDA ha approvato dupilumab per il trattamento di pazienti di età pari o superiore a 6 anni con DA da moderata a grave la cui malattia non sia adeguatamente controllata con terapie topiche o quando tali terapie non siano consigliabili. Dupilumab può essere utilizzato con o senza CST. Anche l'EMA ha approvato l'utilizzo del dupilumab a partire dai 6 anni nel 30 novembre 2020 mentre l'AIFA non ha ancora dato approvazione per questa fascia di età (Tab. VII).

La Tabella IX riporta la posologia raccomandata del dupilumab per il trattamento della DA in età pediatrica¹⁵.

L'efficacia terapeutica viene valutata dopo 16 settimane di trattamento, che deve essere interrotto in caso di mancato miglioramento. Il dupilumab è stato generalmente ben tollerato: i principali effetti avversi osservati in maniera significativamente superiore rispetto al placebo, sono reazioni al sito di iniezione (infiammazione ed edema) e congiuntivite, sebbene solitamente di gravità da lieve a moderata^{10,11}. Dupilumab è commercializzato come siringhe preimpilate da 200 e 300 mg che vengono somministrate per via sottocutanea sulla coscia o sull'addome, a distanza almeno di 5 cm dall'ombelico. Se l'iniezione è praticata da un'altra persona, è possibile eseguirla anche nella parte superiore del braccio. I vaccini vivi e vivi attenuati non devono essere somministrati in concomitanza con dupilumab poiché la sicurezza e l'efficacia clinica non sono state stabilite. Sono state valutate le risposte immunitarie al vaccino antidifterite-tetano-pertosse acellulare (DTPA) e al vaccino polisaccaride meningococcico. Si raccomanda che i pazienti ripetano le immunizzazioni con vaccini vivi e vivi attenuati, in conformità alle vigenti linee guida sulle immunizzazioni, prima del trattamento con dupilumab¹⁵.

Bibliografia

- 1 Langan SM, Irvine AD, Weidinger S. Atopic dermatitis. *Lancet* 2020;396:345-360.

TABELLA IX. Dose di dupilumab raccomandata per il trattamento della DA in età pediatrica.

Adolescenti di età compresa tra 12 e 17 anni		
Peso corporeo del paziente	Dose iniziale	Dosi successive
Meno di 60 kg	400 mg (due iniezioni da 200 mg)	200 mg ogni 2 settimane
60 kg o più	600 mg (due iniezioni da 300 mg)	300 mg ogni 2 settimane
Bambini di età compresa tra 6 e 11 anni		
Peso corporeo del paziente	Dose iniziale	Dosi successive
Da 15 a meno di 60 kg	300 mg (una iniezione da 300 mg) il giorno 1, seguita da 300 mg il giorno 15	300 mg ogni 4 settimane*, iniziando 4 settimane dopo la dose del giorno 15
60 kg o più	600 mg (due iniezioni da 300 mg)	300 mg ogni 2 settimane

* La dose può essere aumentata a 200 mg ogni 2 settimane in pazienti con peso corporeo da 15 kg a meno di 60 kg in base alla valutazione del medico.

- Wollenberg A, Christen-Zach S, Taieb A, et al. 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. <https://doi.org/10.1111/jdv.16892> [Epub ahead of print]
- 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.
- 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.
- Bautista DM, Wilson SR, Hoon MA. Why we scratch an itch: the molecules, cells and circuits of itch. *Nat Neurosci* 2014;17:175-182.
- 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;133:448-460.
- Matterne 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>
- Harb H, Chatila TA. Mechanisms of dupilumab. *Clin Exp Allergy* 2020;50:5-14.
- Rohner MH, Thormann K, Cazzaniga S. Dupilumab reduces inflammation and restores the skin barrier in patients with atopic dermatitis. *Allergy* 2020;Nov 19. <https://doi.org/10.1111/all.14664> [Epub ahead of print]
- Thomson J, Wernham AGH, Williams HC. Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab and concomitant topical corticosteroids (LIBERTY AD CHRONOS): a critical appraisal. *Br J Dermatol* 2018;178:897-902.
- Thaçi D, Simpson E, Deleuran M, et al. Efficacy and safety of dupilumab monotherapy in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis: a pooled analysis of two phase 3 randomized trials (LIBERTY AD SOLO 1 and LIBERTY AD SOLO 2). *J Dermatol Sci* 2019;94:266-275.
- Simpson E, Paller AS, Siegfried EC. Efficacy and safety of dupilumab in adolescents with uncontrolled moderate to severe atopic dermatitis: a phase 3 randomized clinical trial. *JAMA Dermatol* 2020;156:44-56.
- Calzavara-Pinton P, Belloni Fortina A, Bonamonte D, et al. 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 [Epub ahead of print].
- Paller A, Elaine C, Siegfried EC, et al. Efficacy and safety of dupilumab with concomitant topical corticosteroids in children 6 to 11 years old with severe atopic dermatitis: a randomized, double-blinded, placebo-controlled phase 3 trial. *J Am Acad Dermatol* 2020;83:1282-1293.
- Agache I, Akdis C, Akdis M, et al. EAACI Biologicals Guidelines – dupilumab for children and adults with moderate-to-severe atopic dermatitis. *Allergy* 2020;00:1-20.

3.4.2 Nuovi farmaci in fase di studio

Le recenti e sempre più dettagliate conoscenze dei meccanismi alla base della DA, hanno contribuito fortemente allo sviluppo di terapie sistemiche, con elevati profili di efficacia e sicurezza, rivolte verso specifici target molecolari coinvolti nei percorsi patogenetici della DA. Oltre al dupilumab, trattato nel paragrafo precedente, si stanno sviluppando altre promettenti terapie biologiche con anticorpi monoclonali rivolti verso diversi altri specifici target molecolari quali IL-31, IL-13, IL-22, JAK e altre citochine. (1) Per il momento nessuno dei farmaci che descriveremo ha una prescrivibilità per la DA in età pediatrica.

Inibitori dell'IL-31

L'IL-31 gioca un ruolo chiave nella fisiopatologia nella DA. Nemolizumab è un anticorpo monoclonale selettivo per il recettore α dell'IL-31 (IL-31R α) che agisce inibendo il segnale di questa specifica interleuchina ¹.

In recenti studi di fase 2b, nemolizumab somministrato per il trattamento della DA moderata-grave in pazienti adulti al dosaggio di 30

mg ogni 4 settimane, ha dimostrato un significativo miglioramento clinico della patologia, espresso mediante una significativa riduzione sia della percentuale del punteggio clinico EASI sia del punteggio VAS vs placebo². Gli effetti collaterali più comuni riportati sono stati: esacerbazione della dermatite, nasofaringiti, infezioni del tratto respiratorio e aumento dei livelli di creatinina.

Inibitori dell'IL-13

Lebrikizumab e tralokinumab sono anticorpi monoclonali che agiscono inibendo selettivamente l'IL-13.

Lebrikizumab è un anticorpo monoclonale che inibisce l'attività dell'IL-13, legandosi al recettore $\alpha 1$ dell'IL-13 (IL-13R $\alpha 1$)³. In uno studio di fase 2, lebrikizumab somministrato in pazienti con DA moderata-grave al dosaggio di 250 mg ogni 2 settimane, ha dimostrato buoni risultati di efficacia, portando a una significativa riduzione sia della severità clinica della patologia (espressa mediante punteggio EASI e IGA) che dell'intensità del prurito (espresso mediante punteggio NRS) vs placebo⁴. Lebrikizumab ha dimostrato un buon profilo di sicurezza e gli effetti collaterali più comuni erano correlati a reazioni cutanee in sede di iniezione.

Tralokinumab è un anticorpo monoclonale IgG4 che agisce inibendo selettivamente l'attività dell'IL-13, legandosi sia al recettore $\alpha 1$ che al recettore $\alpha 2$ dell'IL-13¹.

Tralokinumab, somministrato in pazienti con DA moderata-grave al dosaggio di 300 mg ogni 2 settimane, ha dimostrato risultati significativi di efficacia, portando a una significativa riduzione sia della severità clinica della patologia (espressa mediante punteggio EASI e IGA) che dell'intensità del prurito (espresso mediante punteggio NRS) vs placebo⁵. Tra i suoi effetti collaterali più comuni sono segnalate infezioni del tratto respiratorio, cefalea e reazioni cutanee in sede di iniezione.

Inibitori del TSLP

Tezepelumab è un anticorpo monoclonale che agisce inibendo selettivamente la TSLP. Ha dimostrato buoni risultati di efficacia, seppure non statisticamente significativi (espressi come riduzione del 50% del punteggio EASI rispetto al basale), nel trattamento della DA moderata-grave in soggetti adulti, al dosaggio di 280 mg ogni 2 settimane vs placebo⁶.

Inibitori dell'OX40

GBR 830 è un anticorpo monoclonale che agisce inibendo il recettore OX40 nella via Th2. Ha dimostrato buoni risultati di efficacia nel trattamento della DA moderata-grave con due somministrazioni ev di 10 mg/kg ogni 4 settimane, inducendo una significativa riduzione nello spessore dell'epidermide, una riduzione dell'espressione di specifici mRNA-biomarker e un miglioramento clinico espresso dalla percentuale di riduzione del punteggio EASI vs placebo⁷.

Inibitori dell'IL-22

Fezakinumab è un anticorpo monoclonale che inibisce selettivamente l'attività dell'IL-22, una citochina che sembra giocare un ruolo chiave nella disfunzione della barriera e nell'iper-proliferazione epidermica¹. In uno studio di fase 2, fezakinumab ha dimostrato buoni risultati di ef-

ficacia, espressi mediante riduzione significativa dell'indice SCORAD nel trattamento di pazienti affetti da DA moderata-grave, stratificati in base ai livelli di IL-22 presenti a livello cutaneo⁸. Fezakinumab ha dimostrato anche un buon profilo di sicurezza e l'effetto avverso più comune è rappresentato da infezioni del tratto respiratorio superiore.

JAK inibitori

La classe dei farmaci JAK inibitori è una classe di farmaci che agiscono inibendo l'attività di uno o più elementi della famiglia degli enzimi JAK (JAK1, JAK2, JAK3), interferendo così con la via di segnalazione JAK/STAT. Questa via di segnalazione rappresenta, come è noto, uno dei principali meccanismi di segnale molecolare per l'attività di numerose citochine e fattori di crescita e dei loro recettori coinvolti nei processi infiammatori e di replicazione cellulare¹. La classe di farmaci JAK-inibitori rappresenta perciò una promettente classe di agenti farmacologici che hanno come target diversi meccanismi che coinvolgono l'attività di numerose citochine pro-infiammatorie¹. Diversi JAK-inibitori per via orale quali baricitinib, abrocitinib e upadacitinib sono attualmente oggetto di studio per il trattamento dei pazienti affetti da DA. La classe dei JAK-inibitori di prima generazione (come baricitinib) ha come target più di un enzima JAK, invece i JAK-inibitori di seconda o più nuova generazione (come upadacitinib e abrocitinib) hanno come target specifici enzimi JAK⁹. In studi condotti su animali, alcune molecole appartenenti alla classe dei JAK-inibitori (come baricitinib e upadacitinib) hanno dimostrato di indurre una riduzione della fertilità e di avere effetti teratogeni sul feto^{10,11}.

Si segnala che per upadacitinib e abrocitinib, nell'uso per artrite reumatoide, è stata emessa un "black box warning", per la possibile insorgenza di trombosi venose profonde perché potenzialmente cancerogeni.

Baricitinib

Baricitinib, selettivo per gli enzimi JAK1 e JAK2, rappresenta il primo JAK-inibitore di prima generazione somministrato per via orale⁹. Uno studio di fase 3 ha dimostrato l'elevato profilo di efficacia di baricitinib nel trattamento della DA moderata-grave in soggetti adulti, con una significativa riduzione dell'*endpoint* primario di efficacia (IGA 0/1) nei pazienti in cui il farmaco veniva somministrato al dosaggio di 4 e 2 mg vs placebo¹².

In studi condotti su animali, un dosaggio di baricitinib superiore di 20 volte rispetto a quello raccomandato per il trattamento della DA, ha dimostrato di indurre una riduzione della fertilità ed effetti teratogeni sui feti^{10,11}. La raccomandazione attuale è quindi quella di evitare l'uso di baricitinib durante la gravidanza e di interrompere la terapia con baricitinib almeno 1 mese prima del concepimento^{10,11}.

Upadacitinib

Upadacitinib è un JAK-inibitore di seconda generazione, selettivo per l'enzima JAK1. Upadacitinib è stato sviluppato proprio con l'obiettivo di migliorare il profilo di sicurezza, minimizzando gli effetti legati all'inibizione di JAK2 e JAK3¹³. È stato ipotizzato che una più alta specificità per l'inibizione di JAK1 può indurre una riduzione della tossicità

dose-correlata del farmaco, non comportando una significativa riduzione della sua efficacia¹³.

Uno studio di fase 2b ha dimostrato l'efficacia di upadacitinib nel trattamento di pazienti affetti da DA moderata-grave, riportando un significativo miglioramento clinico della patologia definito da una percentuale significativa di riduzione del punteggio EASI nei pazienti in trattamento con il farmaco vs placebo¹⁴.

In studi condotti su animali, upadacitinib ha dimostrato in alcuni casi di indurre effetti teratogeni, inducendo malformazioni fetali e riducendo il peso corporeo del feto¹⁵.

I pochi dati attualmente disponibili non sono sufficienti per valutare il rischio correlato alla somministrazione del farmaco in donne in gravidanza¹¹.

È necessario avvisare le donne in gravidanza che l'esposizione a questo farmaco può indurre malformazioni nel feto e nelle donne in età fertile è raccomandata una contraccezione efficace durante il trattamento con upadacitinib e per le 4 settimane successive all'ultima dose del farmaco¹⁵⁻¹⁷.

Abrocitinib

Abrocitinib è un altro farmaco appartenente alla classe dei JAK-inibitori di seconda generazione ed è specifico per l'enzima JAK1 come l'upadacitinib.

Uno studio di fase 2b ha valutato il profilo di efficacia e sicurezza di abrocitinib per il trattamento di pazienti adulti affetti da DA moderata-grave, riportando un significativo miglioramento clinico della patologia espresso come riduzione del punteggio EASI e come raggiungimento di un punteggio IGA pari a 0/1 nei pazienti in terapia con abrocitinib al dosaggio di 200 mg vs placebo¹⁸.

Bibliografia

- Katoh N. Emerging treatments for atopic dermatitis. *J Dermatol* 2020;Jul 16. <https://doi.org/10.1111/1346-8138.15504> [Epub ahead of print].
- Silverberg JI, Pinter A, Pulka G, et al. Phase 2B randomized study of nemolizumab in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis and severe pruritus. *J Allergy Clin Immunol* 2020;145:173-182.
- Puar N, Chovatiya R, Paller AS. New treatments in atopic dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2020;17:S1081-S1206.
- Guttman-Yassky E, Blauvelt A, Eichenfield LF, et al. Efficacy and safety of lebrikizumab, a high-affinity interleukin 13 inhibitor, in adults with moderate to severe atopic dermatitis: a Phase 2b randomized clinical trial. *JAMA Dermatol* 2020;156:411-420.
- Simpson E, Blauvelt A, Guttman-Yassky E, et al. Efficacy and safety of tralokinumab monotherapy in adult patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: results from two 52-week Phase 3 trials (ECZTRA 1 and ECZTRA 2). Presented at the American Academy of Dermatology Virtual Meeting Experience (AAD VMX) June 12, 2020.
- Simpson EL, Parnes JR, She D, et al. Tezepelumab, an anti-thymic stromal lymphopoietin monoclonal antibody, in the treatment of moderate to severe atopic dermatitis: a randomized Phase 2a clinical trial. *J Am Acad Dermatol* 2019;80:1013-1021.
- Guttman-Yassky E, Pavel AB, Zhou L, et al. GBR 830, an anti-OX40, improves

skin gene signatures and clinical scores in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2019;144:482-493.e7.

- Guttman-Yassky E, Brunner PM, Neumann AU, et al. Efficacy and safety of fezakinumab (an IL-22 monoclonal antibody) in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis inadequately controlled by conventional treatments: a randomized, double blind, Phase 2^a trial. *J Am Acad Dermatol* 2018;78:872-881.e6.
- Solimani F, Meier K, Ghoreschi K. Emerging topical and systemic JAK inhibitors in dermatology. *Front Immunol* 2019;10:2847.
- Olumiant (Baricitinib). EU summary of product characteristics: olumiant. Netherlands: Eli Lilly Nederland B.V. 2018.
- Fridman JS, Scherle PA, Collins R, et al. Selective inhibition of JAK1 and JAK2 is efficacious in rodent models of arthritis: preclinical characterization of INCB028050. *J Immunol* 2010;184:5298-5307.
- Simpson E, Lacour JP, Spelman L, et al. Baricitinib in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis and inadequate response to topical corticosteroids: results from two randomized monotherapy phase III trials. *Br J Dermatol* 2020. <https://doi.org/10.1111/bjd.> [Epub ahead of print]
- iBiggioggero M, Becciolini A, Crotti C, et al. Upadacitinib and filgotinib: the role of JAK1 selective inhibition in the treatment of rheumatoid arthritis. *Drugs Context* 2019;8.
- Guttman-Yassky E, Thaci D, Pangan AL, et al. Upadacitinib in adults with moderate to severe atopic dermatitis: 16-week results from a randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2020;145:877-884.
- EU summary of product characteristics: RINVOQ (www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/211675s000lbl.pdf).
- Napolitano M, Fabbrocini G, Cinelli E, et al. Profile of baricitinib and its potential in the treatment of moderate to severe atopic dermatitis: a short review on the emerging clinical evidence. *J Asthma Allergy* 2020;13:89-94.
- Napolitano M, Ruggiero A, Fontanella G, et al. New emergent therapies for atopic dermatitis: a review of safety profile with respect to female fertility, pregnancy, and breastfeeding. *Dermatol Ther* 2020;Oct 30:e14475.
- Gooderham MJ, Forman SB, Bissonnette R, et al. Efficacy and safety of oral janus kinase 1 inhibitor abrocitinib for patients with atopic dermatitis: a phase 2 randomized clinical trial. *JAMA Dermatol* 2019;155:1371-1379.

3.5 Immunoterapia allergene specifica

La DA si manifesta nella maggior parte dei casi nei primi 5 anni di vita, spesso in individui con storia personale e/o familiare di atopia^{1,2}. La patogenesi è complessa e, a oggi, non completamente chiarita, secondaria a una combinazione di fattori genetici e ambientali responsabili dell'alterazione della funzione strutturale di barriera e al deficit dell'immunità innata e adattiva della cute. Una buona percentuale dei pazienti con DA può presentare un aumento sierico delle IgE totali e, per quanto riguarda gli aeroallergeni, essere sensibilizzati principalmente agli acari della polvere domestica (HDM)³.

Alla luce della multifattorialità dei meccanismi patogenetici, esistono numerosi approcci nella gestione terapeutica della DA, basati principalmente su trattamenti sintomatici mirati al ripristino dello strato corneo e al controllo dell'infiammazione. Grazie all'avvento della medicina di precisione e della migliore determinazione dei processi immunologici e molecolari, è possibile prendere in considerazione, in presenza di DA non controllata e refrattaria ai trattamenti convenzio-

nali, l'utilizzo di agenti immunomodulatori in grado di modificarne la storia naturale. In letteratura l'efficacia dell'immunoterapia allergene specifica (ITS) è ormai ben documentata sia nell'allergia al veleno di imenotteri, sia nella rinite allergica con o senza asma, mentre il suo ruolo nella DA è tutt'ora oggetto di dibattito ³.

Alcuni trial clinici hanno valutato negli adulti e in età pediatrica l'efficacia clinica nella DA dell'ITS, per via sottocutanea (SCIT) e sublinguale (SLIT). Questi studi, condotti su popolazioni di piccole dimensioni, hanno mostrato risultati contraddittori riguardo alla reale efficacia ⁴⁻⁷. Più recentemente, Liu et al. ⁸ hanno valutato 239 pazienti, trattati con HDM SLIT per 36 settimane dimostrando un miglioramento clinico nei soggetti con DA moderata-grave. Dagli anni '90 l'introduzione della SLIT ha rappresentato un significativo passo in avanti, soprattutto per la popolazione pediatrica. Galli et al. ⁹ hanno condotto il primo studio controllato su 60 bambini con DA, tuttavia dopo 3 anni di HDM SLIT, non venivano rilevati benefici significativi nei pazienti inclusi nello studio, sebbene il profilo di sicurezza fosse sempre adeguato. Nel 2007 Pajno et al. ¹⁰ hanno trattato in doppio cieco 56 pazienti tra i 5 e i 16 anni per 18 mesi, ottenendo invece risultati significativi nei pazienti con DA lieve-moderata. Studi successivi hanno confermato la sicurezza e l'efficacia della SLIT, sebbene condotti su popolazioni selezionate non standardizzate e con differenti schemi di somministrazione dell'immunoterapia. Negli ultimi anni diverse revisioni sistematiche e studi di meta-analisi su entrambe le vie di somministrazione, SCIT e SLIT, sono giunte a conclusioni controverse e non è stato possibile formulare alcuna raccomandazione ufficiale ⁶.

Nel 2017, secondo le più recenti linee guida dell'*American Academy of Dermatology* ¹, i dati disponibili non permettevano di supportare l'utilizzo dell'ITS nella DA. Si sottolinea però, come nell'anno successivo 2018, una Joint Task Force dell'*European Academy of Dermatology* ² ha suggerito, invece, la possibilità di prendere in considerazione l'ITS in pazienti selezionati con DA moderata-grave, sensibilizzati agli acari della polvere, con esacerbazione clinica dopo l'esposizione all'allergene causale.

Una considerazione a parte merita la sensibilizzazione agli epiteli di animali (cane e gatto), associata a una elevata probabilità di sviluppare ulteriori sensibilizzazioni e patologie allergiche respiratorie nel tempo ¹¹. A oggi però, è presente in letteratura un solo studio, recente, riguardante una popolazione di 19 soggetti adulti nei quali è documentato un marcato miglioramento della sintomatologia cutanea, la riduzione delle IgE specifiche e l'incremento delle IgG4 dopo 2-5 anni di terapia con ITS ¹². L'ITS in pazienti allergici agli epiteli di cani e gatti, potrebbe costituire una valida opzione di trattamento nei pazienti con DA grave, associata ad altre comorbidità allergiche, qualora non fosse possibile evitare la completa esposizione all'allergene.

In conclusione, l'ITS nei soggetti affetti da dermatite non dovrebbe essere utilizzata come terapia di primo impiego, ma può essere considerata in una selezionata categoria di pazienti, nelle forme associate ad allergia agli acari, per migliorare la sintomatologia cutanea, per ridurre la progressione di patologie respiratorie concomitanti e per prevenire nuove sensibilizzazioni. La durata della terapia con ITS, in analogia al trattamento delle altre patologie respiratorie IgE mediate,

rappresenta un tema fondamentale anche per i pazienti con DA. In futuro, la scoperta di biomarcatori specifici in grado di prevedere l'efficacia clinica dell'ITS nei differenti pazienti, potrà rappresentare un elemento decisivo per un'adeguata selezione dei soggetti da trattare.

Bibliografia

- 1 Eichenfield LF, Ahluwalia J, Waldman A, et al. Current guidelines for the evaluation and management of atopic dermatitis: a comparison of the Joint Task Force Practice Parameter and American Academy of Dermatology guidelines. *J Allergy Clin Immunol* 2017;139:S49-57.
- 2 Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2018;32:657-682.
- 3 Rizk P, Rodenas M, De Benedetto A. Allergen immunotherapy and atopic dermatitis: the good, the bad, and the unknown. *Curr Allergy Asthma Rep* 2019;19:57.
- 4 Pajno GB, Bernardini R, Peroni D, et al. Clinical practice recommendations for allergen specific immunotherapy in children. The Italian Consensus report. *Ital J Pediatrics* 2017;43:13.
- 5 Muraro A, Roberts G, Halken S, et al. Eaci guidelines on allergen immunotherapy: executive statement. *Allergy* 2018;73:739-743.
- 6 Ridolo E, Martignago I, Riario-Sforza GG, et al. Allergen immunotherapy in atopic dermatitis. *Expert Rev Clin Immunol* 2018;4:61-68.
- 7 Tam HH, Calderon MA, Manikam L, et al. Specific allergen immunotherapy for the treatment of atopic eczema: a Cochrane systematic review. *Allergy* 2016;71:1345-1356.
- 8 Lui L, Chen J, Xu J, et al. Sublingual immunotherapy of atopic dermatitis in mite-sensitized patients: a multi-centre, randomized, double blind, placebo controlled study. *Artif Cells Nanomed Biotechnol* 2019;47:35540-35547.
- 9 Galli E, Chini L, Nardi S, et al. Use of oral hyposensitization therapy to *Dermatophagoides pteronyssinus* in children with atopic dermatitis. *Allergol Immunopathol (Madr)* 1994;22:18-22.
- 10 Pajno GB, Caminiti L, Vita D, et al. Sublingual immunotherapy in mite-sensitized children with atopic dermatitis: a randomized, double blind, placebo controlled study. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:164-170.
- 11 Dávila I, Domínguez-Ortega J, Navarro-Pulido A, et al. Consensus document on dog and cat allergy. *Allergy* 2018;73:1206-1222.
- 12 Chu H, Park KH, Kim SM, et al. Allergen-specific immunotherapy for patients with atopic dermatitis sensitized to animal dander. *Immun Inflamm Dis* 2020;8:165-169.

3.6 Educazione terapeutica

La complessa gestione delle manifestazioni cutanee tipiche, ma variabili durante la crescita, e del prurito, spesso incontrollabile, nella DA del bambino (specie quella del lattante a esordio precoce), richiederebbe per la famiglia che lo cura un supporto multidisciplinare che può essere riassunto nei seguenti tre livelli: 1) bio-farmacologico; 2) educativo, pedagogico e istruttivo; 3) psicologico/psicoterapeutico. Negli ultimi anni, infatti, la ricerca scientifica e clinica sulla cura della DA ha trasformato il modello biomedico, tecnico e "paternalistico" in quello bio-psico-sociale ed educativo. L'educazione terapeutica,

come definita dall'OMS, consiglia anche un piano personalizzato da costruire in collaborazione con il paziente e la sua famiglia.

Le ricadute dell'ansia sulla qualità della vita del paziente e della sua famiglia per la complessa gestione terapeutica delle lesioni cutanee e del prurito e per il carico emotivo ed economico delle cure, possono infatti influenzare la compliance al trattamento. Un modello ideale di gestione integrata dovrebbe prevedere l'intervento coordinato, possibilmente collegiale, di un team multidisciplinare composto dal medico specialista (Pediatra, Allergologo, Dermatologo), lo Psicologo/Psicoterapeuta e altri professionisti, come l'Infermiere, ed essere orientato al miglioramento non solo della malattia, ma anche della qualità della vita dei bambini e delle loro famiglie¹.

Come per tutte le malattie croniche, anche per la DA la componente educativa riveste quindi un ruolo fondamentale all'interno del piano terapeutico². Il ruolo dell'educazione è importante per qualsiasi grado di gravità della patologia cutanea, dato che l'impatto sulla qualità della vita può essere importante anche per forme non gravi^{3,4}. Poiché il vissuto dei pazienti e dei familiari è molto variabile, qualsiasi intervento educativo deve essere preceduto da un ascolto non frettoloso del loro punto di vista, convinzioni, difficoltà, aspettative e prospettive future.

L'educazione terapeutica mette quindi al centro del processo educativo il paziente e i suoi caregiver e, in un modello ideale, mette in campo un intervento integrato e multidisciplinare. Tuttavia, in molte realtà assistenziali, questa integrazione di figure professionali si configura come un modello utopico ma, quando un approccio di squadra non sia fattibile, questo modello può ancora essere utilizzato come guida per lo specialista, anche se in forma semplificata (1). Rimane il fatto che in ogni realtà deve essere ricercata una sinergia almeno tra Pediatra di libera scelta e Specialista che riconosca come fondamentali nell'approccio terapeutico:

- l'informazione sulla malattia e le comorbidità;
- il coinvolgimento ragionato del paziente e di chi lo assiste nelle scelte terapeutiche;
- il training sul riconoscimento dei sintomi di "riaccensione" della malattia;
- il training sul modo di applicare e/o assumere la terapia e i trattamenti non farmacologici (bagni, terapia locale, bendaggi);
- la verifica dell'apprendimento;
- la disponibilità di materiale informativo ed esplicativo (in cartaceo o in forma digitale);
- il controllo a breve termine per valutare quanto delle informazioni e degli insegnamenti è stato trattenuto e quali nuovi quesiti questi insegnamenti hanno sollecitato;
- la disponibilità di un contatto (e-mail, telefono);
- il controllo a lungo termine per valutare i risultati terapeutici e discutere eventuali nuove opzioni;
- la disponibilità a un confronto con l'ambiente scolastico e/o sportivo.

Va ricordato, infine, come l'approccio educativo debba essere modulato specialmente nei confronti di pazienti e di famiglie con particolari bisogni (povertà, disagio sociale, difficoltà linguistiche).

I contributi più recenti sulla gestione della DA e sull'importanza della

terapia educativa, riportati nella Linee Guida europee del 2018⁵, sottolineano che è la scarsa aderenza alle terapie il fattore più importante che limita gli esiti del trattamento⁶. Questa ultima può avere diverse cause, fra cui lo stress⁷ e le influenze psicologiche e psicomotriche intrafamiliari, fattori ben noti in grado di influenzare direttamente il decorso clinico della DA con gravi esacerbazioni delle lesioni cutanee eczematose⁸. Per questo, le Linee Guida⁵ riprendono la revisione Cochrane⁹, che ha analizzato dieci studi clinici controllati randomizzati di interventi psicologici o educativi, oltre alla terapia convenzionale, per la DA nei bambini, riportando come in ben tre dei quattro studi educazionali sono stati identificati miglioramenti significativi nella gravità della malattia nei gruppi di intervento, così come è segnalato un miglioramento della qualità della vita negli altri studi considerati. Le Linee Guida europee concludono che "l'educazione del paziente sembra essere efficace nel migliorare la qualità della vita e nel ridurre la gravità percepita della malattia della pelle".

Per la tipologia dei programmi educazionali inoltre, viene riportata una graduazione, come "riepilogo delle prove":

- programmi educativi multidisciplinari di formazione di gruppo strutturati legati all'età hanno i benefici maggiori basati sull'evidenza (scuola della dermatite) (1a);
- workshop sulla DA portano a un miglioramento dei punteggi di gravità, a una maggiore aderenza nella gestione dell'eczema, a un migliore controllo del prurito e a un ulteriore beneficio psicologico (2a, 2b);
- programmi gestiti dall'infermiere si traducono in un uso più efficace delle terapie topiche (3b);
- programmi condotti da infermieri determinano un miglioramento dei punteggi di gravità (2a);
- alcune prove suggeriscono che un modello online di accesso diretto all'assistenza dermatologica di follow-up, è equivalente alla classica visita di controllo per i pazienti con DA (2a);
- non ci sono prove di cambiamento nei punteggi di gravità ottenute con programmi educativi autogestiti.

Così le *European Guidelines for Treatment of Atopic Eczema* 2018 concludono che i programmi di educazione terapeutica per la DA nei bambini e negli adulti sono raccomandati in aggiunta alla terapia convenzionale con evidenza (1a, A).

Il tema è stato ripreso nella *Position Paper* del 2020¹⁰, che raccomanda ancora la partecipazione a un programma di educazione terapeutica per la DA a tutti i pazienti con forma moderata e grave, sottolineando nuovamente come la scarsa aderenza al trattamento prescritto sia la condizione più frequente che porta al fallimento terapeutico¹¹. C'è quindi una significativa e urgente necessità per i medici, per ottenere il controllo della malattia e in particolare del prurito, di verificare che i loro pazienti siano istruiti e fiduciosi nell'uso dei farmaci prescritti. Il programma educativo, in gruppo o individuale, dovrebbe essere iniziato il prima possibile, prendere in considerazione sia gli aspetti fisici ed emotivi del paziente sia l'impatto personale e familiare e riuscire a far comprendere meglio la malattia stessa, fornendo una guida pratica per la gestione domiciliare¹². Per migliorare la qualità della vita viene sottolineata anche l'utilità della conoscenza delle tecniche di

BOX riassuntivo

La complessità dell'assistenza per la DA può essere riassunta nei seguenti tre livelli:

- 1) bio-farmacologico;
- 2) educativo, pedagogico e istruttivo;
- 3) psicologico/psicoterapeutico.
 - L'educazione terapeutica ci permette di fornire non solo informazioni tecniche sulla malattia e i trattamenti necessari, ma anche piani di trattamento personalizzati e sviluppati in collaborazione con il paziente e la sua famiglia, finalizzati ad acquisire le competenze necessarie per gestire la malattia cronica;
 - Il modello di intervento richiede se possibile un approccio multidisciplinare con un team composto dal medico specialista (pediatra, allergologo, dermatologo), psicologo/psicoterapeuta e altri professionisti inclusi infermieri, orientati a migliorare non solo la malattia ma anche la qualità della vita dei bambini e delle loro famiglie.

distrazione, specie affrontando il tema centrale del controllo del prurito, di forte impatto nei pazienti e sull'intero contesto familiare¹³. La scelta delle tecniche di distrazione, più conosciute per la gestione del dolore, dipende da diversi fattori: età, personalità, simpatie e antipatie individuali, motivazione ed emozioni delle figure di riferimento.

Bibliografia

- 1 Galli E, Neri I, Ricci G, et al. Consensus conference on Clinical management on pediatric atopic dermatitis. *It J Pediatrics* 2016;42:26. <https://doi.org/10.1186/s13052-016-0229-8>
- 2 Ministero della Salute-Direzione Generale della Programmazione Sanitaria "Piano Nazionale della Cronicità", febbraio 2016.
- 3 Olsson M, Bajpai R, Yew YW, et al. Association between health-related quality of life and health related costs among children with atopic dermatitis and their caregivers: a cross-sectional study. *Pediatr Dermatol* 2020;37:284-293.
- 4 Maksimovic N, Zaric M, Reljic V, et al. Factors associated with improvement of quality of life among parents of children with atopic dermatitis: 1-year prospective cohort study. *Eur Acad Dermatol Venereol* 2020;34:325-332.
- 5 Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part II. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2018;32:850-878.
- 6 Bass AM, Anderson KL, Feldman SR. Interventions to increase treatment adherence in pediatric atopic dermatitis: a systematic review. *J Clin Med* 2015;4:231-242.
- 7 Peters EM, Michenko A, Kupfer J, et al. Mental stress in atopic dermatitis—neuronal plasticity and the cholinergic system are affected in atopic dermatitis and in response to acute experimental mental stress in a randomized controlled pilot study. *PLoS One* 2014;9:e113552.
- 8 Dalgard FJ, Gieler U, Tomas-Aragones L, et al. The psychosocial burden of skin diseases: a cross-sectional multicenter study among dermatological

- out-patients in 13 European countries. *J Invest Dermatol* 2015;135:984-991.
- 9 Ersler SJ, Cowdell F, Latter S, et al. Psychological and educational interventions for atopic eczema in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;1:CD004054.
- 10 Wollenberg A, Christen-Zäch S, Taieb A, et al. European Task Force on Atopic Dermatitis/EADV Eczema Task Force. 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 [Epub ahead of print].
- 11 Eicher L, Knop M, Aszodi N, et al. A systematic review of factors influencing treatment adherence in chronic inflammatory skin disease – strategies for optimizing treatment outcome. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2019;33:2253-2263.
- 12 El Hachem M, Di Mauro G, Rotunno R, et al. *It J Pediatrics* 2020;46:11.
- 13 Leibovici V, Magora F, Cohen S, et al. Effects of virtual reality immersion and audiovisual distraction techniques for patients with pruritus. *Pain Res Manag* 2009;14:283-286.

3.7 Terapia termale

Una recentissima revisione della letteratura sul ruolo delle cure termali nelle malattie dermatologiche ne evidenzia i benefici e i vantaggi. Il suo ruolo è tuttavia ancora discusso per la difficoltà di standardizzare metodi di indagine adeguati, anche se alcuni lavori recenti stanno cercando di sopperire a queste lacune¹.

Nell'ambito delle acque oligominerali, le acque bicarbonato-calcio-magnesiache trovano le maggiori indicazioni nella terapia della DA. Alcuni studi retrospettivi hanno infatti evidenziato gli effetti benefici del trattamento climatico e dei sali del Mar Morto in pazienti affetti da DA, in assenza di importanti effetti collaterali². Uno studio, randomizzato controllato in aperto, ha valutato l'efficacia clinica della combinazione di balneoterapia in una soluzione di sali del Mar Morto al 10% più fototerapia nb-UVB rispetto alla sola fototerapia, rilevando un miglioramento clinico nel gruppo che ha effettuato anche la balneoterapia³.

Diversi studi hanno valutato il miglioramento clinico e della qualità della vita in pazienti affetti da DA dopo 3 settimane di trattamento presso il centro termale di Avène (Avène-les-Bains, Francia)⁴⁻⁷. In un altro studio, che ha coinvolto pazienti affetti da DA trattati con 3 settimane di balneoterapia presso il centro termale di La Roche-Posay, sempre in Francia, ha dimostrato un significativo miglioramento delle manifestazioni della malattia con miglioramento di EASI e score della qualità di vita, prurito e xerosi⁸. Alle Terme di Comano (Comano Terme, Trento, Italia) è stato effettuato uno studio, in aperto randomizzato controllato, sull'efficacia e la sicurezza della balneoterapia termale in età pediatrica (104 bambini 1-14 anni) con DA lieve-moderata. I pazienti sono stati alternativamente assegnati a balneoterapia o a trattamento topico con corticosteroidi per 2 settimane. A distanza di 4 mesi dalla fine del trattamento veniva riportata una significativa differenza nel numero e nella durata delle riacutizzazioni a favore del gruppo sottoposto a balneoterapia, con riduzione significativa del consumo di farmaci e giornate di malattia⁹.

Più recentemente, gli studi si sono concentrati sulle proprietà microbologiche delle acque termali e sugli effetti antinfiammatori e immunomodulanti delle nuove entità microbiche in esse scoperte¹⁰⁻¹⁵. Nell'acqua termale di Avène è stato ritrovato un nuovo microorganismo, chiamato *Aquaphilus dolomiae* (*Neisseriaceae*), che potrebbe spiegare la sua potenziale proprietà antinfiammatoria. In particolare, è stato studiato come l'estratto di *Aquaphilus dolomiae* riesca a contrastare l'effetto del secretoma di *S. aureus* cutaneo isolato da bambini atopici sulla proliferazione delle cellule T CD4+¹¹. È stata inoltre descritta in vitro l'attività regolatoria dell'estratto ESO di *Aquaphilus dolomiae* sull'infiammazione associata a prurito, sull'alterazione di barriera cutanea e sulla risposta immunitaria innata e adattativa¹². Questi effetti suggeriscono il potenziale ruolo di questo estratto inserito in preparazioni topiche nella regolazione della DA.

Anche l'acqua termale di La Roche-Posay contiene specifici minerali e microbi non patogeni che possono influenzare il microbiota umano. La sua composizione microbica è stata caratterizzata con tecniche metagenomiche NGS (*next generation sequencing*) 16S. Le principali caratteristiche sono un'alta diversità batterica, una bassa concentrazione batterica e una predominanza di batteri Gram-negativi. Questi batteri potrebbero influire sul microbiota cutaneo e quindi l'acqua di per sé potrebbe essere considerata un probiotico¹³.

L'effetto della balneoterapia termale sul microbiota cutaneo è stato valutato in 31 pazienti con DA sia su cute malata sia su cute sana perilesionale, a inizio e fine trattamento. La biodiversità del microbiota cutaneo (misurata tramite Shannon index) è migliorata dopo 21 giorni di balneoterapia termale. Inoltre, si è rilevata una riduzione di Firmicutes, in particolare di *Staphylococci* con aumento significativo di batteri Gram-negativi¹⁴.

Infine, il Laboratorio di Microbial Genomics del Dipartimento CIBIO (Università di Trento) ha realizzato il primo studio di caratterizzazione del microbioma di acque sotterranee (Antica Fonte di Comano Terme) con tecnologia di sequenziamento ad alta risoluzione (*NGS shotgun sequencing*). Lo studio ha rilevato un microbioma stabile nel tempo, composto da più di 250 specie di cui circa la metà non sono mai state descritte finora. I genomi di questi batteri contengono migliaia di geni (e relative funzioni) ancora da caratterizzare. In parallelo, sono stati isolati in coltura pura più di 100 ceppi batterici e caratterizzati per varie bioattività¹⁵. L'attività antinfiammatoria riscontrata in diversi ceppi si è rivelata di particolare interesse per potenziali applicazioni future nel settore dermocosmetico nell'ottica di sviluppo di nuovi prodotti a supporto della cura delle malattie cutanee. Sebbene ulteriori studi siano necessari in futuro per chiarire ulteriormente questi dati iniziali, uno di questi ceppi con potenziali proprietà immunomodulanti è stato descritto come nuova specie batterica, *Mesorhizobium comanense*¹⁵. In conclusione, tutte queste nuove conoscenze sembrano supportare l'ipotesi che gli effetti terapeutici delle diverse acque termali siano

dovuti alla concomitanza di effetti fisici, chimici, in unione a proprietà immunologiche e microbologiche delle acque stesse⁴⁻¹³. Ulteriori evidenze sono necessarie per spiegare il ruolo dell'interazione dei batteri non patogeni presenti nelle acque termali nel promuovere la diversità del microbiota cutaneo ed eventuali effetti benefici in pazienti affetti da DA.

Bibliografia

- 1 Cacciapuoti S, Luciano MA, Megna M, et al. The role of thermal water in chronic skin diseases management: a review of the literature. *J Clin Med* 2020;9:3047.
- 2 Harari M. Climatotherapy of skin diseases at the dead sea – an update. *Anales de Hidrologia Médica* 2012;5:39-51.
- 3 Heinlin J, Schiffner-Rohe, Schiffner R, et al. A first prospective randomized controlled trial on the efficacy and safety of synchronous balneophototherapy vs narrow-band UVB monotherapy for atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011;25:765-773.
- 4 Merial-Kieny C, Castex-Rizzi N, Selas B, et al. Avène thermal spring water: an active component with specific properties. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011;25:2-5.
- 5 Pigatto P. The efficacy of Avène thermal spring water in light to moderate atopic dermatitis. *Ann Dermatol Venereol* 2005;132:6S16-6S18.
- 6 Giannetti A. The hydrotherapy centre in Avène-les-bains. A controlled study in atopic dermatitis. *Ann Dermatol Venereol* 2005;132:6S12-6S15.
- 7 Taieb C, Myon E. Dermite atopique: impact de l'hydrothérapie sur la qualité de vie. *Ann Dermatol Venereol* 2005;132:6S19-6S21.
- 8 Dikova A. An observational study on patients suffering from atopic dermatitis undergoing balneotherapy. *J Am Acad Dermatol* 2016;76:AB41.
- 9 Farina S, Gisondi P, Zanoni M, et al. Balneotherapy for atopic dermatitis in children at Comano spa in Trentino, Italy. *J Dermatolog Treat* 2011;22:366-371.
- 10 Guerrero D, Garrigue E. Eau thermale d'Avène et dermatite atopique: Avène's thermal water and atopic dermatitis. *Ann Dermatol Venereol* 2017;144:S27-34.
- 11 Martin H, Laborel-Préneron E, Fraysse F, et al. *Aquaphilus dolomiae* extract counteracts the effects of cutaneous *S. aureus* secretome isolated from atopic children on CD4 T cell activation. *Pharm Biol* 2016;54:2782-2785.
- 12 Aries MF, Hernandez-Pigeon H, Vaissière C, et al. Anti-inflammatory and immunomodulatory effects of *Aquaphilus dolomiae* extract on in vitro models. *Clin Cosmet Investig Dermatol* 2016;9:421-434.
- 13 Seité S. Thermal waters as cosmeceuticals: la Roche Posay thermal spring water example. *Clin Cosmet Investig Dermatol* 2013;6:23-28.
- 14 Zeichner J, Seite S. From probiotic to prebiotic using thermal spring water. *J Drugs Dermatol* 2018;17:657-662.
- 15 Pedron T, Esposito A, Bianconi I, et al. All genomic and metagenomic insights into the microbial community of a thermal spring. *Microbiome* 2019;7:8.

Finito di stampare nel mese di Aprile 2021
presso le Industrie Grafiche della Pacini Editore S.p.A.
Via A. Gherardesca • 56121 Ospedaletto • Pisa
Telefono 050 313011 • Telefax 050 3130300
www.pacinimedica.it



Le Terme di Comano, con il loro contributo non condizionante, hanno voluto supportare le Società Scientifiche SIAIP e SIDerP nella stesura di questa Position paper 2021 sulla terapia della dermatite atopica. L'impegno delle Terme di Comano è finalizzato alla gestione e al trattamento delle malattie della pelle con percorsi di cura abbinati alla produzione di emollienti che rispondano alle nuove conoscenze scientifiche ma anche attraverso appuntamenti formativi finalizzati alla gestione della malattia dal punto di vista terapeutico, psicologico e relazionale, a cura dell'équipe composta da dermatologi, pediatri, psicoterapeuti e infermieri, con l'obiettivo di migliorare concretamente la qualità della vita dei pazienti.



LE TERME DI COMANO PER LA CURA DELLA DERMATITE ATOPICA

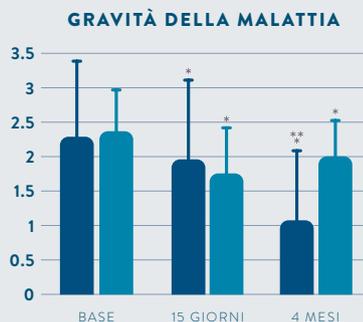
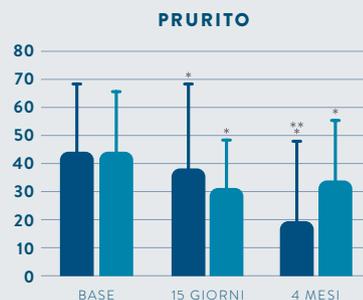
La terapia termale può essere una cura adiuvante nella gestione della dermatite atopica. **L'acqua delle Terme di Comano**, in Trentino, per la sua composizione e le **proprietà lenitive, emollienti ed antinfiammatorie, riduce le fasi acute e prolunga le fasi di remissione della dermatite atopica** consentendo

un **miglioramento clinico della malattia.**

Anche con gli **investimenti nella ricerca**, le Terme di Comano sono da sempre impegnate nell'attività di validazione scientifica delle terapie termali. Recenti studi, effettuati dall'**Istituto G.B. Mattei** per la ricerca termale, in collaborazione con il **Cibio dell'Università di Trento**, hanno individuato nel microbiota dell'acqua termale di Comano centinaia di organismi prima sconosciuti, come il *Mezorhizobium comanense*, che si ritiene sia responsabile dell'importante attività antinfiammatoria nel trattamento delle malattie allergiche della pelle come psoriasi e dermatite.

EFFICACIA DELLA CURA

* Farmaci e cure termali a confronto



● BALNEOTERAPIA ● CORTICOSTEROIDEI TOPICI

* Il confronto si basa su un campione di **50 bambini** sottoposti a balneoterapia a Comano e **50 bambini** trattati con corticosteroidi in ospedale.

Da "Balneotherapy for atopic dermatitis in children at Comano Spa in Trentino, Italy". Farina S., Gisondi P., Zanoni M., Pace M., Rizzoli L., Baldo E., Girolamoni G. *J Dermatol Treat* 2011;22(6):366-71



TERME DI
COMANO

PER CONTATTI DIRETTI CON I NOSTRI SPECIALISTI:
AMBULATORIO@TERMECOMANO.IT

Loc. Terme di Comano, 6 - 38070 Stenico (TN)
0465 763300 • www.termecomano.it