



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE
FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA

Corso di Laurea in Medicina e Chirurgia

**Efficacia dei nuovi farmaci a target
molecolare nei pazienti affetti da dermatite
atopica: studio clinico.**

Relatore: Chiar.mo

Prof.ssa Annamaria Offidani

Tesi di Laurea di:

Manuel Di Gioia

Correlatore: Chiar.mo

Prof.ssa Anna Campanati

A.A. 2018/2019

INDICE

PREMESSA e SCOPO DELLA TESI

CAPITOLO 1: LA DERMATITE ATOPICA

1.1 Introduzione

1.2 Epidemiologia

1.3 Eziologia

1.4 Patogenesi

1.4.1 Alterazione della barriera epidermica

1.4.2 Infiammazione cutanea

1.4.3 Staphylococcus Aureus

1.4.4 Il prurito

1.5 Clinica

1.5.1 Dermatite atopica del lattante

1.5.2 Dermatite atopica del bambino

1.5.3 Dermatite atopica dell'adolescente e dell'adulto

1.5.4 Varianti cliniche del paziente adulto

1.5.5 Complicanze

1.6 Diagnosi

1.7 Disturbi associati alla Dermatite atopica

1.7.1 Disturbi del sonno

1.7.2 Disturbi mentali

1.7.3 Dermatite atopica e congiuntivite

1.7.4 Marcia atopica

1.8 Terapia

1.8.1 Trattamento base

1.8.2 Terapia farmacologica topica

1.8.3 Fototerapia

1.8.4 Terapia sistemica

1.8.5 Farmaci a target molecolare

PARTE SPERIMENTALE

CAPITOLO 2: SCOPO DELLO STUDIO

CAPITOLO 3: MATERIALI E METODI

3.1 Criteri di inclusione

3.2 Descrizione delle scale e dei questionari utilizzati

3.3 Outcomes di efficacia

3.4 Analisi statistica

CAPITOLO 4: RISULTATI

4.1 Endpoints primari

4.2 Endpoints secondari

CAPITOLO 5: DISCUSSIONE

5.1 Analisi dei risultati

5.2 Efficacia

5.3 Sicurezza

5.4 Confronto con gli studi registrativi

CONCLUSIONE

BIBLIOGRAFIA

PREMESSA e SCOPO DELLA TESI

La dermatite atopica (DA) è una patologia infiammatoria immunomediata ad eziologia multifattoriale ed andamento cronico-ricidivante che colpisce la cute. Essa è caratterizzata da prurito intenso, lesioni eczematose ricorrenti, xerosi ed iperreattività cutanea¹. Il termine “atopica” definisce una tendenza a sviluppare fenomeni allergici, come asma e rinite allergica, patologie che spesso si associano alla DA e con cui condividono una predisposizione genetica.

La malattia esordisce solitamente nel primo anno di vita e nella maggior parte dei casi si risolve durante la pubertà⁵. Può comunque manifestarsi nell’adulto, maggiormente colpito da forme moderate-severe e spesso ricalcitranti alla terapia topica.

Il trattamento base consiste nell’applicazione di emollienti insieme all’utilizzo di corticosteroidi topici per le forme lievi o di inibitori della calcineurina topici (TCIs). I quadri severi di malattia richiedono terapie sistemiche prolungate con steroidi ed immunosoppressori, i quali possono determinare effetti collaterali anche gravi nel tempo.

I farmaci a target molecolare rappresentano la nuova frontiera nel trattamento della DA moderata-severa, in particolare: dupilumab, un anticorpo monoclonale inibitore dell’IL-4 e dell’IL-13, baricitinib, un inibitore selettivo e reversibile di Janus chinasi (JAK)1 e JAK2, e upadacitinib, un inibitore selettivo e reversibile delle JAK.

L’obiettivo dello studio è quello di valutare l’efficacia delle nuove terapie a target molecolare, nello specifico dupilumab, baricitinib e upadacitinib, nei pazienti della Clinica Dermatologica affetti da DA moderata o severa e valutare l’impatto che la terapia ha sulla qualità della vita del paziente per un periodo di 16 settimane.

Questo scopo è stato raggiunto valutando i punteggi ottenuti dalle scale per la valutazione della severità della DA, quali EASI, IGA e SCORAD, e degli scores sulla qualità della vita, ottenuti tramite questionari compilati dai pazienti, quali POEM, HADS, EQ5D e DLQI.

Per tutti e tre i farmaci utilizzati nello studio (dupilumab, baricitinib e upadacitinib) si è notato un miglioramento del quadro clinico dei soggetti studiati, con beneficio sia sull'eczema che sulla lichenificazione, riduzione della sintomatologia correlata e un aumento considerevole della qualità della vita.

Risulta però il trattamento con dupilumab ad essere quello con un significativo miglioramento dei punteggi di tutti gli scores utilizzati.

In seconda istanza, basandoci sui risultati del nostro studio, sembra avere maggior efficacia il trattamento con baricitinib rispetto a quello con upadacitinib.

Una numerosità più ampia dei campioni in esame e un periodo di osservazione più lungo permetteranno in futuro di valutare il controllo di malattia, oltre alla sicurezza, nel tempo di studio.

CAPITOLO 1: LA DERMATITE ATOPICA

1.1 Introduzione

La dermatite atopica (DA) è una patologia infiammatoria immunomediata, ad andamento cronico-recidivante multifattoriale che colpisce la cute caratterizzata da prurito intenso, lesioni eczematose ricorrenti, xerosi ed iperreattività cutanea¹.

La parola “dermatite” indica il processo patogenetico su base infiammatorio a carico della cute mentre il termine “atopica” definisce una tendenza a sviluppare fenomeni allergici, come asma e rinite allergica, patologie che spesso si associano alla DA e con cui condividono una predisposizione genetica .

Nella DA la cute si presenta xerotica, eritematosa fino a diventare estremamente pruriginosa; da questa condizione scaturisce un grattamento reiterato che può complicare il quadro con la formazione di ferite, edema, trasudazione di fluido chiaro e infine la formazione di croste e desquamazione.²

Nella maggior parte dei casi si ha l’alternanza di esacerbazioni, caratterizzate da un peggioramento del quadro clinico, seguite da remissioni, periodi in cui le manifestazioni cutanee migliorano o regrediscono completamente .

Inizialmente riconosciuta come patologia allergica pediatrica, viene oggi considerata una malattia in cui fattori ambientali si intersecano con fattori geneticamente determinati legati essenzialmente a difetti di barriera dell’epidermide. Si possono dunque distinguere due forme di dermatite: la DA estrinseca o allergica, associata a elevati livelli di IgE totali e specifiche, e la DA intrinseca, non

associata a sensibilizzazione IgE^{3,4}. Entrambe le due forme di dermatite atopica sono associate a eosinofilia.

La malattia esordisce solitamente nel primo anno di vita e nella maggior parte dei casi si risolve durante la pubertà⁵. Può comunque manifestarsi a qualunque età e persistere con un andamento cronico ricorrente nell'adulto, maggiormente colpito da forme moderate-severe rispetto al bambino⁶ e spesso ricalcitranti alla terapia topica.

La miglior comprensione del meccanismo patogenetico che sottende la DA ha permesso di sviluppare nuove ed innovative strategie terapeutiche che attraverso l'identificazione di target molecolari, consentono di trattare con successo anche quei pazienti in cui le terapie topiche e sistemiche tradizionali hanno fallito.

1.2 Epidemiologia

In passato si è fatto riferimento alla dermatite atopica utilizzando impropriamente il termine generico "eczema". Esso in realtà indica la manifestazione cutanea di molte patologie infiammatorie della cute e tra queste la dermatite atopica è la più frequente.. Negli ultimi 30 anni l'incidenza e la prevalenza della DA hanno mostrato un aumento in tutto il mondo. Sono affetti dal 15 al 30% dei bambini e dal 2 al 10% degli adulti, con oscillazioni a seconda della area geografica⁷, in particolare l'incidenza è raddoppiata in Sudafrica, Asia orientale, in Oceania e in Europa.

In una recente review pubblicata dal Journal of Drug Assessment, in riferimento alla popolazione europea, si è visto che nel 60% dei bambini affetti da DA , i sintomi esordiscono entro il primo anno di vita (early onset) e in particolare nel 45% dei casi i sintomi appaiono già prima del sesto mese.⁸

Nel 30% dei bambini con diagnosi di DA, la patologia sarà presente prima del quinto anno di età, mentre nel restante 10%, i sintomi si manifestano tra il sesto e il ventesimo anno di età.⁸

In merito alla severità della malattia si è visto che nell'80% dei bambini la patologia è lieve e fino al 70% dei casi la sintomatologia migliora notevolmente o va incontro a remissione completa nella tarda infanzia. In particolare, nel 50% dei casi si ottiene entro 2-3 anni un miglioramento dall'esordio, nel 30% dei casi entro 10-14anni. La persistenza dei sintomi in età adulta riguarda circa il 25%⁹.

Sono fattori prognostici sfavorevoli per una progressione a lungo termine¹⁰:

- esordio precoce e severo
- anamnesi familiare positiva per DA
- associazione con asma e rinite
- presenza di intensa e diffusa secchezza cutanea
- localizzazione delle lesioni alle mani
- sesso femminile

Inoltre, anche negli adulti in cui la malattia non è più attiva, permane iperreattività cutanea e, in alcuni casi, possono verificarsi riacutizzazioni anche dopo molti anni di completa remissione⁶.

Quando la malattia compare in età adulta si definisce DA late onset e costituisce circa il 5-10% dei casi di tutta la popolazione affetta da DA; in un numero significativo di questo gruppo di pazienti non ci sono segni di sensibilizzazione IgE mediata, al contrario di quanto avviene nel bambino¹¹.

1.3 Eziologia

L' eziologia della DA è multifattoriale, in particolare fattori genetici predisponenti e fattori ambientali scatenanti.

La componente genetica è preponderante: il tasso di concordanza per la DA è dell' 80% tra i gemelli monozigoti e del 15% tra i gemelli dizigoti¹².

Tramite mappatura del genoma, sono stati identificati 34 loci di suscettibilità che coinvolgono geni deputati alla produzione di elementi del sistema immunitario implicati nella patogenesi della malattia e, soprattutto, geni codificanti proteine strutturali epiteliali.

La mutazione del gene FLG della fillaggrina è riconosciuto come il principale fattore di rischio genetico e provoca un'alterazione qualitativa della proteina, fondamentale per la differenziazione dello strato corneo e per la sua funzione di barriera. Altri geni mutati che coinvolgono il complesso di differenziazione epidermica sono LAMA3, TMEM79, FLG2 e LELP1.

I fattori individuati della componente immunitaria riguardano polimorfismi dei geni per la regolazione delle interleuchine IL-4, IL-5, IL-12, IL-13, del GM-CSF e della chemochina RANTES, recettori delle IgE, subunità alfa del recettore dell'IL-4, i *pattern recognition receptors* NOD1/CARD4, NOD2/CARD15, TLR2 e TLR4¹², e il recettore della vitamina D¹³.

Inoltre anche alcuni meccanismi epigenetici sono interessati nell'eziopatogenesi della DA: ipometilazione del gene TSLP (thymic stromal lymphopoietin) e dei suoi recettori TSLPR, IL-7R, IL-31L, ipometilazione del FCεR1A e il ruolo del miR-155 nella down-regulation di CTLA-4¹³.

I fattori ambientali scatenanti possono essere molteplici:

- sudorazione
- lana e fibre sintetiche
- solventi dei lipidi (sapone e detersivi)
- disinfettanti
- clima freddo e secco
- clima eccessivamente caldo e umido
- alimenti ricchi di istamina e istamino-liberatori

- aeroallergeni
- allergeni da contatto

I fattori di rischio ambientali che sono stati identificati tramite studi epidemiologici sono¹⁴:

- dieta ricca di zuccheri e acidi grassi polinsaturi
- basso numero componenti nucleo familiare
- elevata scolarità del nucleo familiare
- bassa esposizione ai raggi ultravioletti
- residenza in aree urbane
- esposizione ad antibiotici ad ampio spettro in gravidanza e nella prima infanzia

Non ci sono correlazioni con infezioni specifiche o vaccinazioni.

Risultano essere fattori protettivi:

- parto vaginale e allattamento al seno
- frequenza di asili nido
- dieta ricca di cereali e vegetali
- consumo di latte non pastorizzato
- presenza di un cane nel nucleo familiare
- supplementazione in gravidanza e in epoca perinatale dei probiotici *Lactobacilli rhamnosus* e *salivarum*

1.4 Patogenesi

1.4.1 Alterazione della barriera epidermica

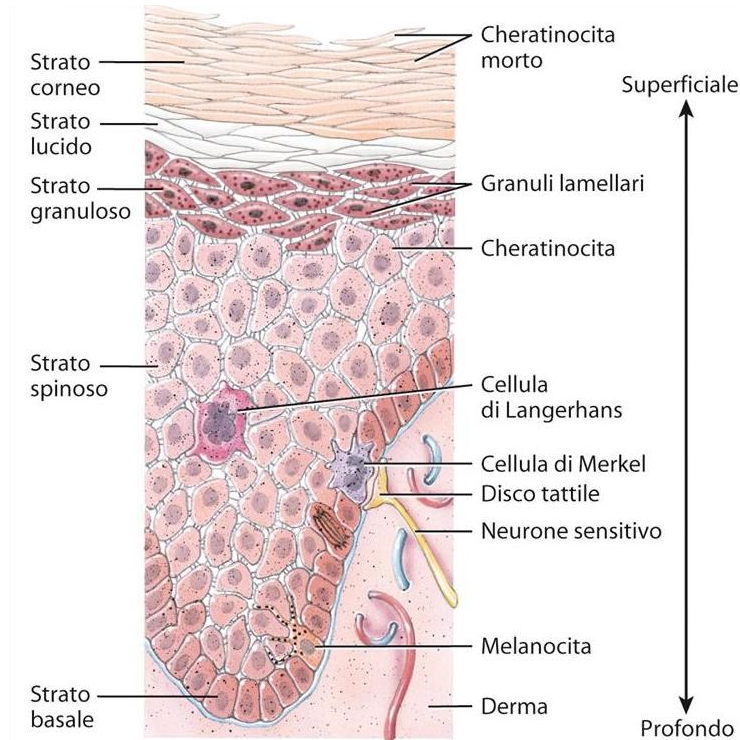
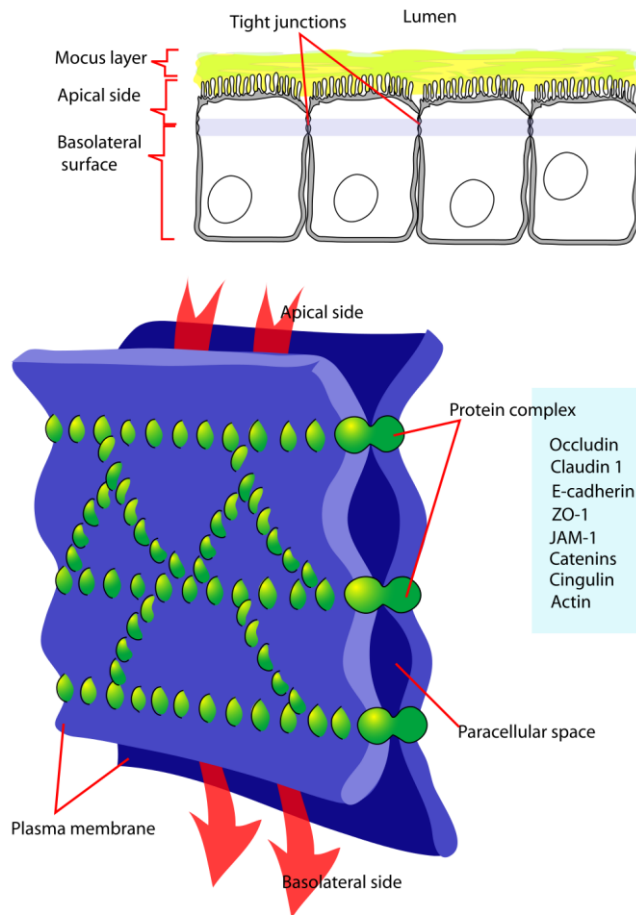


Immagine degli strati dell'epidermide

La cute costituisce un'efficiente barriera fisica, chimica, microbica e immunologica. Le funzioni protettive si esercitano nello strato più esterno della pelle, l'epidermide; in particolare lo strato corneo, prodotto della differenziazione terminale dei cheratinociti epidermico e lo strato granuloso tramite le proteine delle *tight-junctions*, che mediano l'adesione e la diffusione paracellulare¹⁵. Il funzionamento dell'epidermide dipende da una corretta differenziazione dei cheratinociti, da una coordinata attività dei loro costituenti acidi, lipidici ed enzimatici e da una bilanciata desquamazione.



Tight Junctions.

Nella cute affetta da DA sono state riscontrate molteplici anomalie su vari livelli¹⁶:

- alterazione della composizione lipidica con riduzione delle ceramidi
- organizzazione lamellare aberrante della filaggrina
- aumento del pH cutaneo
- abnorme attività delle serin proteasi
- sbilanciamento del microbioma cutaneo con diminuzione dei Bifidobacteri spp e aumento di Staphylococcus Aureus e Clostridi spp¹⁷.

Queste anomalie si traducono in un'alterata differenziazione dei cheratinociti e in una compromissione delle *tight-junctions*, che provocano varie conseguenze la più importante

delle quali dal punto di vista patogenetico è l'aumento della perdita d'acqua transepidermica (TEWL, Transepidermal Water Loss), e della permeabilità a particelle di basso peso molecolare, con conseguente riduzione della soglia di risposta infiammatoria ad agenti irritanti ed apteni ed aumento della sensibilizzazione nei confronti degli allergeni¹⁶.

1.4.2 Infiammazione cutanea

L'infiammazione nella dermatite atopica è stata classicamente descritta come una risposta bifasica con un profilo citochinico predominante in senso Th2 nelle fasi di esordio e iniziali della malattia ed un più tardivo coinvolgimento del pathway Th1 nella storia di DA.

Le lesioni cutanee della fase acuta della dermatite atopica sono caratterizzate da una espressione significativamente aumentata di citochine Th2 (per es. IL-4, IL-5 e IL-13). I linfociti Th2 svolgono un ruolo critico nello switch isotopico che porta alla sintesi di IgE e stimolano la differenziazione degli eosinofili.¹⁸ IL-4 e IL-13 sono responsabili della differenziazione di cellule Th2 allergene specifiche che giocano un ruolo chiave nelle fasi iniziali dell'infiammazione.

L'IL-4, infatti, stimola la differenziazione e la proliferazione dei linfociti Th2; inoltre induce lo switch isotipico verso la produzione di IgE da parte dei linfociti B. Nelle cellule dendritiche (CD) c'è un'elevata densità di esposizione del recettore FcεRI, così che la risposta genera un feedback positivo. Le IgE si legano poi ai mastociti, inducendone l'attivazione e la liberazione dei granuli di istamina, importante ma non unica causa del prurito.

IL-13 è stata definita come uno dei più importanti agenti stimolanti il processo infiammatorio e il rimodellamento tissutale nel sito dell'infiammazione Th2 mediata.

IL-22 è prodotta dai linfociti Th2 e dalle cellule NK ed è stato dimostrato contribuire alla fase acuta della dermatite atopica andando a down-regolare la funzione della barriera cutanea in

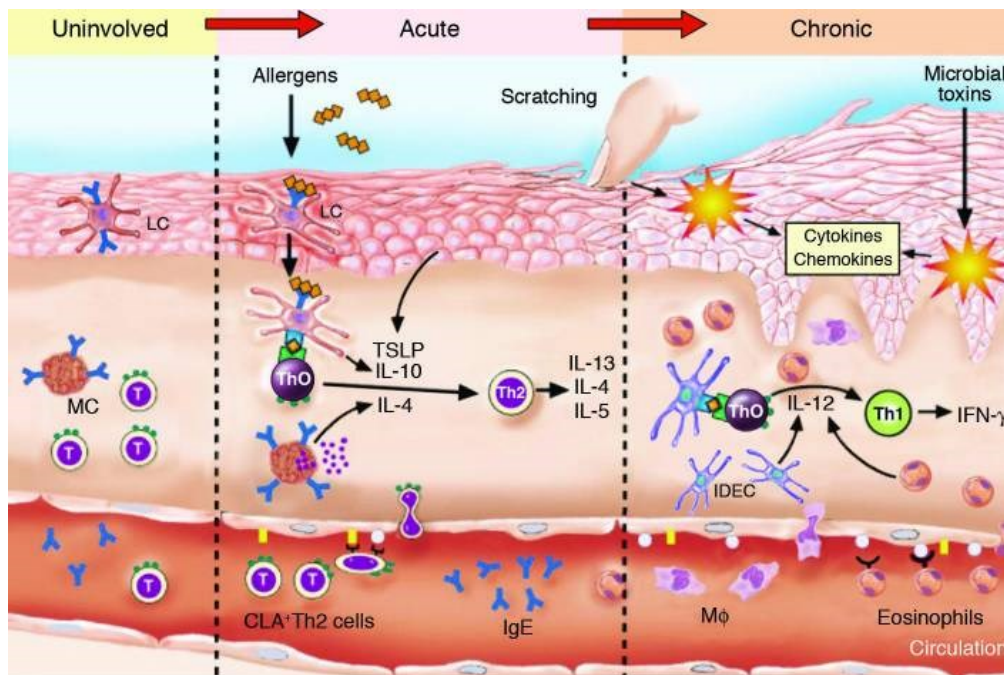
associazione con IL-31, citochina prodotta dalle cellule Th2 , principale responsabile della sintomo del prurito.¹⁹

I livelli sierici di IL-22 e IL-31 sono stati positivamente associati con la severità della dermatite atopica.

Nella progressione della malattia si assiste a un ispessimento dell'epidermide, in cui aumentano le fibre nervose²⁰, al reclutamento di cellule T precursori comuni (Th0) e di Th1 oltre che Th2, con conseguente incremento dell'IFN- γ , IL-12, IL-5 e GM-CSF.

Il richiamo di cellule T nella cute è guidato da una complessa rete di mediatori che contribuiscono all'infiammazione cronica. Le cellule infiammatorie e i cheratinociti della cute lesionata esprimono alti livelli di fattori chemiotattici¹⁹.

La risposta T-mediata può anche essere diretta verso antigeni self, in particolare antigeni derivati da cheratinociti, che mostrano una certa omologia strutturale con allergeni ambientali. Questi possono sia legarsi a IgE, sia generare cloni T autoreattivi presenti nella cute e nel sangue fino a un terzo dei pazienti con DA²¹.



1.4.3 Staphylococcus Aureus

I deficit di barriera e l'ambiente proinfiammatorio si traducono anche in una ridotta attività antimicrobica della cute; le citochine esercitano una *down-regulation* della produzione di peptidi antimicrobici come la defensina e la catelicidina²² principalmente da parte dei granulociti neutrofili. Ciò favorisce la colonizzazione dello Staphylococcus Aureus, che con la produzione di proteasi e il rilascio di tossine unitamente alla sensibilizzazione IgE-mediata e alla degranolazione diretta dei mastociti²³, esercita un ruolo favorente sia alle riacutizzazioni sia alla cronicizzazione della malattia.

1.4.4 Il prurito

Il prurito persistente, sintomo principale nonché elemento invalidante nella DA, non risulta essere dovuto esclusivamente dal rilascio di istamina, come dimostrano i casi di refrattarietà alla terapia con antistaminici²⁴.

La genesi del prurito sembra essere infatti più complessa, associata a numerosi mediatori prodotti dall'attivazione sia dei cheratinociti sia delle cellule infiammatorie, i quali agiscono sulla proliferazione delle fibre nervose e ne stimolano direttamente o indirettamente le terminazioni sensitive. Le principali molecole sono: neuropeptidi, chinine, amine vasoattive, acetilcolina, proteasi, μ -oppioidi e citochine²⁵.

Un ruolo di rilievo sembra essere rivestito ancora dalla citochina TLSP, prodotta da cellule non ematopoietiche quali fibroblasti, cellule epiteliali e stromali, che induce la produzione di IL-13 e IL-31²⁵, a loro volta attivanti il segnale pruritogeno sia direttamente sia up-regolando il rilascio di altri mediatori del prurito.

L'infiammazione neurogenica derivante completa il circolo vizioso di promozione della risposta Th2, proliferazione dei cheratinociti e ispessimento dell'epidermide²⁶.

1.5 Clinica

La dermatite atopica si presenta con manifestazioni cliniche che si differenziano in base all'età d'insorgenza, in funzione delle sedi coinvolte e dal fenotipo delle lesioni. Una caratteristica costante è la secchezza cutanea generalizzata.

Si distinguono classicamente 3 varianti cliniche: la dermatite atopica del lattante e della prima infanzia (0-2 anni), quella del bambino (2-10 anni) e la dermatite atopica dell'adolescente e dell'adulto (dopo i 10 anni).

1.5.1 Dermatite atopica del lattante (0-2 anni)

La dermatite atopica del lattante e della prima infanzia solitamente esordisce intorno al secondo o terzo mese di vita e tende a colpire principalmente guance e mento risparmiando le area periorale e l'area centofacciale (maschera atopica).

Le guance e la fronte si presentano eritematose in maniera simmetrica e molto spesso sono presenti edema e microvescicole. Queste lesioni microvescicolari tendono ad andare incontro a rottura dando luogo a piccole abrasioni che spesso si sovrainfettano e al rilascio di materiale trasudatizio che si rapprende in croste sierose. La cute si presenta secca e lievemente desquamante.

Le lesioni si possono poi estendere al tronco, risparmiando di solito l'area del pannolino, e alle estremità, con una distribuzione tipica alle superfici estensorie di gambe e avambracci.

L'infante presenta un prurito molto intenso che inizialmente si manifesta con irritabilità, insonnia e movimenti continui e a partire dal terzo mese di vita da evidenti lesioni da grattamento.

Il quadro clinico si caratterizza per l'alternanza di fasi di remissione (molto brevi nelle forme più gravi) e fasi di riacutizzazione. In quasi il 50% dei casi le recidive diventano sempre meno

frequenti fino a scomparire del tutto o in gran parte mentre nei rimanenti casi si ha una evoluzione verso un quadro eczemato-infiltrativo con evidenti aspetti di lichenificazione. [87]

1.5.2 Dermatite atopica del bambino

La dermatite atopica nel bambino (2-10 anni) può essere l'evoluzione della fase precedente o insorgere ex novo. Le lesioni eczematose sono caratteristicamente più secche rispetto alla fase precedente e interessano elettivamente e in maniera simmetrica le regioni flessorie di ginocchia, gomiti, le pieghe del collo, il solco retroauricolare, mani, polsi, caviglie, capezzoli e le commissure labiali. In questa fase la lichenificazione risulta essere prevalente rispetto alla componente eritematosa ed edematosa.

Il prurito è presente in maniera intermittente e si evidenzia nelle fasi di attività della malattia.

Il grattamento recidivante peggiora la dermatite e favorisce il processo di lichenificazione.

La dermatite atopica del bambino tende ad avere un andamento cronico con riattivazioni in corrispondenza del periodo autunno-invernale e si associa con una certa frequenza a manifestazioni asmatiche.

1.5.3. Dermatite atopica dell'adolescente e dell'adulto

Nell'adolescente e nell'adulto con dermatite atopica la cute si presenta generalmente secca, ispessita, dall'aspetto opaco e con un colorito grigio-giallastro. Spesso si osserva una accentuazione del disegno superficiale. La presenza di discromie evidenzia la cronicità di malattia.

Il prurito è presente in maniera cronica e spesso di tipo accessoriale.

Le aree più frequentemente coinvolte sono l'estremo cefalico a livello della regione palpebrale, periorale, retroauricolare e nucale; gli arti dove prevalgono gli aspetti di prurigo lichenificata e le pieghe dove si ha un quadro di lichenificazione marcata.

Molto caratteristiche sono chiazze eritemato-squamo-crostose simili all'eczema nummulare, estremamente pruriginose, localizzate in maniera elettiva agli arti inferiori e resistenti alle comuni terapie.

Nell'adulto sono frequenti episodi di riaccensioni di focolai in seguito a periodi di stress molto intenso o di disturbi della sfera psico-affettiva.



Morfologia e distribuzione delle lesioni correlate all'età

A: nel lattante le lesioni sono tipicamente acute e colpiscono prevalentemente il viso e la superficie estensoria degli arti; anche il tronco può essere coinvolto

B: nel bambino le lesioni riguardano principalmente le pieghe degli arti ed il collo

C: nell'adolescente e nell'adulto le lesioni si presentano spesso lichenificate ed escoriate, a livello di mani, spalle, nuca, palpebre, pieghe cutanee, polsi e caviglie

1.5.4 Varianti cliniche nel paziente adulto

Forma generalizzata

Le forme severe di AD coinvolgono la cute in maniera diffusa e si distinguono in una forma generalizzata infiammatoria e una lichenificata. La prima si manifesta con lesioni eritemato-vescicolari e crostose diffuse, associate spesso a segni di sovrinfezione batterica; in questi casi risulta necessaria una terapia con antibiotici per via sistemica prima di procedere con terapie specifiche per la DA. La presenza concomitante di alopecia areata è un indicatore di severità. La seconda si associa, come nel caso della dermatite dei cavi antecubitali e poplitei, ad esiti acromici “vitiligo-like” ed ampie placche lichenificate. Il trattamento prevede terapie fisiche come la fototerapia, o trattamenti sistemici con ciclosporina o dupilumab.²⁷



Eczema testa e collo

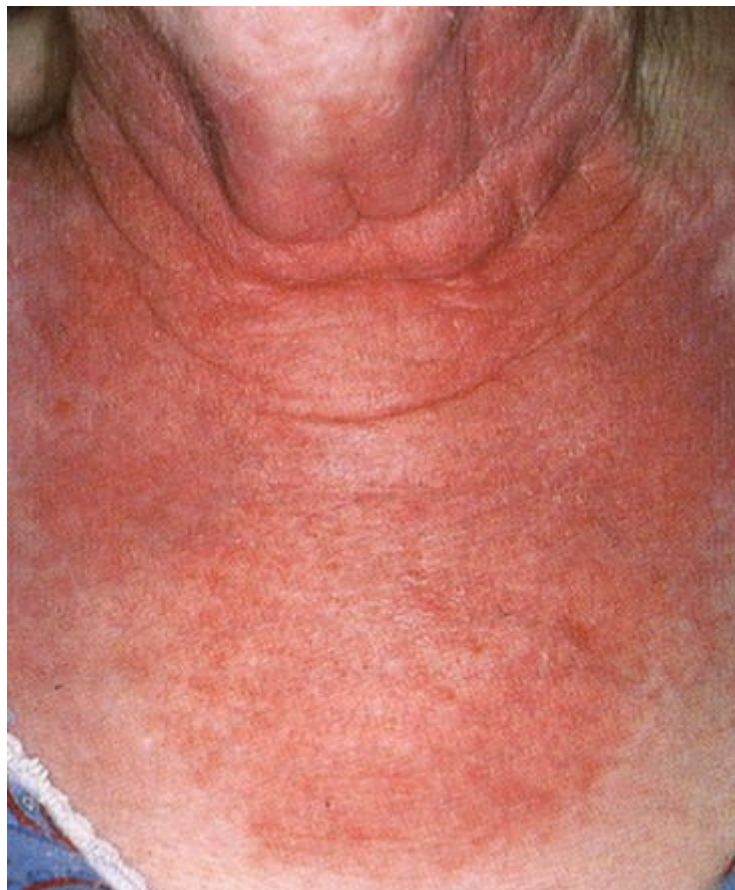
Il coinvolgimento della testa e del collo è comune nella AD dell'adulto. A livello del viso è tipico il coinvolgimento perioculare e periorale. Risulta essere frequente anche il coinvolgimento del collo; la persistente presenza a livello del collo è detta “dirty neck” o “collo sporco”.²⁷



Forma “airborne contact dermatitis-like”

L’esposizione ad aeroallergeni, in particolare ai pollini, in alcuni casi può determinare la comparsa di lesioni eritematose in aree esposte o il peggioramento di una forma preesistente di AD. Sono tipicamente interessate le zone scoperte, soprattutto il volto ed il collo, qualche volta anche le braccia, la parte alta del tronco e le gambe.

Dato anamnestico rilevante è il miglioramento della dermatite evitando l’esposizione ad aeroallergeni. La diagnosi differenziale si pone nei confronti della dermatite da contatto aerotrasmessa; risulta pertanto necessario eseguire i test epicutanei.²⁷



Eczema nummulare

La AD dell' adulto può presentarsi con lesioni eczematose nummulari localizzate a livello degli arti, del dorso e delle mani. Clinicamente è riscontrabile con delle chiazze rotondeggianti, dalle dimensioni variabili di qualche millimetro ad alcuni centimetri, sormontate da elementi squamo-crostosi ed associate a prurito e/o bruciore.²⁷



“Portrait dermatitis”

La “portrait dermatitis” o “dermatite da ritratto” è un’altra modalità di presentazione della AD dell’adulto caratterizzata dallo sviluppo di lesioni nelle zone seborroiche; per questo motivo è importate porre diagnosi differenziale nei confronti della dermatite seborroica. Alcuni autori suggeriscono il ruolo patogenetico del *Pityrosporum ovale*.²⁷



Eczema delle mani

Le lesioni eczematose alle mani sono presenti fino al 70% dei soggetti adulti affetti da DA.

Sono 3 le forme riscontrabili dal punto di vista clinico:

- *Forma disidrosica*: con lesioni vescicolo-bollose a livello delle dita, della regione periungueale e palmare, spesso associata ad onicodistrofia;
- *Forma cronica*: simile a dermatite da contatto irritativa (DIC), con lesioni ipercheratosiche e ragadiformi localizzate prevalentemente a livello del dorso della mano, del polso e dei polpastrelli;
- *Forma cronica con pulpite secca*: difficilmente distinguibile da DIC e dermatite allergica da contatto (DAC).

Anche se non frequente, risulta essere suggestiva la localizzazione a livello della eminenza ipotenar.²⁷



Forma “prurigo-nodulare-like” ed “eczema prurigo-like”

Le forme “prurigo nodulare-like” ed “eczema prurigo-like” si presentano rispettivamente con lesioni papulo-nodulari escoriate o ulcerate e lesioni papulose escoriate e da grattamento localizzate spesso al dorso; in alcuni casi possono presentarsi diffusamente su tronco ed arti.²⁷



Forma “lichen ruber planus-like”

Lesioni lichenificate, simili al lichen ruber planus, sono comuni nei pazienti adulti affetti da lungo tempo da AD. Le zone maggiormente interessate sono il collo, le ascelle, le gambe e i genitali. La presenza di una o più placche lichenificate deve sempre far pensare anche alla DA fra le possibili diagnosi. La diagnosi differenziale tra le due forme può essere posta tramite l'istologia che evidenzia nella DA gli aspetti spongiotici che sono invece assenti nel lichen ruber planus classico.²⁷



Forma psoriasiforme

La presenza di lesioni psoriasiformi a livello di tronco, arti ed il concomitante coinvolgimento di cavi antecubitali e poplitei deve far prendere in considerazione la diagnosi differenziale con la DA. In questi casi è difficile stabilire se il paziente sia affetto da psoriasi, da DA o da entrambe le patologie; tuttavia solitamente nella DA psoriasiforme le lesioni sono meno spesse ed intensamente pruriginose.²⁷



Forma fotosensibile

In rari casi nell'adulto la DA può manifestarsi in una forma fotosensibile caratterizzata da lesioni eczematose più accentuate in sedi fotoesposte. La diagnosi differenziale si pone nei confronti della fotodermatite allergica da contatto, fotodermatite da contatto irritante ed altre reazioni fotoindotte.²⁷



Forma follicolitica

Un'altra possibile manifestazione della AD nell'adulto è quella con follicoliti, papulopustole a disposizione follicolare localizzate prevalentemente al tronco. Come per la "portrait

dermatitis” , anche in questo caso è stato suggerito il ruolo patogenetico del *Pityrosporum* ovale.²⁷

1.5.5. Complicanze

La DA, nel suo decorso, può complicarsi con:

- infezioni batteriche e virali:
 - Impetiginizzazione delle lesioni dovuta alla colonizzazione dello *Staphylococcus Aureus*
 - Eczema herpeticum, una severa eruzione generalizzata da parte dell'herpes simplex virus
 - Aumentata suscettibilità a papilloma virus e pox virus con comparsa rispettivamente di verruche e mollusco contagioso
- Colonizzazione e sensibilizzazione nei confronti del fungo *Malassezia sympodialis*²⁸
- Dermatiti irritative e allergiche da contatto
- Eritrodermia

1.6 Diagnosi

La diagnosi di dermatite atopica è clinica ed è basata sull'anamnesi, sulla morfologia e la distribuzione delle lesioni cutanee e sui segni clinici associati.

Un insieme di criteri è stato proposto per essere di aiuto nella diagnosi.

Uno dei primi e tra i più famosi set di criteri diagnostici è quello pubblicato nel 1980 da Hanifin e Rajka, la cui sensibilità varia dall' 88 al 96% e la specificità dal 77 al 94%²⁹. Questi si dividono in maggiori e minori.

Criteri clinici maggiori:

1. prurito
2. morfologia e distribuzione tipica delle lesioni compatibilmente con l'età:
 - fino ai 2 anni, coinvolgimento facciale ed estensorio degli arti
 - dopo i 2 anni, coinvolgimento delle pieghe degli arti e lichenificazione
3. iperreattività della cute e delle mucose
4. xerosi cutanea
5. storia personale o familiare di atopia

Criteri clinici – laboratoristici minori:

eczema cronico delle mani e dei piedi, pigmentazione orbitaria, pliche di Dennie Morgan, blefarite, congiuntivite, dermatite periorbitaria, aumento IgE sieriche, intolleranza alimentare, dermatite periorale, cheilite, pitiriasis alba, cheratosi follicolare, fattori ambientali ed emozionali, fattori psicologici, disturbi del sonno, intolleranza alla lana, tendenza alle infezioni cutanee.

Per la diagnosi è necessaria la presenza di almeno 3 criteri maggiori e 3 criteri minori.

Una consensus conference del 2003 indetta dal American Academy of Dermatology ha introdotto una nuova revisione dei criteri di Hanifin e Rajka che sono più applicabili per ogni età dei pazienti.³⁰

Anche se questi criteri non sono stati ancora utilizzati in studi di validazioni, sono comunque considerati come più adatti per un utilizzo clinico per la diagnosi di dermatite atopica in neonati, bambini ed adulti.

- **ESSENTIAL FEATURES**; must be present:
 - Pruritus
 - Eczema (acute, subacute, chronic):
 - Typical morphology and age-specific patterns*
 - Chronic or relapsing history
- *Patterns include:*
 - 1) facial, neck, and extensor involvement in infants and children;
 - 2) current or prior flexural lesions in any age group;
 - 3) sparing of groin and axillary regions.
- **IMPORTANT FEATURES**; seen in most cases, adding support to the diagnosis:
 - Early age of onset
 - Atopy
 - Personal and/or family history
 - IgE reactivity
 - Xerosis
- **ASSOCIATED FEATURES**; these clinical associations help to suggest the diagnosis of AD but are too non-specific to be used for defining or detecting AD for research and epidemiologic studies:
 - Atypical vascular responses (e.g., facial pallor, white dermographism, delayed blanch response)
 - Keratosis pilaris / pityriasis alba / hyperlinear palms / ichthyosis
 - Ocular / periorbital changes
 - Other regional findings (e.g., perioral changes / periauricular lesions)
 - Perifollicular accentuation / lichenification / prurigo lesions
- **EXCLUSIONARY CONDITIONS**; it should be noted that a diagnosis of AD depends on excluding conditions such as:
 - scabies
 - seborrheic dermatitis
 - contact dermatitis (irritant or allergic)
 - ichthyoses
 - cutaneous T-cell lymphoma
 - psoriasis
 - photosensitivity dermatoses
 - immune deficiency diseases
 - erythroderma of other causes

A seconda dell'anamnesi e della clinica può essere utile effettuare alcuni test per:

- individuare i fattori scatenanti: dosaggio delle IgE sieriche totali (PRIST) e specifiche (RAST), test cutanei (PRICK) nei confronti di allergeni inalanti e alimentari, o epicutanei (PATCH) da contatto
- confermare o escludere segni di sovra infezione: tamponi cutanei per batteri e miceti

Scale per la valutazione della severità della dermatite atopica

Per definire la severità della dermatite atopica sono state elaborate 28 differenti scale di valutazione senza però che nessuna emergesse come gold standard.³¹

Le scale più utilizzate per la valutazione della severità della malattia sono lo SCORAD index, la Eczema Area and Severity Index (EASI), Six Area, Six Sign Atopic Dermatitis (SASSAD) e la Investigator's Global Assessment (IGA). Queste scale sono utilizzate non tanto nella pratica clinica quotidiana quanto principalmente nei trials clinici, per monitorare l'efficacia delle terapie.³¹

Severity Scoring of Atopic Dermatitis (SCORAD)

Scala di valutazione sviluppata nel 1993 dalla European Task Force on Atopic Dermatitis, è stata la più utilizzata fino al 2010.³²

Il punteggio finale dello SCORAD index si ottiene tramite un algoritmo che somma i valori ottenuti dalla valutazione di tre diversi aspetti della malattia che possono anche essere indagati separatamente: l'estensione della malattia (espressa in percentuale corporea coinvolta), caratteristiche cliniche della malattia in particolare eritema, infiltrazione, croste, escoriazione e lichenificazione (con un punteggio da 0 a 3 per ognuno) ed infine prurito e alterazioni del sonno (attraverso la scala VAS (Visual Analogue Scales))³². Il punteggio massimo raggiungibile è 103.

Eczema Area and Severity Index (EASI)

L'indice EASI è il secondo score più utilizzato ed è stato sviluppato andando a modificare l'indice PASI (Psoriasis Area and Severity Index) adattandolo alla dermatite atopica. Questo score prende in considerazione l'estensione della malattia (sempre in termini di percentuale corporea coinvolta) a livello di 4 aree che comprendono testa-collo, tronco, arti superiori e arti inferiori e per ognuna di esse valuta con un punteggio da 0 a 3, quattro segni clinici: eritema, infiltrazione, escoriazioni e lichenificazione. Tramite un algoritmo che somma i punteggi delle singole aree si ottiene lo score EASI con un punteggio massimo di 72³³.

Investigator's Global Assessment (IGA)

Lo score IGA valuta il quadro clinico complessivo del paziente considerando la presenza/assenza di diversi parametri quali eritema, infiltrazione, papule, perdita di

trasudato e croste, delineando 4 scenari di severità della malattia che va da 0 assente a 1 lieve, 2 moderata e 3 severa.]³³

Six-Area, Six-Sign Atopic Dermatitis (SASSAD)

Lo score SASSAD valuta sei segni clinici di severità della malattia (eritema, essudazione, secchezza, escoriazioni, lichenificazione e screpolazione) in sei parti del corpo (testa/collo, tronco, mani, piedi, gambe e braccia). A ogni segno clinico è dato un punteggio da 0-3 e il punteggio massimo ottenibile è di 108.

Strumenti per valutare la qualità della vita nei pazienti con dermatite atopica

Sono state elaborate più di 22 scale differenti e specifiche per valutare la qualità della vita dei pazienti affetti da DA. Con queste si valuta l'impatto della DA sulla vita dei pazienti e l'efficacia delle terapie.

All'interno dei trials clinici le scale più utilizzate sono Children's Dermatology Life Quality Index (CDLQI), Dermatitis Family Impact (DFI), Dermatology Life Quality Index (DLQI) sviluppata per misurare la qualità della vita nella pratica clinica quotidiana nei pazienti di età superiore ai 18 anni, e la Infant's Dermatology Life Quality Index.³⁴

La valutazione dell'intensità del prurito percepita dal paziente è estremamente importante dato il suo contributo rilevante nella morbilità della dermatite atopica.^{35 36}

Scale per la valutazione del prurito, compilate da pazienti adulti per loro stessi o dai genitori per i bambini piccoli, sono significativamente e inversamente correlate con la qualità della vita. Le problematiche correlate al prurito e alle conseguenti escoriazioni sono solitamente le prime che vengono riferite dai genitori quando interrogati sugli effetti della patologia sui propri figli.³⁷

Disturbi del sonno, impatto sulle attività quotidiane (inclusi gli effetti sulla attività lavorativa e sulla performance scolastica) e persistenza della malattia sono altri punti chiave per misurare quanto la malattia influisca sulla qualità della vita di questi pazienti.^{38 39}

1.7 Disturbi associati alla DA

Le patologie più comunemente associate alla dermatite atopica includono condizioni atopiche quali: allergie alimentari, asma, rino-congiuntivite allergica.⁴⁰

1.7.1 Disturbi del sonno

I potenziali fattori di rischio per i disturbi del sonno nei pazienti con DA sono numerosi, tra cui una cattiva igiene del sonno, modificazioni del ritmo circadiano indotte dal prurito, effetti delle citochine infiammatorie sulla regolazione del sonno e il ciclo prurito-lesioni da grattamento.

Studi hanno dimostrato che

la DA , sia nell'adulto che nel bambino, determina una diminuzione complessiva della durata del sonno, con risvegli sempre più frequenti e duraturi, riduzione complessiva dell'efficienza del sonno, riduzione della performance nelle attività quotidiane e più in generale una importante riduzione della qualità della vita in questi pazienti.⁴¹

Il sonno è interrotto in più del 60% dei bambini che soffrono di questa patologia, e questo numero aumenta fino all'83% durante le esacerbazioni.⁴²

Negli adulti invece, basandosi sull'analisi dei dati fin ora raccolti, i disturbi del sonno sono presenti nel 33-87.1% dei pazienti con dermatite atopica.⁴¹

La fisiopatologia dei disturbi del sonno nei pazienti con dermatite atopica non è ancora completamente chiara e numerosi fattori sembrano essere implicati tra cui:

- prurito e grattamento
- ritmo circadiano
- citochine e cellule immunitarie
- fattori ambientali

1.7.2 Disturbi mentali

Nei pazienti affetti da dermatite atopica sembra esserci una maggior probabilità di sviluppare patologie neuropsichiatriche quali disturbi del comportamento, disturbo da deficit di attenzione/iperattività, ansia e depressioni, ideazione e tentato suicidio rispetto ai pazienti sani.

Fin dagli inizi del 1900 ci si riferiva alla dermatite atopica con il termine di “neurodermatite”, proprio a sottolineare questa correlazione tra dermatite atopica e stato emotivo e mentale di una persona.⁴³

Questa correlazione è stata poi riportata da studi cominciati nel 1980 che hanno confermato che i bambini affetti da dermatite atopica presentano disturbi psicologici più frequentemente rispetto ai bambini sani e che questa associazione correla con la severità della malattia cutanea.⁴⁴

L’associazione maggiormente descritta tra DA e i vari disturbi psichiatrici è quella con il disturbo da deficit di attenzione/iperattività (ADHD).⁴⁵

L'ADHD è il più frequente disturbo del comportamento a livello globale nei bambini e negli adolescenti con una prevalenza del 5-8% in questa fascia di età.⁴⁶

Dal punto clinico è caratterizzato dalla presenza di deficit dell'attenzione e/o iperattività-impulsività che compromette il funzionamento sociale scolastico/lavorativo e può essere distinta in 3 varianti a seconda dei sintomi dominanti: la forma disattenta, quella iperattiva/impulsiva e la forma mista.

Il disturbo del sonno sembra essere il fattore di rischio principalmente coinvolto nella associazione tra dermatite atopica e ADHD. Questo è stato avvalorato da uno studio in cui sono stati valutati 6484 bambini e in cui si è osservata una forte associazione tra dermatite atopica e ADHD nei soggetti affetti da disturbi del sonno (odds ratio 2,67) mentre nei bambini non affetti da tali disturbi non è stata osservata una associazione statisticamente significativa.⁴⁷

Anche altre patologie allergiche come asma bronchiale, rinite allergica e congiuntivite sembrano essere fattori di rischio per lo sviluppo della ADHD.

La correlazione tra dermatite atopica e disturbi d'ansia risulta invece controversa. Numerosi studi hanno dimostrato che i pazienti affetti da dermatite atopica sono più predisposti a sviluppare quadri d'ansia rispetto ai pazienti sani.^{48 49}

I meccanismi patogenetici alla base della associazione tra dermatite atopica e disturbi neurologici e psichiatrici sono ancora scarsamente compresi.

Un incremento dei livelli di citochine Th2 a livello sistemico è stato recentemente associato a patologie a carico del SNC, suggerendo che una esposizione precoce possa contribuire all'insorgenza di questi disturbi.

Nella patogenesi sembrano avere un ruolo la disfunzione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene come conseguenza dell'infiammazione cronica nelle fasi precoci della vita o una esposizione ai corticosteroidi possano avere un ruolo nella patogenesi. I pazienti con dermatite atopica presentano una aumentata attività del sistema nervoso simpatico sia in risposta a eventi stressanti sia negli intervalli liberi da stress rispetto ai pazienti sani e questo sembra contribuire ai disturbi del sonno, che a loro volta sono fortemente associati alla esacerbazione dei disturbi neuropsichiatrici.⁵⁰

1.7.3 Dermatite atopica e congiuntivite

I pazienti con dermatite atopica presentano un rischio aumentato di sviluppare patologie oculari, in particolare congiuntivite allergica.

La congiuntivite allergica, che colpisce circa il 40% della popolazione occidentale⁵¹ si riferisce a un gruppo eterogeneo di patologie oculari con diversa presentazione clinica, diversa evoluzione e differente risposta alla terapia che però condividono nella loro patogenesi l'intervento di un meccanismo immunologico di primo tipo IgE mediato.

La classificazione della congiuntivite allergica permette di identificare principalmente quattro entità: la congiuntivite allergica propriamente detta a sua volta suddivisa in stagionale (SAC), il 50% di quelle allergiche, e perenne (PAC) in cui non abbiamo il coinvolgimento della cornea, due entità in cui sono coinvolte sia la cornea che la congiuntiva e che sono la cheratocongiuntivite atopica (AKC) e la cheratocongiuntivite Vernal (VKC), e un quarto tipo che è la congiuntivite giganto-papillare (GPC) associata all'utilizzo di lenti a contatto o protesi oculari.⁵²

Di questi sottotipi, la cheratocongiuntivite atopica (AKC) risulta essere quella più strettamente associata alla DA.

AKC è definita come una patologia infiammatoria cronica non infettiva della superficie oculare che è sempre associata ad altre condizioni atopiche (tipicamente alla DA), la quale può manifestarsi in qualunque momento del decorso della patologia atopica associata e da cui risulta essere indipendente. Se interessa la cornea può portare a cecità.

È molto frequente storia familiare per atopia, in particolare eczema (95% pazienti) o asma (87%)⁵⁴

La AKC coinvolge solitamente due fasce di età. Quella infantile è più rara e si manifesta entro i 3 anni di età, scompare più velocemente e coinvolge circa il 21% dei bambini affetti da dermatite atopica.

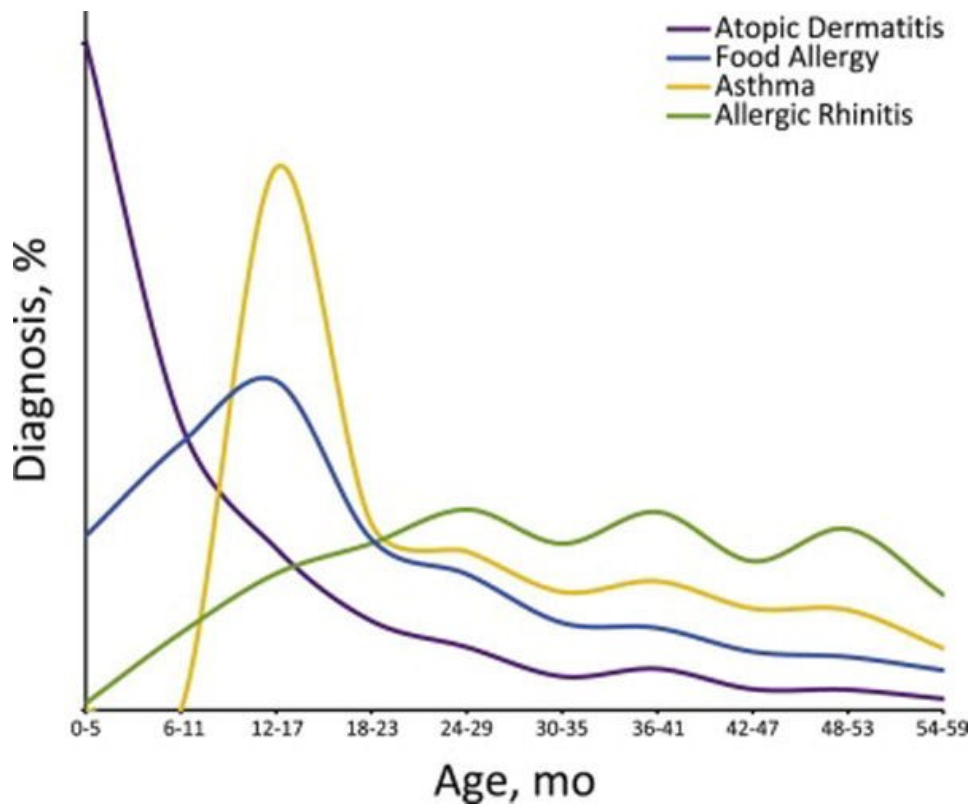
Quella adulta esordisce tra i 16-19 anni e può persistere fino alla quarta-quinta decade di vita. Molto spesso è associata, nella fascia di età 30-50 anni a complicanze quali blefarocongiuntiviti, cataratta, disordini corneali ed herpes simplex.

La sintomatologia, presente tutto l'anno, è caratterizzata da prurito, bruciore, fotofobia e sensazione di corpo estraneo. Sono state descritte esacerbazioni stagionali soprattutto in inverno e in estate e spesso dopo esposizione ad animali, acari della polvere alcuni alimenti. I segni oculari sono rappresentati da ipertrofia papillare tarsale (inizialmente inferiore), cheratite puntata, infiltrati limbari con noduli di Trantas; nei casi più gravi si può presentare congiuntivite cicatriziale con fibrosi subepiteliale e simblefaron. In pazienti giovani adulti con grave DA e AKC viene riferita la comparsa di cataratta nell'8-12% dei casi, in media dopo 10 anni dall'inizio della sintomatologia oculare.⁵⁴

La terapia si avvale dell'impiego di corticosteroidi topici e di ciclosporina per via oculare. In un recente studio l'impiego di tacrolimus unguento nella terapia dell'eczema palpebrale in questi pazienti ha prodotto un significativo miglioramento nel quadro oculare in pazienti con AKC.⁵⁵

1.7.4 Marcia atopica: dalla dermatite atopica allo sviluppo di asma e rinite allergica

Con il termine “marcia atopica” fa riferimento a una storia di patologie allergiche che insorgono solitamente durante l’infanzia, di cui la dermatite atopica è classicamente la prima manifestazione e che progredisce con l’insorgenza di asma, rinite allergica e allergie alimentari.⁵⁶



Età e diagnosi delle comuni condizioni allergiche.

Le manifestazioni cliniche sono individuali

Precedentemente si pensava che le patologie non fossero correlate, ora invece recenti studi supportano l’idea di un nesso casuale tra la DA e gli altre patologie correlate all’atopia.

La progressione dell’atopia dipende da vari fattori come la mutazione della fillagrina e quindi dalla severità della DA; infatti questi studi dimostrano come l’alterata barriera epidermica porti alla sensibilizzazione e alla colonizzazione di super antigeni batterici.

Viene infatti indotta l'immunità Th2 che predispone i pazienti a rinite nasale e promuove un' ipereattività delle vie aeree.⁵⁷

Mentre la DA spesso insorge precocemente ed è una condizione cronica, nuovi studi dimostrano l'esistenza di una finestra di tempo nella quale agendo terapeuticamente sulla DA si può andare a prevenire la conseguente comparsa delle altre patologie correlate alla marcia atopica.⁵⁷

1.8 Terapia

La dermatite atopica è una patologia cutanea infiammatoria per cui al momento non esiste una cura che sia definitiva. Nel 70 % dei casi tende ad autolimitarsi⁹, ma spesso cronicizza e continua a manifestarsi per tutta l'età adulta alternando fasi di recrudescenze a periodi di remissione. Gli obiettivi terapeutici sono volti quindi a ridurre il numero di riacutizzazioni per raggiungere un buon controllo a lungo termine della malattia e ad alleviare i sintomi della fase acuta.

Il trattamento della DA prevede in prima linea il ripristino e il mantenimento della funzione di barriera dell'epidermide e si avvale al bisogno dell'utilizzo di terapia locale antinfiammatoria, o nei casi più gravi, di fototerapia e terapia corticosteroidica o immunosoppressiva sistemica, unitamente ad una terapia comportamentale volta a evitare i fattori scatenanti. Sono stati recentemente introdotti nuovi farmaci innovativi a target molecolare utili in quei casi di DA moderata severa in cui le terapie tradizionali sistemiche hanno fallito o sono controindicate; si tratta di un inibitore del recettore dell'IL4-13, Dupilumab e di small molecule inibitori di Jak Upadacitinib e Baricitinib.

1.8.1 Trattamento base

La xerosi, ossia la mancanza di umidità o di sebo nella pelle, è uno dei segni clinici principali della dermatite atopica, e deriva da un'alterazione della barriera cutanea.

Agenti idratanti topici sono utilizzati per contrastare la xerosi e la perdita di acqua trans-epiteliale; questi contengono, in proporzioni differenti, emollienti, agenti occlusivi e/o umettanti.⁵⁸

Gli emollienti (come glycol e glyceryl stearato, steroli alla soia) lubrificano e ammorbidiscono la cute, gli agenti occlusivi (petrolatum, dimethicone, oli minerali) formano uno strato che ritarda l'evaporazione dell'acqua, infine gli umettanti (glicerolo, acido lattico ed urea) attraggono e ritengono l'acqua.^{59 60 61}

L'uso costante degli emollienti riduce il ricorso alla terapia topica steroidea del 50%, e quando necessaria, ne aumenta l'efficacia⁶².

Gli emollienti quindi sono una pietra miliare della terapia della dermatite atopica e dovrebbero essere compresi in piani terapeutici di mantenimento.⁶³

Altrettanto basilare è identificare ed eliminare i fattori trigger specifici e aspecifici nella vita quotidiana. Un'accurata igiene comportamentale dovrebbe includere lavaggi non troppo frequenti, con detergenti delicati senza profumo, a temperature non troppo elevate; prediligere i capi di abbigliamento in lino e cotone; evitare i cibi ricchi di istamina e istamino-liberatori come formaggi fermentati, insaccati, pesce, albume, legumi, spinaci, pomodori, fragole, ananas, frutta secca, cioccolato, caffè e bevande alcoliche.

1.8.2 Terapia farmacologica topica

I corticosteroidi topici sono utilizzati nel management della dermatite atopica sia negli adulti che nei bambini e sono il pilastro portante della terapia anti-infiammatoria.

Questi agiscono su molte cellule del sistema immunitario tra cui i linfociti T, i monociti, i macrofagi e le cellule dendritiche, interferendo con la processazione dell'antigene e sopprimendo il rilascio di citochine pro-infiammatorie; sono introdotti tipicamente nel regime terapeutico qualora le lesioni non rispondano a una cura ottimale della cute ed all'uso regolare di agenti emollienti.

I corticosteroidi topici sono divisi in 7 classi in base alla loro potenza di azione: la settima classe (VII) comprende quelli meno potenti, mentre la prima i più potenti (I).

In linea generale, la terapia d'attacco prevede l'applicazione di uno steroide a media-alta potenza due volte al giorno nell'area interessata per 3-7 giorni, con riduzione della dose tempo-dipendente (ad esempio week end therapy) o con sostituzione con un preparato meno potente.

Corticosteroidi a bassa potenza sono privilegiati in zone delicate o esposte al sole, nei bambini e nel caso di interessamento di ampia parte della superficie corporea.

Invece, per un management a lungo termine, le linee guida propongono l'utilizzo di un cortisonico la cui potenza sia la minima necessaria per essere efficace. Ciò si basa sul principio di ridurre gli effetti collaterali al minimo pur ottenendo risultati clinicamente rilevanti.

Gli effetti collaterali cutanei includono, porpora, teleangectasie, strie, ipertricosi localizzata, eruzioni acneiformi e simil-rosacea.

Molti di questi effetti collaterali sono temporanei e scompaiono con l'interruzione della terapia, ma possono volerci anche mesi di tempo.

Di particolare interesse è l'atrofia cutanea, la quale può essere indotta da tutti i cortisonici specie nel lungo termine: fattori di rischio sono l'utilizzo di cortisonici ad alta potenza, terapia oclusiva, cute sottile e età avanzata.⁶⁴

Una seconda classe di antinfiammatori introdotta nel 2000 consiste nell'utilizzo di inibitori della calcineurina topici (TCIs), molecole non steroidee con un meccanismo d'azione più selettivo rispetto ai TCS che si estrinseca attraverso il legame alla proteina citoplasmatica macrofillina-12 e la successiva inibizione della fosfatasi calcio-dipendente calcineurina con conseguente blocco del fattore di trascrizione NF-AT.

E' stato dimostrato che questi farmaci agiscono sui mastociti, ed il tacrolimus diminuisce inoltre la funzionalità delle cellule dendritiche epidermiche.

Sono disponibili due inibitori della calcineurina topici, la pomata tacrolimus (0,03% e 0,1%) e la crema pimecrolimus (1%).⁶⁵

Entrambi i farmaci hanno mostrato di essere più efficaci dei controlli a breve (da 3 a 12 settimane) e lungo termine (fino a 12 mesi) sia in individui adulti che in bambini affetti da dermatite atopica.⁶⁶

L'uso topico degli inibitori della calcineurina hail vantaggio di non avere il rischio di indurre atrofia cutanea non interferendo sulla sintesi di collagene e quindi sullo spessore cutaneo.

Gli inibitori della calcineurina essere utilizzati anche per limitare l'utilizzo di corticosteroidi nel lungo periodo.⁶⁷

Gli effetti collaterali più frequenti sono rappresentati da reazioni cutanee locali come bruciore e dolore puntorio.e sono più frequenti rispetto agli eventi avversi riscontrati in corso di terapia corticosteroidica. Tuttavia tendono a diminuire nel tempo e sono ridotti nel caso in cui la terapia con inibitori della calcineurina sia preceduta da una fase trattamento con corticosteroidi.⁶⁸

La possibilità di combinare le due terapie è un'ulteriore strategia terapeutica .Gli steroidi topici ad elevata potenza vantano una maggiore rapidità d'azione se utilizzati per un controllo iniziale di una riacutizzazione di dermatite atopica permettono ridurre la frequenza degli effetti collaterali correlati agli inibitori della calcineurina che a loro volta esercitano un buon controllo della malattia a lungo termine senza incorrere nel rischio di atrofia cutanea.

Nel Gennaio 2006 la FDA (US Food and Drug Administration) aveva messo in allerta sulla possibile associazione tra l'uso degli inibitori della calcineurina e tumori maligni, in particolare linfomi cutanei; successivamente analisi epidemiologiche e dati clinici hanno smentito una relazione causale.⁶⁹ In particolare in studi registrati che anno arruolato pazienti pediatrici in cura con tacrolimus (durata di 5,5 anni) o pimecrolimus (per 6,5 anni), il numero di patologie maligne osservate risulta essere più basso o uguale a un campione della popolazione generale.⁶⁹

1.8.3 Fototerapia

Nella DA dell'adulto, quando la terapia topica non riesce a controllare la malattia, può essere considerato un trattamento di breve durata (4-8 settimane) di fototerapia. La luce ultravioletta ha dimostrato un effetto immunomodulatore sulla cute e può essere utilizzata per diminuire la severità della patologia e la frequenza delle riacutizzazioni.^{70 71}

In particolare un recente studio suggerisce che l'uso di UVA1 è più efficace nel trattare riacutizzazioni di dermatite atopica, invece UVB a banda stretta è più consono per il trattamento nel management a lungo termine.⁷²

La sua efficacia è legata alla capacità di inibire la sintesi del DNA e, di conseguenza, la proliferazione dei cheratinociti e delle fibre nervose, la funzionalità delle cellule dendritiche, la sopravvivenza dei linfociti⁷³.

Gli eventi avversi più frequenti sono l'insorgenza di eritema, ustioni, invecchiamento cutaneo, cheratosi attinica, riattivazione herpes virus e potenziale sviluppo di linfomi cutanei e non-melanoma-skin-cancer⁷⁴.

La fototerapia non deve essere associata con l'utilizzo degli inibitori della calcineurina e dovrebbe essere evitata soprattutto nei mesi estivi in concomitanza dell'esposizione al sole; sono entrambi fattori che aumentano il rischio di sviluppare tumori cutanei.

1.8.4 Terapia sistemica

Corticosteroidi orali.

I corticosteroidi orali agiscono sopprimendo la liberazione di fattori proinfiammatori come citochine, leucotrieni, chemochine, prostaglandine e inibendo l'esposizione di molecole d'adesione endoteliali, dell'attività mitotica macrofagica, della degranolazione mastocitaria, riduzione dei globuli bianchi circolanti⁷⁵.

La loro azione antinfiammatoria e immunosoppressiva è per il trattamento a breve termine (da tre giorni a tre settimane) delle riacutizzazioni severe, non per il trattamento a lungo termine.

Risultano infatti importanti gli effetti collaterali del loro utilizzo a lungo termine: ipertensione, diabete, glaucoma, osteoporosi, fragilità capillare, sindrome metabolica, sindrome di Cushing, ulcera peptica, agitazione e insonnia⁷⁶.

Ciclosporina.

Si tratta di un farmaco con una efficace attività immunosoppressiva sui linfociti T e sulla produzione di IL-2. Risulta essere indicata per la DA severa non rispondente alla terapia topica, sia nei bambini sia negli adulti. Secondo uno studio i pazienti trattati con ciclosporina per 6-8 settimane hanno mostrato un miglioramento del 55% della severità di malattia⁷⁷, in particolare il 22% con un dosaggio inferiore alla dose minima di 3 mg/kg/die e il 40% con un dosaggio uguale o superiore a 40 mg/kg. Può essere utilizzata in maniera continuativa per un massimo di 2 anni, altrimenti un altro schema terapeutico prevede l'alternanza di periodi di utilizzo di 12 settimane con periodi di pausa.

Gli eventi avversi più comuni e importanti sono: ipertensione nel breve termine, nefrotossicità a lungo termine, diabete, tremori, cefalea, parestesie, nausea, diarrea, mialgie, squilibri elettrolitici, iperuricemia, dislipidemia, ipertricosi e iperplasia gengivale. Sono stati riportati anche rari casi di linfoma T cutaneo, linfoma non-Hodgkin e papulosi linfomatoide⁷⁸.

Risulta consigliata la misurazione giornaliera dei valori pressori specie all'inizio del trattamento e si raccomandano le analisi ematochimiche trimestrali per valutare l'emocromo, la funzionalità renale, gli elettroliti, la glicemia, il profilo lipidico, la funzionalità epatica e l'uricemia⁷⁹.

Antistaminici

Una classe di farmaci frequentemente prescritti, insieme alla terapia topica o ad altre terapie sistemiche concomitanti, sono gli antistaminici orali, terapia sintomatica volta a contenere il prurito. Gli anti-H1 di seconda generazione mostrano, tuttavia, una modesta efficacia nell'alleviare la sintomatologia⁸⁰ rispetto agli anti-H1 di prima generazione. Pertanto, in caso di prurito severo che disturba l'igiene del sonno, sono da prediligere gli anti-H1 di prima generazione, sfruttandone le proprietà sedative.

1.8.5 Farmaci a target molecolare

Dupilumab

Il 28 marzo 2017 è stato approvato dall'FDA il dupilumab.

Dupilumab, antagonista competitivo della subunità α dell'IL-4R α , è un anticorpo monoclonale totalmente umano della sottoclasse delle IgG4 e inibisce il signaling di IL-4 e IL-13.⁸¹

Il legame avviene sia a livello del recettore classico dell'IL-4 (tipo I), espresso soprattutto dalle cellule ematopoietiche, sia a livello del recettore "alternativo" (tipoII) comune a IL-4 e IL-13, espresso da monociti-macrofagi, linfociti B, linfociti T, linfociti NK, cellule endoteliali, fibroblasti e cheratinociti.⁸¹

L'IL-13 è prodotta esclusivamente dai linfociti Th2, mentre l'IL-4 anche dai basofili e dai mastociti attivati. Dopo il legame con il recettore, viene attivata la via di trasduzione del segnale JAK/STAT6, che a sua volta attiva fattori di trascrizione nucleari che determinano effetti diversi in varie cellule⁸²:

- Linfociti B: attivazione, proliferazione, differenziazione plasmacellulare, iperespressione di MHC di classe II e produzione di IgE e IgG4
- Linfociti T: proliferazione, differenziazione Th2, inibizione produzione IFN- γ

- Monociti: iperespressione di MHC di classe II, maturazione in cellule dendritiche, inibizione produzione IFN α/β , differenziazione dei macrofagi in M2
- Granulociti: aumento dell'adesione endoteliale, aumento fagocitosi neutrofila
- Mastociti: proliferazione, aumento espressione Fc ϵ RI
- Fibroblasti: aumento deposizione collagene e fibronectina
- Endotelio: proliferazione e iperespressione VCAM-1
- Epatociti: inibizione lipogenesi

Dupilumab è prodotto tramite tecniche di DNA ricombinante in colture cellulari in sospensione di CHO (Chinese Hamster Ovary)⁸¹.

Il farmaco è stato approvato dalla US FDA nel 2017 per il trattamento di pazienti adulti con dermatite atopica moderata/severa non controllata tramite terapia topica o quando questi farmaci non siano indicati. Nel 2019 l'indicazione è stata estesa anche a pazienti di età maggiore o uguale a 12 anni.

La dose iniziale raccomandata nei pazienti adulti è di 600mg (due iniezioni da 300mg) seguita da una dose di 300mg somministrata a settimane alterne sotto forma di iniezione sottocutanea. Dupilumab può essere utilizzato con o senza corticosteroidi topici. È consentito l'utilizzo di inibitori della calcineurina, ma deve essere limitato alle sole aree problematiche come viso, collo, pieghe cutanee e genitali.

L'efficacia e la sicurezza di dupilumab come monoterapia e in combinazione con corticosteroidi topici sono state valutate principalmente in due studi clinici pivotali, randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo (SOLO 1, SOLO) condotti su pazienti di età uguale o maggiore a 18 anni affetti da dermatite atopica da moderata a grave definita dalla valutazione generale dello sperimentatore (IGA) con un punteggio ≥ 3 , dall'indice di gravità dell'eczema (EASI) con un punteggio ≥ 16 e da un coinvolgimento minimo della superficie corporea (BSA) $\geq 10\%$. Art 20

Lo scopo principale di questi studi era di raggiungere un punteggio Iga di 0 o 1 e quindi una riduzione di 2 punti in questo score dal baseline alle week16.⁸³

Nello studio SOLO1, tra i 671 pazienti, lo scopo è stato raggiunto in 85 pazienti (nel gruppo con unica somministrazione settimanale di Dupilumab) e in 83 pazienti (nel gruppo con doppia somministrazione settimanale di Dupilumab) e solo in 23 pazienti del gruppo placebo, mentre nello studio SOLO2 tra i 708 pazienti il risultato è stato evidente rispettivamente in 84, 87 e 20 pazienti.⁸³

Dal baseline alla settimana 16, in entrambi gli studi, almeno il 75% pazienti ha registrato un miglioramento dello score EASI, inoltre sono stati registrati riduzione del prurito, dell'ansia e della depressione associati alla patologia.⁸³

Tra gli effetti collaterali si registrano reazioni nel sito di iniezione e la congiuntivite, entrambi più frequenti nei gruppi in trattamento con Dupilumab, piuttosto che nei pazienti a cui è stato somministrato placebo.⁸³

Oltre ai vari trials sulla DA, sono stati condotti e sono tutt'ora in atto studi clinici che stanno testando l'utilizzo del dupilumab in altre patologie come asma, poliposi nasale ed esofagite eosinofila, dove il signalling IL-4 dipendente riveste un ruolo patogenetico preponderante.⁸⁴

Baricitinib

Baricitinib è un inibitore selettivo e reversibile di Janus chinasi (JAK)1 e JAK2. I Janus chinasi (JAK) sono enzimi che trasducono segnali intracellulari dai recettori sulla superficie cellulare per una serie di citochine e di fattori di crescita coinvolti nella ematopoiesi, nell'infiammazione e nella funzione immunitaria. All'interno del percorso di segnalazione intracellulare, i JAK fosforilano ed attivano trasduttori di segnale e attivatori della trascrizione (STAT), che inducono l'espressione del gene all'interno della cellula. Baricitinib modula queste vie di segnalazione inibendo parzialmente

l'attività enzimatica di JAK1 e JAK2, riducendo in tal modo la fosforilazione e l'attivazione degli STAT.⁸⁵

Molte delle citochine rilevanti dal punto di vista dermatologico sono correlate con il pathway JAK-STAT e includono: IFN- α/β , IFN- γ , le interleuchine che si legano alla catena γ comune del recettore IL-2 (come IL-4 e IL-5), IL-13 e IL-23. Sebbene altre citochine come TNF- α , IL-1, e IL-17 non siano strettamente collegate al pathway JAK-STAT, in alcuni casi i JAK inibitori possono sopprimere indirettamente queste citochine, soprattutto IL-17, grazie a all'azione inibitoria di IL-23 e delle citochine STAT-dipendenti che agiscono a monte.⁸⁶

L'efficacia e la sicurezza del Baricitinib è stata valuta in pazienti con DA moderata-severa.

In uno studio di fase 2, doppio cieco, randomizzato e placebo-controlled, pubblicato nel 2019, sono stati coinvolti 124 pazienti con DA moderata o severa i quali hanno applicato corticosteroide topico (TCSs) prima della randomizzazione in 3 gruppi: al primo è stato somministrato giornalmente il placebo, al secondo 2mg di baricitinib, al terzo 4mg di baricitinib per 16 settimane.

Lo scopo primario è stato quello di mettere in proporzione i pazienti dei due gruppi in cura con il farmaco che hanno raggiunto la riduzione di almeno il 50% dell' Eczema Area and Severity Index (EASI-50) con quelli del gruppo placebo. I risultati hanno evidenziato alle 16^o settimana una diminuzione di EASI-50 del 61% nel gruppo di pazienti in cura con 4mg di Baricitinib e del 37% del gruppo placebo. Baricitinib ha inoltre migliorato il prurito e la qualità del sonno.⁸⁶

Le reazioni avverse da farmaco (ADR) più frequentemente riportate che si verificano in $\geq 2\%$ dei pazienti trattati con Baricitinib in monoterapia o in associazione con DMARD sintetici convenzionali sono state l'aumento del colesterolo LDL (33,6%), le infezioni del tratto respiratorio superiore (14,7%) e la nausea (2,8%). Le infezioni riportate durante il trattamento con Olumiant comprendono l'Herpes zoster.⁸⁵

Upadacitinib

Upadacitinib è un inibitore selettivo e reversibile delle JAK. Nei test cellulari umani upadacitinib inibisce preferibilmente la segnalazione da parte di JAK1 o JAK1/3 con una selettività funzionale rispetto a quella dei recettori delle citochine che avviene tramite coppie di JAK2. (pdf6) In particolare viene inibita IL-6 (JAK1/JAK2)- indotta da STAT3 e IL-7 (JAK1/JAK3) indotta da STAT5.⁸⁷

L'efficacia di questo farmaco nel trattamento della DA è stata avvalorata da diversi studi, in particolare un recente studio pubblicato nel Novembre 2019 ha ottenuto ottimi risultati.

Il trial doppio cieco, placebo controlled, ha coinvolto 167 pazienti, refrattari alla terapia topica con corticosteroidi, i quali sono divisi in 4 gruppi; a ciascuno dei quali è stato somministrato giornalmente 7,5mg, 15 mg o 30mg di Upadacitinib o il placebo per 16 settimane. L'efficacia è stata valutata prendendo in considerazione l'indice EASI. A 16 settimane è stato osservato un miglioramento Easi del 39%, 62% e 74% rispettivamente nei tre gruppi con 7,5mg, 15mg, 30mg di Upadacitinib in confronto al 23% del gruppo placebo. Gli effetti collaterali sono stati riscontrati solo nel 4,8% (2 su 42), 2,4% (1 su 42) e 0% (0 su 42) nei gruppi in cura con Upadacitinib.

Gli effetti indesiderati più comuni riscontrati (che possono riguardare più di 1 persona su 10) sono infezioni delle vie respiratorie superiori (infezioni di naso e gola). Gli effetti indesiderati gravi di maggior rilievo sono le infezioni gravi.⁸⁸

PARTE SPERIMENTALE

CAPITOLO 2: SCOPO DELLO STUDIO

L'obiettivo dello studio è quello di valutare l'efficacia delle nuove terapie a target molecolare, nello specifico Dupilumab, Baricitinib e Upadacitinib, nei pazienti affetti da DA moderata o severa e valutare l'impatto che la terapia ha sulla qualità della vita del paziente. Si tratta di uno studio osservazionale, in real life setting, che raccoglie i dati dei pazienti dall'inizio delle rispettive terapie (T0) fino alla settimana (T16) di trattamento. Alla luce dei punteggi ottenuti dalle scale per la valutazione della severità della DA, quali EASI, IGA e SCORAD, e degli scores sulla qualità della vita, ottenuti tramite questionari compilati dai pazienti, quali POEM, HADS, EQ5D e DLQI, è stato possibile confrontare l'efficacia delle terapie utilizzate non solo nel controllo della patologia, ma soprattutto in termini di miglioramento della qualità della vita.

3.1 Criteri di inclusione

Tra i pazienti afferenti alla Clinica di Dermatologia dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria "Ospedali Riuniti" di Ancona, sono stati selezionati i pazienti di età superiore ai 18 aa affetti da DA moderata o cronica da lungo tempo e refrattari o scarsamente rispondenti alla terapia topica ed orale convenzionale. Questi sono stati candidati alla terapia con farmaci a target molecolare e quindi divisi in 3 gruppi in base alla somministrazione di Dupilumab, Baricitinib o Upadacitinib. Sono stati ammessi allo studio i pazienti con un punteggio EASI uguale a maggiore a 24 per la somministrazione di dupilumab o un punteggio uguale o maggiore a 16 per i pazienti del gruppo a cui è stato somministrato baricitib o upadacitinib.

Dupilumab è stato somministrato alla dose di 300mg (1 fiala sc) ogni 2 settimane, dopo una dose iniziale di 60 mg (2 fiale sc), baricitinib 1, 2 o 4 mg/ die (in 3 cp/die) e upadacitinib 15 o 30 mg (in 3 cp) al dì.

Al baseline sono stati raccolti i dati anagrafici, misurati i parametri vitali ed è stata valutata la severità di malattia dei pazienti tramite gli score IGA, EASI e SCORAD e la qualità della vita tramite l'auto-somministrazione dei questionari POEM, DLQI, EQ-5D e HADS. Le visite e la somministrazione dei questionari sono stati successivamente effettuati alla 4° settimana (W4) e alla 16° settimana (W16) dall'inizio della terapia col farmaco biologico, per ciascuno dei 3 gruppi in terapia.

3.2 Descrizione delle scale e dei questionari utilizzati

IGA (Investigator's Global Assessment)

L'IGA consente ai dermatologi di valutare la gravità della malattia al momento dell'osservazione e consiste in una scala di gravità a 5 punti: da assenza di malattia a malattia grave grave (0 = assenza di lesioni, 1 = malattia lievissima, 2 = malattia lieve, 3 = malattia moderata, 4 = malattia severa).

IGA utilizza la presenza di eritema, placche, papule, escoriazioni e croste come linee guida per la valutazione generale della gravità⁸⁹.

Score	Standard Definitions	Morphological Descriptors
0= Clear	No inflammatory signs	No inflammatory signs
1= Almost clear	Just perceptible erythema, and just perceptible papulation/infiltration	Barely perceptible erythema and/or minimal lesion elevation
2= Mild	Mild erythema and mild papulation/infiltration	Visibly detectable, light pink erythema and very slight elevation
3= Moderate	Moderate erythema and moderate papulation/infiltration	Dull red, clearly distinguishable erythema; clearly perceptible elevation
4= Severe	Severe erythema and severe papulation/infiltration	Deep/dark red erythema; marked and extensive elevation

EASI (Eczema Area and Severity Index)

L'EASI è stato sviluppato modificando il PASI (Psoriasis Area e Severity Index), un sistema di punteggio ampiamente accettato e standardizzato per la psoriasi⁸⁹.

L'EASI valuta due dimensioni della dermatite atopica:

- l'estensione della malattia in quattro siti corporei: testa, tronco, arti superiori e arti inferiori
- segni clinici: eritema, indurimento/papule, escoriazione, e lichenificazione ognuno in una scala da 0 a 3

Il punteggio va da 0 a un massimo di 72, che indica la massima severità.

Definizione del punteggio:

Erythema 0 – none 1 – mild 2 – moderate 3 – severe	 Faintly detectable erythema: very light pink Dull red, clearly distinguishable Deep / dark red
Infiltration/ Papulation 0 – none 1 – mild 2 – moderate 3 – severe	 Barely perceptibile elevation Clearly perceptibile elevation but not extensive Marked and extensive elevation
Excoriations	

0 – none	
1 – mild	Scant evidence of excoriations with no sign of deeper skin damage
2 – moderate	Several linear marks of skin with some showing evidence of deeper skin injury (erosion, crust)
3 – severe	Many erosive or crusty lesions
Lichenification	
0 – none	
1 – mild	Slight thickening of the skin discernible only by touch and with skin markings minimally exaggerated
2 – moderate	Definite thickening of the skin with skin markings exaggerated so that they form a visible criss-cross pattern
3 – severe	Thickened indurated skin with skin markings visibly portraying an exaggerated criss-cross pattern

Calcolo del punteggio:

	Head	Trunk	Upper extremities	Lower extremities	
Erythema	(_____)	(_____)	(_____)	(_____)	
Infiltration / papulation	+_____	+_____	+_____	+_____	
Excoriations	+_____	+_____	+_____	+_____	
Lichenification	+_____)	+_____)	+_____)	+_____)	
Area of	X	X	X	X	

involvement					
Multiplier	x0.1 =	x0.3 =	x0.2 =	x0.4 =	
Score	(_____ +	_____ +	_____ +	_____) =	Total score

SCORAD

Tramite lo SCORAD, si può misurare lo stato di malattia negli ultimi 3 giorni attraverso tre indicatori:

- l'estensione dell'eczema in rapporto alla superficie corporea
- l'intensità dei sintomi
- l'intensità del prurito e dei disturbi del sonno

I punteggi ottenuti determineranno lo SCORAD, l'indice che consente di valutare la gravità dell'eczema:

- DA leggera: SCORAD < 25
- DA moderata: SCORAD > 25 e < 50
- DA grave: SCORAD > 50

**SCORAD
EUROPEAN TASK FORCE
ON ATOPIC DERMATITIS**

INSTITUTION

Last Name First Name

PHYSICIAN

Date of Birth: DD/MM/YY

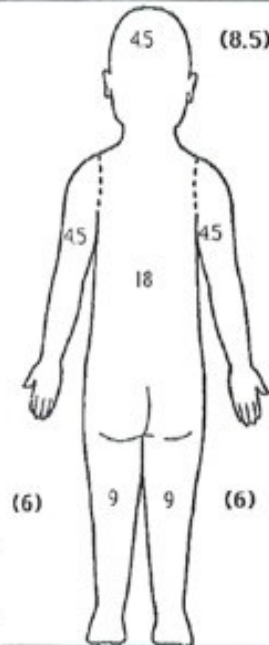
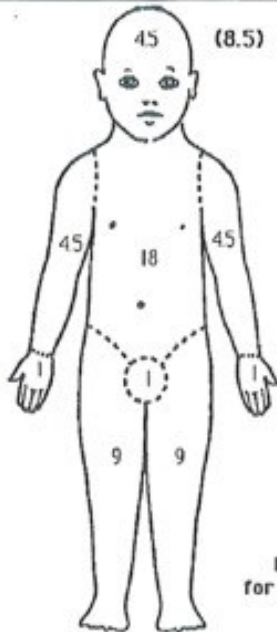
Date of Visit

Topical Steroid used:

Potency (brand name)

Amount / Month (6)

Number of flares / Month



Figures in parenthesis for children under two years

A: EXTENT Please indicate the area involved

B: INTENSITY

CRITERIA	INTENSITY
Erythema	
Edema/Papulation	
Oozing/crust	
Excoriation	
Lichenification	
Dryness *	

MEANS OF CALCULATION

INTENSITY ITEMS
(average representative area)
0= absence
1= mild
2= moderate
3= severe

* Dryness is evaluated on uninvolved areas

**C: SUBJECTIVE SYMPTOMS
PRURITUS+SLEEP LOSS**

SCORAD $A/5+7B/2+C$

Visual analog scale
(average for the last
3 days or nights)

PRURITUS (0 to 10)

SLEEP LOSS (0 to 10)

0

10

TREATMENT:

REMARKS:

POEM (Patient-Oriented Eczema Measure)

Il POEM è un questionario che valuta la frequenza di segni e sintomi riferita dal paziente nella settimana precedente alla visita⁹⁰. Per ciascuna domanda si assegna un punteggio: 0=mai; 1= 1-2 giorni; 2= 3-4 giorni; 3= 5-6 giorni; 4= ogni giorno, per un punteggio totale che va da 0 a 28.

1. Nell'ultima settimana, per quanti giorni Lei ha presentato prurito alla pelle a causa dell'eczema?
2. Nell'ultima settimana, per quante notti Lei ha dormito male a causa dell'eczema?
3. Nell'ultima settimana, per quanti giorni ha presentato sanguinamento della pelle a causa dell'eczema?
4. Nell'ultima settimana, per quanti giorni Lei ha presentato un'essudazione o una secrezione di liquido chiaro dalla pelle a causa dell'eczema?
5. Nell'ultima settimana, per quanti giorni Lei ha presentato lesioni della pelle a causa dell'eczema?
6. Nell'ultima settimana, per quanti giorni Lei ha presentato una desquamazione della pelle a causa dell'eczema?
7. Nell'ultima settimana, per quanti giorni Lei ha presentato secchezza o ruvidezza della pelle a causa dell'eczema?

Punteggio:

- da 0 a 2 eczema assente;
- da 3 a 7 lieve;
- da 8 a 16 moderato;
- da 17 a 24 severo;
- da 25 a 28 grave.

DLQI (Dermatology Life Quality Index)

Il DLQI è un questionario che valuta l'impatto della condizione cutanea sulla qualità della vita del paziente nella settimana precedente alla visita⁹¹.

Per ciascuna domanda si assegna un punteggio: 0=per niente o non riguarda il mio caso; 1=un po'; 2=molto; 3=moltissimo; per un punteggio totale che va da 0 a 30.

1. Negli ultimi 7 giorni, ha avuto prurito, dolore, o sensazioni di bruciore alla pelle?
2. Negli ultimi 7 giorni, si è sentito/a imbarazzato/a o a disagio a causa dei suoi problemi alla pelle?
3. Negli ultimi 7 giorni, i suoi problemi alla pelle le hanno creato fastidi per fare la spesa, occuparsi della casa (o del giardino)?
4. Negli ultimi 7 giorni, i suoi problemi alla pelle hanno influenzato la scelta dei vestiti da indossare?
5. Negli ultimi 7 giorni, i suoi problemi alla pelle hanno influito sulle sue attività con gli altri, o di tempo libero?
6. Negli ultimi 7 giorni, i suoi problemi alla pelle le hanno reso difficile praticare sport?
7. Negli ultimi 7 giorni, i suoi problemi alla pelle le hanno creato difficoltà nel lavoro o nello studio?
8. Negli ultimi 7 giorni, i suoi problemi alla pelle le hanno creato difficoltà con il/la suo/a compagno/a, con gli amici intimi o con i parenti?
9. Negli ultimi 7 giorni, i suoi problemi alla pelle le hanno creato difficoltà di carattere sessuale?
10. Negli ultimi 7 giorni, la cura per la pelle le ha dato problemi, per esempio portandole via del tempo o sporcando in casa?

Range valori: da 0 a 1 nessun effetto sulla vita del paziente; da 2 a 5 lieve effetto sulla vita del paziente; da 6 a 10 effetto moderato sulla vita del paziente; da 11 a 20 importanti effetti sulla vita del paziente; da 21 a 30 effetti molto importanti sulla vita del paziente.

EQ-5D VAS

L'EQ-VAS, strumento del gruppo EuroQoL, registra la salute del proprio paziente su una scala analogica visiva verticale, dove gli *endpoint* sono etichettati come "Lo stato di salute migliore che possiate immaginare" e "Lo stato di salute peggiore che possiate immaginare". Può essere utilizzato come misura quantitativa degli *outcomes* sanitari che riflettono il giudizio del paziente⁹².

Indicare quale delle seguenti affermazioni descrive meglio il suo stato di salute oggi, segnando con una crocetta (così) una sola casella di ciascun gruppo.

Capacità di Movimento

Non ho difficoltà nel camminare

Ho qualche difficoltà nel camminare

Sono costretto/a a letto

Cura della Persona

Non ho difficoltà nel prendermi cura di me stesso

Ho qualche difficoltà nel lavarmi o vestirmi

Non sono in grado di lavarmi o vestirmi

Attività Abituali (*per es. lavoro, studio, lavori domestici, attività familiari o di svago*)

Non ho difficoltà nello svolgimento delle attività abituali

Ho qualche difficoltà nello svolgimento delle attività abituali

Non sono in grado di svolgere le mie attività abituali

Dolore o Fastidio

Non provo alcun dolore o fastidio

Provo dolore o fastidio moderati

Provo estremo dolore o fastidio

Ansia o Depressione

Non sono ansioso o depresso

Sono moderatamente ansioso o depresso

Sono estremamente ansioso o depresso

Ciascuna risposta ha valore rispettivamente da 0 a 2 e i punteggi che si possono ottenere sono:

- da 0 a 2 stato di salute normale;
- da 3 a 7 borderline;
- da 8 a 10 stato di salute patologico.

Per aiutarla ad esprimere il suo stato di salute attuale, abbiamo disegnato una scala graduata (simile ad un termometro) sulla quale il migliore stato di salute immaginabile è contrassegnato dal numero 100 ed il peggiore dallo 0.

Vorremmo che indicasse su questa scala quale è, secondo lei, il livello del suo stato di salute oggi, tracciando una linea dal riquadro sottostante fino al punto che corrisponde al suo stato attuale di salute.

**Il suo stato
di salute**

Migliore stato
di salute
immaginabile



Peggior stato
di salute
immaginabile

HADS

HADS è un questionario sviluppato per riconoscere stati d'ansia e di depressione in pazienti affetti da DA e altre malattie organiche, con l'esclusione degli indicatori somatici di distress psicologico (per es., cefalea, insonnia, vertigini, perdita di peso, astenia) che possono essere legati alla presenza della malattia organica stessa o a una conseguenza degli interventi terapeutici.

La HADS è costituita da 14 domande, 7 per l'ansia e 7 per la depressione. Il formato di risposta è una scala da 0 a 3.(0= assente, 3= molto grave).⁹³

I punteggi che si possono ottenere sia per per l'ansia che per la depressione sono i seguenti:

- da 0 a 7 normale (non caso patologico);
- da 8 a 10 caso dubbio (situazione che potenzialmente potrebbe evolvere in senso psicopatologico);
- da 11 a 21 indicativo della presenza di ansia o depressione clinicamente rilevante (caso certo).

HADS

La preghiamo di mettere una X accanto alla risposta che si avvicina maggiormente a come si è sentita nell'arco dell'ultima settimana. Non ci metta troppo tempo: la risposta immediata è la migliore.

D	A		D	A	
		Mi sento agitato e teso:			Mi sento rallentato:
	3	Quasi sempre	3		Quasi sempre
	2	Spesso	2		Molto spesso
	1	Qualche volta	1		Qualche volta
	0	Mai	0		Mai
		Le cose che un tempo mi piacevano ora mi piacciono:			Provo un sentimento di paura, un senso di tensione allo stomaco:
0		Nello stesso modo		0	Mai
1		Meno di prima		1	Qualche volta
2		Molto poco		2	Abbastanza spesso
3		Quasi per niente		3	Molto spesso
		Provo un sentimento di apprensione, come se dovesse succedere qualcosa di terribile:			Non curo più il mio aspetto fisico:
	3	Sì, in modo intenso	3		Completamente
	2	Sì, ma non in modo intenso	2		Non me ne curo abbastanza
	1	Un po', non da preoccuparmi	1		Forse me ne curo di meno
	0	Per niente	0		Me ne curo come al solito
		Riesco a ridere e vedere il lato divertente delle cose:			Mi sento irrequieto e incapace di stare fermo:
0		Sì, come ho sempre fatto		3	Moltissimo
1		Un po' meno di un tempo		2	Abbastanza
2		Molto meno di un tempo		1	Poco
3		Non vi riesco affatto		0	Per niente
		Mi passano per la mente pensieri preoccupanti:			Pregusto con piacere le cose:
	3	Molto spesso	0		Come ho sempre fatto
	2	Spesso	1		Un po' meno di un tempo
	1	A volte	2		Molto meno di un tempo
	0	Solo ogni tanto	3		Quasi per niente
		Mi sento di buon umore:			Provo sensazioni di panico improvviso:
3		Mai		3	Molto spesso
2		Raramente		2	Abbastanza spesso
1		Qualche volta		1	Meno molto spesso
0		Quasi sempre		0	Mai
		Riesco a sedermi e rilassarmi:			Provo piacere leggendo un libro o seguendo un programma alla tv o radio:
	0	Sempre	0		Spesso
	1	Spesso	1		Qualche volta
	2	Qualche volta	2		Non spesso
	3	Mai	3		Molto raramente

Per favore, controlli di aver risposto a tutte le domande, grazie

3.3 Outcomes di efficacia

Outcomes primari

1. Raggiungimento riduzione indice EASI 75 e EASI 90 a 4 e 16 settimane
2. Raggiungimento di uno stato di severità di malattia “clear” (IGA = 0) o “almost clear” (IGA = 1) alla settimana 16
3. Diminuzione del punteggio SCORAD.

Outcomes secondari: patient reported outcomes (PRO)

1. Variazione punteggi POEM, DLQI, EQ-5D, HADS e NRS
2. Eventi avversi segnalati

3.4 Analisi statistica

Data la numerosità dei gruppi di trattamento, è stato seguito un approccio non parametrico all'analisi dei dati e le variabili sono state sintetizzate attraverso la mediana e lo scarto interquartile (1° - 3° quartile).

Le variazioni assolute fra T16 e T0 delle variabili di interesse sono state confrontate attraverso il test di Kruskal-Wallis.

La valutazione nel tempo delle variabili di interesse è stata effettuata separatamente per i tre tipi di trattamento, eseguendo il test di Friedman.

Un livello di probabilità del 5% è stato utilizzato per la significatività statistica.

CAPITOLO 4: RISULTATI

Nello studio sono stati inclusi 31 pazienti (14M e 17F) e tutti dal baseline (T0) hanno raggiunto la settimana 16 (W16); a 18 pazienti è stato somministrato dupilumab, a 4 pazienti baricitinib e a 9 pazienti upadacitinib.

Nel gruppo dupilumab 1 paziente era affetto da dermatite atopica con forma generalizzata – eritrodermica, 2 con forma “airborne contact dermatitis”, 4 con forma “prurigo-like” e i restanti 11 con forma classica.

Nel gruppo baricitinib 1 paziente era affetto da dermatite atopica con forma “fotosensibile”, ed i restanti 3 pazienti dalla forma classica.

Nel gruppo upadacitinib 7 pazienti erano affetti dalla forma classica, 2 dalla forma tipo “eczema delle mani”.

Vi è da considerare che per la somministrazione di dupilumab l’indice di gravità di malattia EASI deve essere ≥ 24 , per gli altri farmaci (baricitinib e upadacitinib) l’indice EASI deve essere ≥ 16 , pertanto non vengono considerate arruolabili le forme “portrait dermatitis” o “dirty neck”, se non intese come parte del quadro clinico classico, che coinvolge abitualmente le superfici flessorie degli arti e il tronco.

Risultati punteggi dei vari score per ciascun gruppo

GRUPPO1: dupilumab

EASI	T0	W4	W16
PAZIENTE 1	27	9	3
PAZIENTE 2	28	8	6

PAZIENTE 3	34,8	4,4	2
PAZIENTE 4	19	4	0
PAZIENTE 5	30,6	0	0
PAZIENTE 6	34,2	6,3	4
PAZIENTE 7	22,9	0	0
PAZIENTE 8	28,7	8,4	2,4
PAZIENTE 9	30,7	6,2	3
PAZIENTE 10	24,6	7,3	4
PAZIENTE 11	25	6	4
PAZIENTE 12	25	3	3
PAZIENTE 13	25	12	12
PAZIENTE 14	26	6	3
PAZIENTE 15	26	6	8
PAZIENTE 16	25	7	7
PAZIENTE 17	39	7	3
PAZIENTE 18	39	5	4

SCORAD	T0	W4	W16
PAZIENTE 1	81	12	3
PAZIENTE 2	77	16	12
PAZIENTE 3	84	9	3
PAZIENTE 4	67	7	0
PAZIENTE 5	89	0	0
PAZIENTE 6	86	24	14
PAZIENTE 7	59	0	0

PAZIENTE 8	78	12	9
PAZIENTE 9	61	6	8
PAZIENTE 10	63	32	6
PAZIENTE 11	60	24	30
PAZIENTE 12	72	5	6
PAZIENTE 13	68	42	12
PAZIENTE 14	71	25	5
PAZIENTE 15	73	20	7
PAZIENTE 16	75	28	10
PAZIENTE 17	82	24	6
PAZIENTE 18	78	15	7

POEM	T0	W4	W16
PAZIENTE 1	20	10	12
PAZIENTE 2	16	8	3
PAZIENTE 3	25	0	4
PAZIENTE 4	22	10	10
PAZIENTE 5	17	6	6
PAZIENTE 6	18	7	14
PAZIENTE 7	15	2	3
PAZIENTE 8	18	5	2
PAZIENTE 9	20	11	11
PAZIENTE 10	15	6	3
PAZIENTE 11	16	8	5
PAZIENTE 12	10	5	3
PAZIENTE 13	13	6	5
PAZIENTE 14	18	8	2

PAZIENTE 15	20	11	6
PAZIENTE 16	10	6	5
PAZIENTE 17	22	9	1
PAZIENTE 18	24	8	6

DLQI	T0	W4	W16
PAZIENTE 1	10	0	1
PAZIENTE 2	24	6	2
PAZIENTE 3	7	0	0
PAZIENTE 4	19	1	0
PAZIENTE 5	9	1	0
PAZIENTE 6	7	1	3
PAZIENTE 7	7	1	0
PAZIENTE 8	10	1	1
PAZIENTE 9	16	1	1
PAZIENTE 10	21	2	2
PAZIENTE 11	17	8	2
PAZIENTE 12	4	2	1
PAZIENTE 13	18	9	3
PAZIENTE 14	14	2	1
PAZIENTE 15	15	3	2
PAZIENTE 16	14	3	2
PAZIENTE 17	4	1	1
PAZIENTE 18	8	6	2

EQ-5D%	T0	W4	W16
PAZIENTE 1	30	60	90
PAZIENTE 2	36	78	84
PAZIENTE 3	31	90	70
PAZIENTE 4	59	68	75
PAZIENTE 5	70	89	90
PAZIENTE 6	43	64	65
PAZIENTE 7	20	85	20
PAZIENTE 8	44	68	80
PAZIENTE 9	30	75	78
PAZIENTE 10	40	82	90
PAZIENTE 11	55	76	86
PAZIENTE 12	65	70	82
PAZIENTE 13	45	50	55
PAZIENTE 14	56	84	92
PAZIENTE 15	40	73	78
PAZIENTE 16	66	90	82
PAZIENTE 17	65	83	90
PAZIENTE 18	30	68	70

HADS D	T0	W4	W16
PAZIENTE 1	6	3	2
PAZIENTE 2	3	4	3
PAZIENTE 3	2	2	1
PAZIENTE 4	8	4	3
PAZIENTE 5	1	1	1
PAZIENTE 6	4	3	2

PAZIENTE 7	4	2	3
PAZIENTE 8	2	4	3
PAZIENTE 9	14	12	2
PAZIENTE 10	2	2	2
PAZIENTE 11	4	3	3
PAZIENTE 12	3	2	2
PAZIENTE 13	4	1	1
PAZIENTE 14	2	2	1
PAZIENTE 15	5	3	2
PAZIENTE 16	7	5	5
PAZIENTE 17	2	1	3
PAZIENTE 18	5	3	3

HADS A	T0	W4	W16
PAZIENTE 1	5	2	3
PAZIENTE 2	2	9	7
PAZIENTE 3	5	6	7
PAZIENTE 4	12	10	7
PAZIENTE 5	3	1	2
PAZIENTE 6	7	6	5
PAZIENTE 7	9	8	8
PAZIENTE 8	6	6	5
PAZIENTE 9	16	14	3
PAZIENTE 10	8	4	6
PAZIENTE 11	2	2	1

PAZIENTE 12	7	7	1
PAZIENTE 13	3	2	3
PAZIENTE 14	8	4	2
PAZIENTE 15	7	4	2
PAZIENTE 16	9	6	5
PAZIENTE 17	3	3	5
PAZIENTE 18	2	2	2

NRS	T0	W4	W16
PAZIENTE 1	10	1	1
PAZIENTE 2	7	4	4
PAZIENTE 3	9	2	1
PAZIENTE 4	10	1	1
PAZIENTE 5	10	6	1
PAZIENTE 6	10	7	6
PAZIENTE 7	10	4	1
PAZIENTE 8	10	2	2
PAZIENTE 9	7	1	2
PAZIENTE 10	10	6	1
PAZIENTE 11	9	10	10
PAZIENTE 12	8	1	1
PAZIENTE 13	8	4	3
PAZIENTE 14	8	5	1
PAZIENTE 15	5	3	1
PAZIENTE 16	9	3	3
PAZIENTE 17	9	2	1
PAZIENTE 18	7	3	2

GRUPPO 2: baricitinib

EASI	T0	W4	W16
PAZIENTE 1	15,3	8	3,9
PAZIENTE 2	22,6	6,4	2,4
PAZIENTE 3	32,3	8,3	7,8
PAZIENTE 4	21	10,6	5

SCORAD	T0	W4	W16
PAZIENTE 1	58,5	30,5	30,6
PAZIENTE 2	59	32,8	21,4
PAZIENTE 3	69	36,5	33,5
PAZIENTE 4	60	36,6	29,8

POEM	T0	W4	W16
PAZIENTE 1	19	4	3
PAZIENTE 2	20	3	5
PAZIENTE 3	18	19	13
PAZIENTE 4	13	3	3

DLQI	T0	W4	W16
PAZIENTE 1	7	1	1
PAZIENTE 2	18	7	6
PAZIENTE 3	16	7	1
PAZIENTE 4	10	1	8

EQ-5D%	T0	W4	W16
PAZIENTE 1	75	74	80
PAZIENTE 2	50	79	65
PAZIENTE 3	50	70	73
PAZIENTE 4	61	68	55

HADS D	T0	W4	W16
PAZIENTE 1	1	0	0
PAZIENTE 2	8	6	6
PAZIENTE 3	14	13	14
PAZIENTE 4	17	10	9

HADS A	T0	W4	W16
PAZIENTE 1	5	1	0
PAZIENTE 2	10	0	0
PAZIENTE 3	17	12	11
PAZIENTE 4	16	9	15

NRS	T0	W4	W16
PAZIENTE 1	7	2	1
PAZIENTE 2	3	1	0
PAZIENTE 3	7	4	5
PAZIENTE 4	8	3	8

GRUPPO3: upadacitinib

EASI	T0	W4	W16
PAZIENTE 1	16,4	6,4	6,4
PAZIENTE 2	17,6	7,4	5
PAZIENTE 3	20,4	16	16,6
PAZIENTE 4	18,4	2,4	3
PAZIENTE 5	18,3	6,8	10
PAZIENTE 6	29,6	6,2	4,4
PAZIENTE 7	16	7,3	1,6
PAZIENTE 8	24,7	7,2	2,5
PAZIENTE 9	21	8,6	7,5

SCORAD	T0	W4	W16
PAZIENTE 1	58	27,8	24,5
PAZIENTE 2	56	32	17
PAZIENTE 3	61,9	56,2	47
PAZIENTE 4	60,8	22,2	21,4
PAZIENTE 5	62	55	40,1
PAZIENTE 6	65	34,2	23,4
PAZIENTE 7	52,5	28,5	10,8
PAZIENTE 8	66,3	28,6	26
PAZIENTE 9	64	30,5	31

POEM	T0	W4	W16
PAZIENTE 1	17	8	8
PAZIENTE 2	24	11	5

PAZIENTE 3	28	25	24
PAZIENTE 4	27	2	0
PAZIENTE 5	19	23	19
PAZIENTE 6	17	4	2
PAZIENTE 7	24	3	0
PAZIENTE 8	18	22	22
PAZIENTE 9	27	25	25

DLQI	T0	W4	W16
PAZIENTE 1	2	1	1
PAZIENTE 2	5	2	2
PAZIENTE 3	12	6	3
PAZIENTE 4	14	0	1
PAZIENTE 5	15	15	16
PAZIENTE 6	8	4	1
PAZIENTE 7	15	1	0
PAZIENTE 8	15	1	6
PAZIENTE 9	14	11	2

EQ5D%	T0	W4	W16
PAZIENTE 1	70	90	90
PAZIENTE 2	89	95	93
PAZIENTE 3	30	70	95
PAZIENTE 4	40	89	89
PAZIENTE 5	49	49	39
PAZIENTE 6	30	61	99
PAZIENTE 7	84	93	89

PAZIENTE 8	90	90	90
PAZIENTE 9	55	80	80

HADS D	T0	W4	W16
PAZIENTE 1	2	2	5
PAZIENTE 2	1	1	1
PAZIENTE 3	16	5	2
PAZIENTE 4	5	4	4
PAZIENTE 5	6	10	10
PAZIENTE 6	0	0	0
PAZIENTE 7	6	6	6
PAZIENTE 8	3	2	2
PAZIENTE 9	5	4	4

HADS A	T0	W4	W16
PAZIENTE 1	7	8	6
PAZIENTE 2	4	1	1
PAZIENTE 3	13	4	2
PAZIENTE 4	8	5	5
PAZIENTE 5	11	12	12
PAZIENTE 6	3	0	1
PAZIENTE 7	7	5	7
PAZIENTE 8	4	3	3
PAZIENTE 9	8	6	6

NRS	T0	W4	W16
PAZIENTE 1	7	3	4
PAZIENTE 2	6	2	1
PAZIENTE 3	9	7	0
PAZIENTE 4	9	5	5
PAZIENTE 5	8	8	1
PAZIENTE 6	9	7	1
PAZIENTE 7	7	1	0
PAZIENTE 8	7	5	1
PAZIENTE 9	9	8	6

4.1 ENDPOINTS PRIMARI

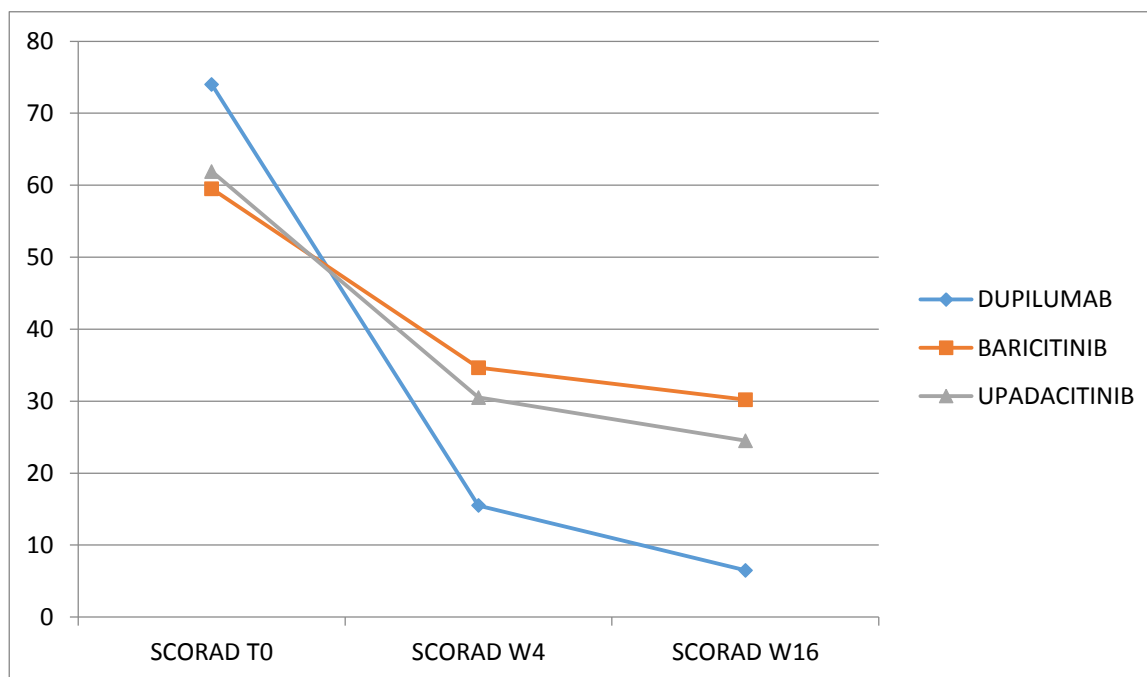
Efficacia

I pazienti ad aver raggiunto un miglioramento dell'EASI di almeno il 75% (EASI75) alla settimana 16 in trattamento con dupilumab risultavano 15/18 (83,3%), 3/4 (75%) con baricitinib e 4/9 (44,4%) con upadacitinib.

Il miglioramento del punteggio EASI di almeno il 90% (EASI90) era riscontrabile alla settimana 16 in 7/18 (38,9%) pazienti in terapia con dupilumab, in 0/4 in pazienti in cura con baricitinib e in 2/9 (22,2%) in pazienti in trattamento con upadacitinib.

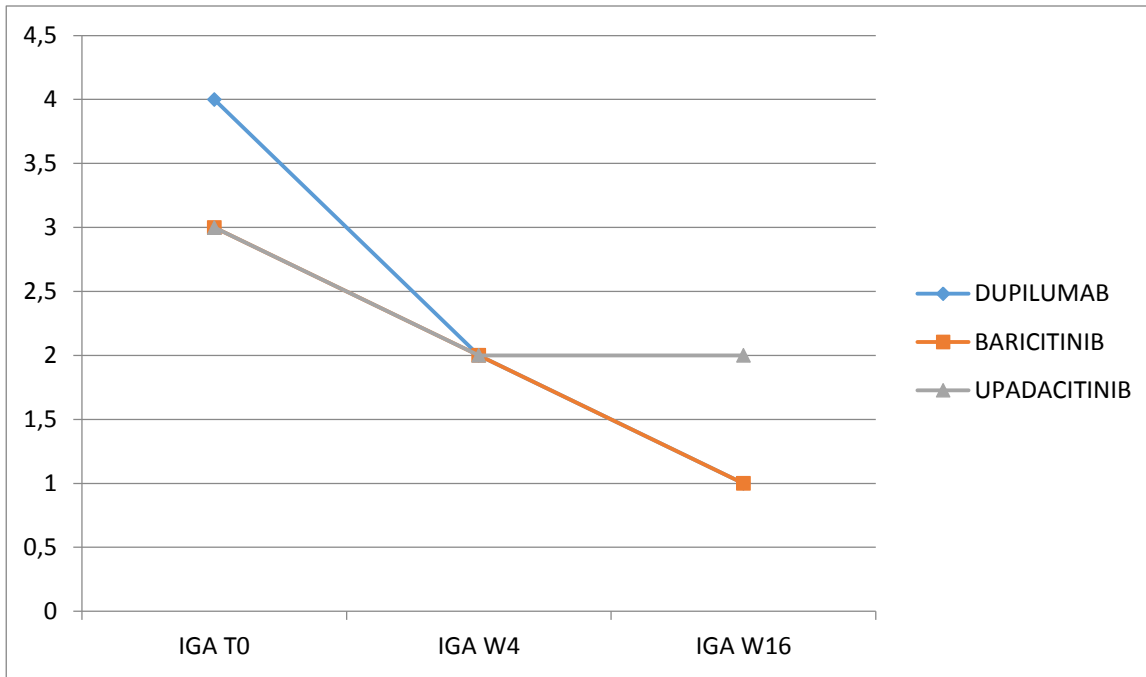
La mediana dello SCORAD dei pazienti al basale era rispettivamente di 74 in dupilumab, 59,5 in baricitinib e 61,9 in upadacitinib. Alla settimana 16 di 6,5 in dupilumab, di 30,2 in baricitinib e 24,5 in upadacitinib.

Lo SCORAD subiva una riduzione percentuale media dal basale alla settimana 16 dell'89,1% in dupilumab, del 53,3% in baricitinib e del 56,2% in upadacitinib.



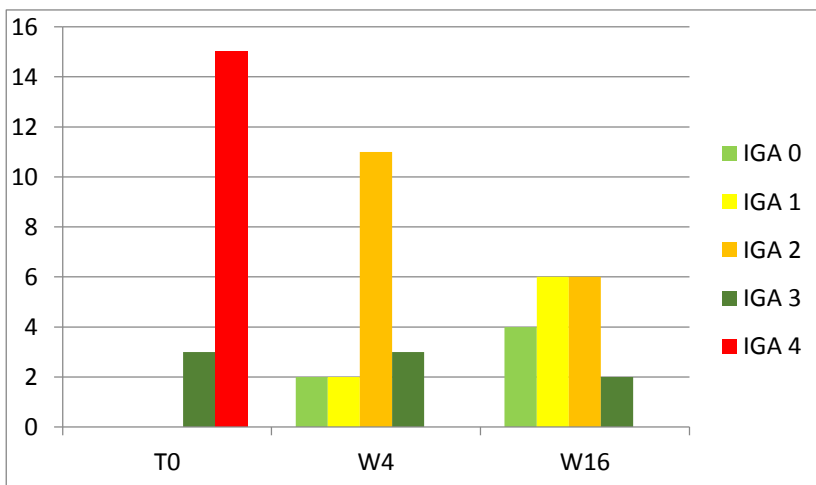
Il raggiungimento di uno stato di severità di malattia “clear” (IGA = 0) o “almost clear” (IGA = 1) alla settimana 16 veniva osservato in 10/18 (85,5%) pazienti in dupilumab, 3/4 pazienti (75%) in baricitinib, 2/9 (22,2%) in upadacitinib. Questo traguardo era già evidenziabile alla settimana 4 in 4/18 (22,2%) pazienti in trattamento con dupilumab.

La riduzione di almeno 2 punti dell'IGA dal basale alla settimana 16 era di 16/18 pazienti (88,8%) in terapia con dupilumab, 3/4 (75%) in terapia con baricitinib e 4/9 (44,4%) con upadacitinib.



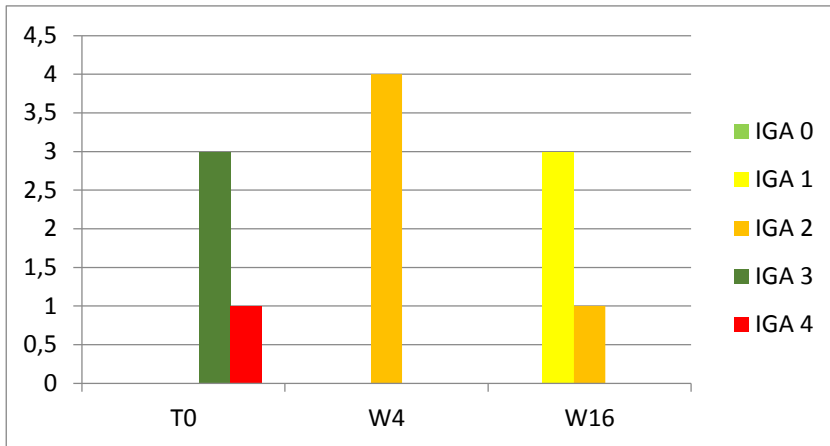
IGA DUPILUMAB Punteggio per n di pazienti T0, W4 e W16

	IGA=4	IGA=3	IGA=2	IGA=1	IGA=0
T0	15	3			
W4		3	11	2	2
W16		2	6	6	4



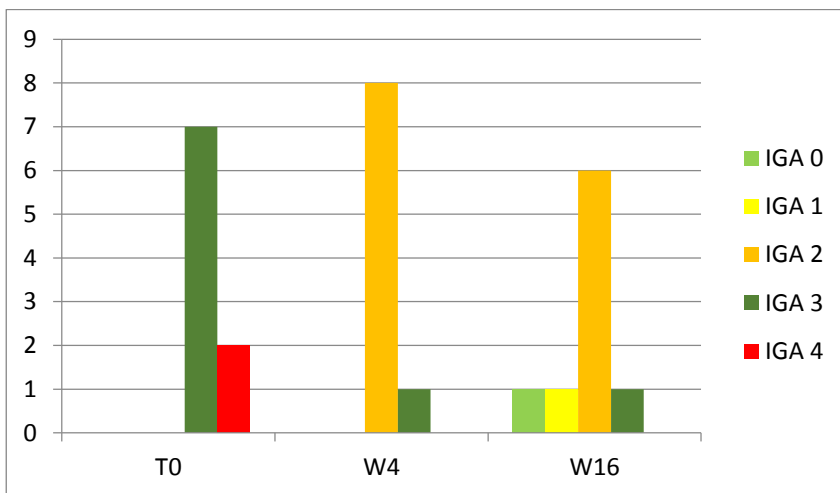
IGA BARICITINIB per n pazienti a T0, W4 e W16

	IGA=4	IGA=3	IGA=2	IGA=1	IGA=0
T0	1	3			
W4			4		
W16		1	3		



IGA UPADACITINIB per n pazienti a T0, W4 e W16

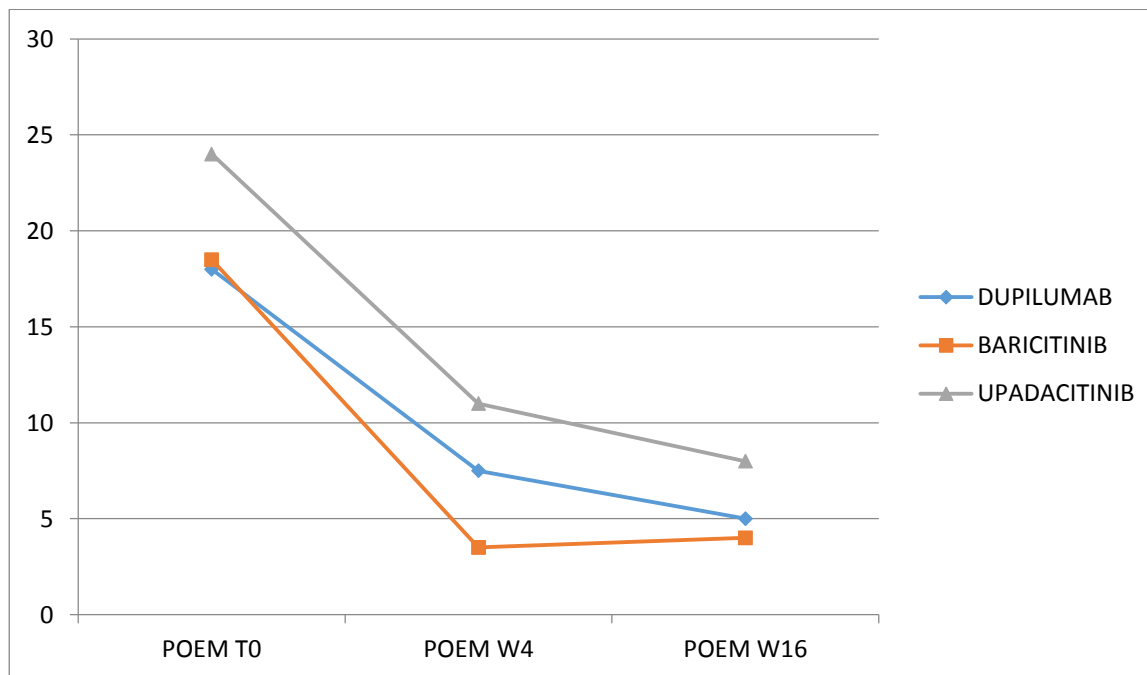
	IGA=4	IGA=3	IGA=2	IGA=1	IGA=0
T0	2	7			
W4		1	8		
W16		1	6	1	1



4.2 ENDPOINTS SECONDARI

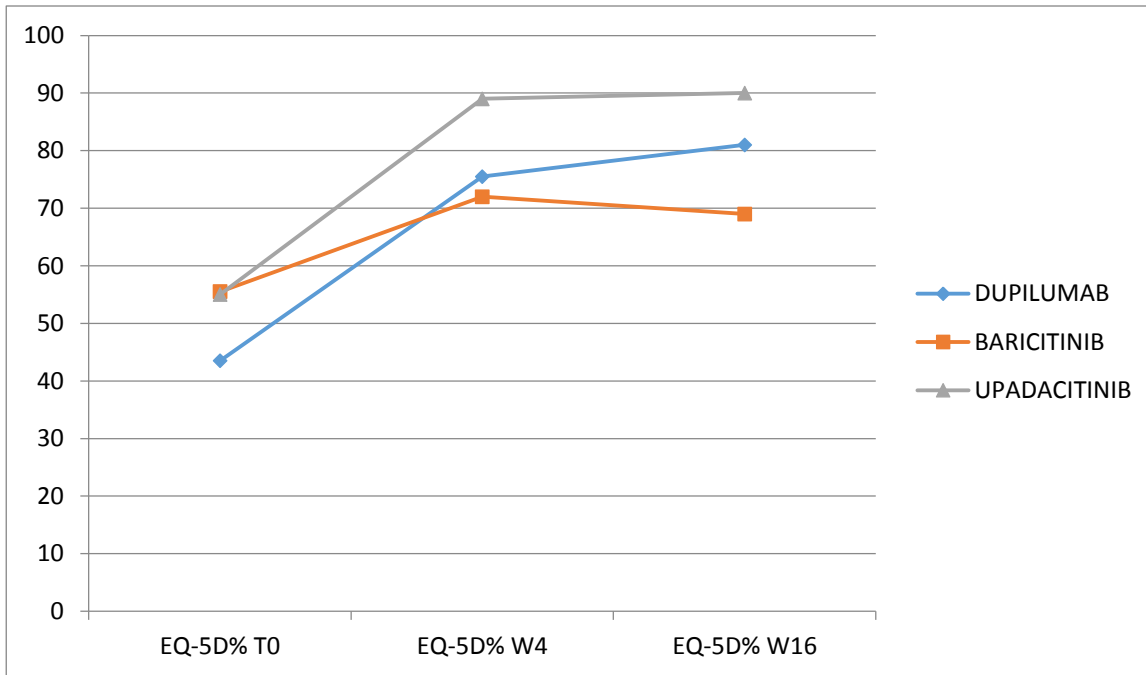
(Patient reported outcomes)

Il punteggio POEM mediano al basale era di 18(15.25; 20), 18,5(13; 19.25) e 24(18; 27) rispettivamente per dupilumab, baricitinib e upadacitinib. Alla settimana 16 di 5(3; 6), 4(3; 7) e 8(2; 22) rispettivamente per dupilumab, baricitinib e upadacitinib.



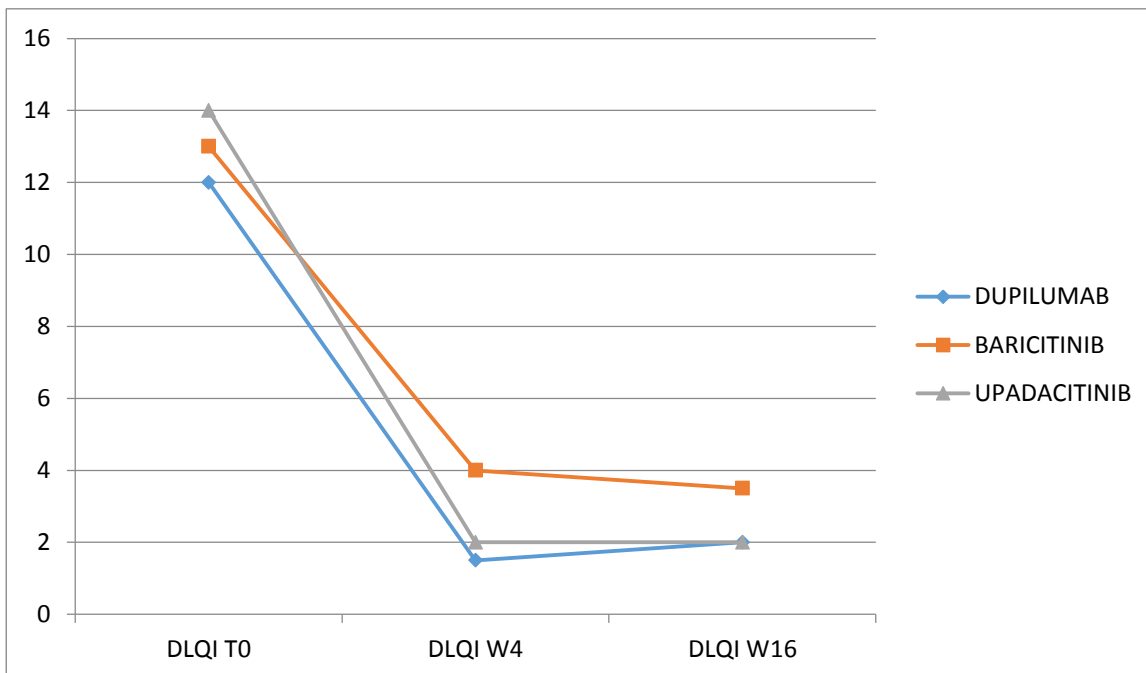
La riduzione media risultava di 68,6% per i pazienti in terapia con dupilumab, del 58,1% con baricitinib e del 45,6% con upadacitinib.

Circa la percezione dello stato di salute complessivo da parte del paziente (EQ-5D %) la mediana al basale era rispettivamente di 43,5(32.25; 58.25) in dupilumab, 55,5(50; 64.5) in baricitinib e 55(40; 84) in upadacitinib e alla settimana 16 di 81(71.25; 89) in dupilumab, 69(62.5; 74.75) in baricitinib e 90(89; 93) in upadacitinib.

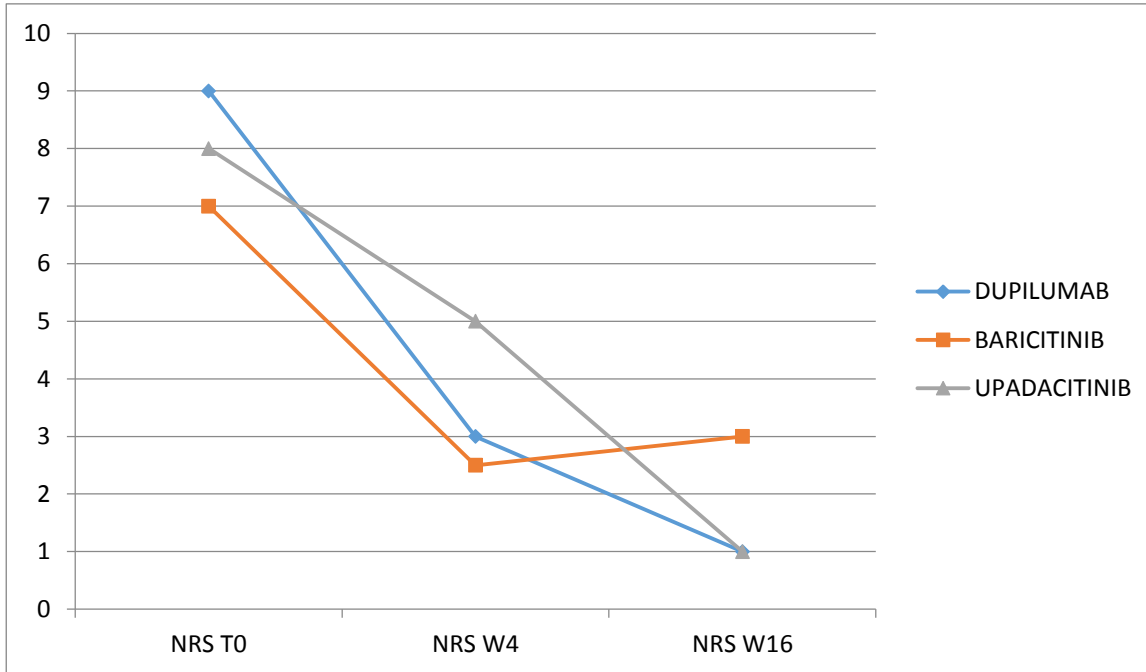


Si è osservato un incremento medio dell'EQ-5D% alla settimana 16 del 30,5% per il dupilumab, dell'11,7% per il baricitinib e del 25% per upadacitinib.

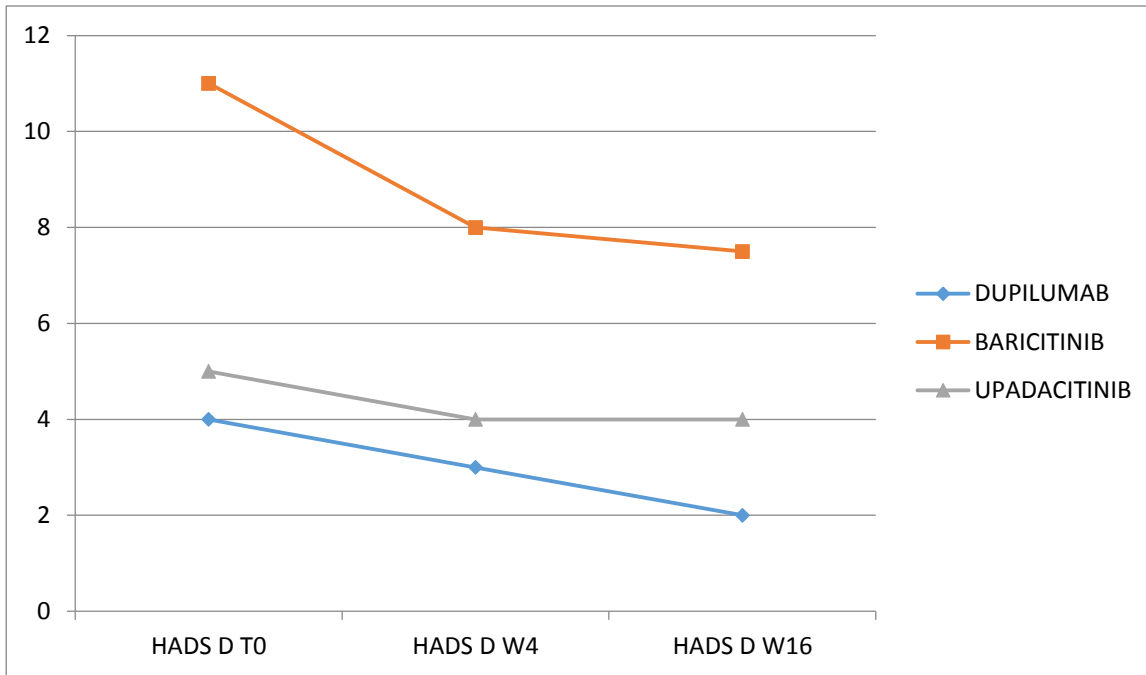
La mediana del DLQI al basale risultava di 12(7.25; 16.75), 13(9.25; 16.5) e 14(8; 15) rispettivamente per dupilumab, baricitinib e upadacitinib e alla settimana 16 di 2(1; 3.75), 3,5(1; 6.5) e 2(1; 3) rispettivamente per dupilumab, baricitinib e upadacitinib.



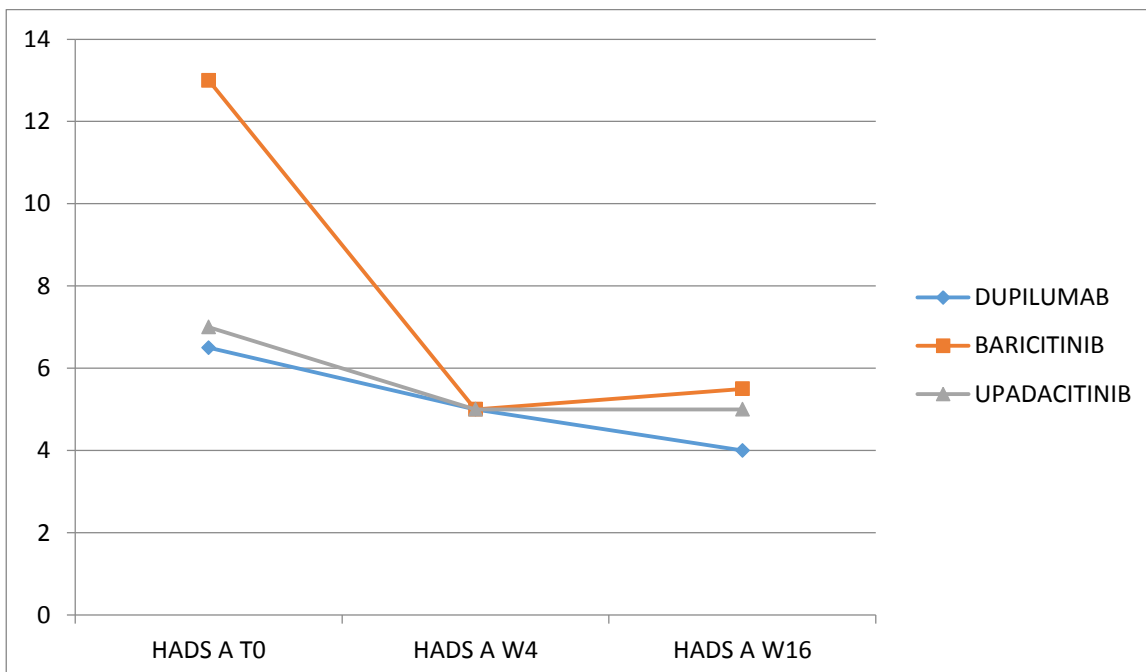
La mediana dell’NRS al basale era 9(8; 10) per dupilumab, 7(6; 7.25) per baricitinib e 8(7; 9) per upadacitinib e alla settimana 16 era 1(1; 2.75) per dupilumab, 3(0.75; 5.75) per baricitinib e 1(1; 4) per upadacitinib.



La mediana dell’HADS D al basale risultava pari a 4(2; 5) per dupilumab, 11(6.25; 14.75) per baricitinib e 5(2; 6) per upadacitinib e alla settimana 16 era 2(2; 3) per dupilumab, 7,5(4.5; 10.25) per baricitinib e 4(2; 5) per upadacitinib.



La mediana dell'HADS A al basale risultava di 6,5(3; 8), di 13(8.75; 16.25) e di 7(6; 7.25) rispettivamente per dupilumab, baricitinib e per upadacitinib e alla settimana 16 era di 4(2; 5.75), di 5,5(0; 12) e di 5(0.75; 5.75) rispettivamente per dupilumab, baricitinib e upadacitinib.



Sicurezza

Gli eventi avversi riportati sono stati ottenuti dalla immediata comunicazione da parte dei pazienti circa il concomitante stato di salute (e sua risoluzione) oppure riferiti alla prima visita di controllo successiva all'evento.

Per quanto riguarda gli studi registrativi essi sono stati archiviati nella electronic Case Report Form (eCRF) relativa ai farmaci in esame, ovvero baricitinib e upadacitinib.

Per definire la severità dell'evento e la sua relazione con il farmaco impiegato è stata utilizzata la classificazione delle tossicità secondo Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE).

Grade 1: Mild; asymptomatic or mild symptoms; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated

Grade 2: Moderate; minimal, local or noninvasive intervention indicated; limiting age appropriate instrumental ADL*

Grade 3: Severe or medically significant but not immediately life-threatening; hospitalization or prolongation of hospitalization(*) indicated; disabling; limiting self care ADL**

Grade 4: Life-threatening consequences; urgent intervention indicated

Grade 5: Death related to AE

Attribution Standards

1. Unrelated:

The Adverse Event is *clearly not related* to the investigational agent(s)

2. Unlikely:

The Adverse Event is *doubtfully related* to the investigational agent(s)

3. Possible:

The Adverse Event *may be related* to the investigational agent(s)

4. Probable:

The Adverse Event is *likely related* to the investigational agent(s)

5. Definite:

The Adverse Event is *clearly related* to the investigational agent(s)

Eventi avversi sono stati segnalati per dupilumab in 4 pazienti su 18 in trattamento (22,2%), in particolare:

- 1 paziente ha mostrato congiuntivite, risoltasi dopo applicazione di un collirio a base di acido ialuronico allo 0,2% e glicosilfosfatidilinositolo (GPI) 3 volte al dì (da marzo 2019 a luglio 2020) (AS5)

- 2 pazienti con eosinofilia, insorta entro 8 settimane di terapia e risolta dopo la ripetizione degli esami ematici a 1 mese dall' evento (AS5)
- 1 paziente con aumento isolato delle IgE insorto alla sesta settimana di terapia, risolto alla dodicesima settimana di terapia dopo la ripetizione degli esami ematici (AS5).

In 3 pazienti su 4 (75%) in trattamento con baricitinib sono stati registrati i seguenti eventi avversi:

- 1 paziente ha riportato sindrome influenzale, evento avverso di grado lieve (trattato con paracetamolo 500 mg + tramadolo 30 mg dal 3 al 5 marzo 2019) e herpes simplex labialis (trattato con aciclovir dal 22 dicembre 2019 al 16 gennaio 2020) (AS3)
- 1 paziente con febbre in sindrome parainfluenzale (20 aprile al 23 aprile 2019) risoltasi senza terapie concomitanti (AS2), inoltre ha riportato follicolite del dorso con noduli e ascessi (trattata in ordine di somministrazione con: amikacina gel 5% mattina e sera dal 29 luglio al 14 agosto 2019, gentamicina 0.1% crema applicata dal 14 agosto al 20 settembre 2019, amoxicillina 875 mg + acido clavulanico 125 mg 1 compressa assunta per os 2 volte al di dal 15 agosto al 20 agosto 2019, acido fusidico 2% + betametasona valerato 0,1 % crema applicato dal 4 ottobre al 6 novembre 2019 e minociclina 100 mg 1 compressa al giorno dal 6 febbraio al 20 febbraio 2020) e dispepsia (trattata con pantoprazole 40 mg 1 compressa al giorno dal 18 luglio 2019 al 15 novembre 2019) (AS3)
- 1 paziente ha mostrato herpes simplex labialis (trattata con aciclovir crema 5% applicata dal 4 aprile al 9 aprile 2019) (AS3) e reazione da fotosensibilità a collo e arti superiori (trattata con tacrolimus unguento 0.1% una applicazione la sera dal 27 luglio 2019 al 10 agosto 2019) (AS2).

Tra i 9 pazienti in cura con upadacitinib, 5 di essi (55%) hanno avuto eventi avversi, in particolare:

- 1 paziente con cefalea lieve (trattato con paracetamolo 1 compressa assunta il 23 maggio) (AS2), successivamente ha mostrato paronichia post traumatica (trattato con amoxicillina 875 + acido clavulanico 125 mg 1 compressa 2 volte al giorno dal 16 al 22 agosto 2019) (AS1), eruzione acneiforme del volto (per cui è stato applicato acido fusidico 2% mattino e sera dal 17 al 28 ottobre 2019) (AS3), dermatite seborroica del cuoio capelluto (trattato con uno shampoo a base di ciclopiroxolamina e zinco piritione, 3 applicazioni a settimana dal 3 dicembre 2019 poi come shampoo di uso abituale) (AS1), e cistite (trattato con ciprofloxacina 500 mg compresse 1 cp x 2/die dal 3 al 10 dicembre 2019) (AS2).
- 1 paziente ha mostrato polmonite batterica per la quale è stato necessario il ricovero ospedaliero, (trattato con la somministrazione di giasion 400mg 1 compressa 2 volte al giorno per 7 giorni, successivamente con claritromicina 500mg 1 compressa 2 volte al di per 7 giorni, inoltre con deltacortene 25 mg 1 compressa per 4giorni, a seguire ½ compressa per 4 giorni, ¼ compressa per 46 giorni, in associazione con aerosol con Fobest 1 fl + SF o.9% 1cc per 14 giorni, fluimucil 600mg 1 compressa/die per 10gg dal 12 novembre 2019 al 12 dicembre 2019) (AS3)
- 1 paziente ha mostrato peggioramento della rinite allergica (dal 16 settembre al 17 settembre 2019 che non ha necessitato di terapia) (AS2)
- 1 paziente ha riportato influenza con nausea e dispepsia (trattata con pantoprazolo 40 mg 1 cp die dal 5 gennaio al 12 gennaio 2020) (AS2)
- 1 paziente con sindrome influenzale (trattata con paracetamolo 1000 mg 1 cp al bisogno massimo 3 al di ogni 8 ore dal 2 al 4 febbraio 2020) (AS2)

Gli eventi avversi sono stati classificati tutti come Grado 1 di severità eccetto l'episodio di polmonite del paziente in terapia con upadacitinib. Considerata la necessità di un ricovero ospedaliero è stato attribuito un Grado 3, pertanto l'evento avverso va considerato come severo (SAE).

Dai risultati del nostro studio il trattamento con dupilumab risulta essere più sicuro in quanto gli effetti avversi interessano solo il 22,2% dei pazienti, seguito dall'upadacitinib (55% dei pazienti) e dal baricitinib (75% dei pazienti).

Risulta interessante notare che l'effetto avverso di gravità maggiore si sia riscontrato in un paziente trattato con upadacitinib.

CAPITOLO 5: DISCUSSIONE

5.1 Analisi dei risultati

Differenze statisticamente significative nella variazione assoluta fra T16 e T0 sono state trovate per le variabili di gravità EASI ed IGA tra il gruppo in trattamento con dupilumab (D) ed il gruppo trattato con upadacitinib (U), con una significativa maggiore riduzione per il gruppo trattato con D vs U (Tabella 1).

Inoltre la differenza risulta statisticamente significativa anche per la variabile SCORAD: il gruppo trattato con dupilumab si era caratterizzato per una diminuzione mediana dei punteggi maggiore rispetto agli altri due gruppi, trattati con baricitinib (B) ed upadacitinib (U).

Per le variabili HADS-A, SCORAD, EASI, DLQI, IGA, è stata osservata una diminuzione statisticamente significativa fra i valori riportati al basale (T0) vs i valori registrati dopo 16 settimane di trattamento.

Nel gruppo trattato con dupilumab, tutte le variabili hanno registrato una diminuzione significativa nei tre tempi di trattamento T0, W4 e W16.

Nel gruppo trattato con upadacitinib, tutte le variabili, ad eccezione della variabile HADS D, hanno registrato una diminuzione significativa nei tre tempi di osservazione clinica durante tutto il periodo di trattamento.

Tabella 1. Variazione assoluta delle variabili di interesse fra T16 e T0 in funzione del trattamento

[mediana (1° - 3° quartile), Test di Kruskal-Wallis]

	B (n=4)	D (n=18)	U (n=9)	P
POEM	-12.5 (-15.25; -8.75)	-12 (-15.5; -8.25)	-9 (-19; -2)	0.859
HADS D	-1.5 (-3.5; -0.75)	-1 (-2.75; -0.25)	0 (-1; 0)	0.232
HADS A	-5.5 (-7; -4)	-1.5 (-4.75; -0.25)	-2 (-3; -1)	0.274
EQ-5D	-2 (-3.25; -0.75)	-2 (-3; -0.25)	-3 (-5; 0)	0.601
EQ-5D%	10 (2.25; 17)	33.5 (17.75; 39.75)	20 (4; 49)	0.137
SCORAD	-32.85 (-36.02; -29.62)	-66 (-71.75; -60.5)	-33.5 (-40.3; -21.9)	<0.001
D vs B e U				
EASI	-18.1 (-21.27; -14.85)	-22.95 (-29.57; -20.7)	-13.5 (-15.4; -10)	0.005
D vs U				
DLQI	-9 (-12.75; -5)	-9.5 (-13.25; -5.5)	-9 (-12; -3)	0.729
IGA	-2 (-2.25; -1.75)	-3 (-3; -2)	-1 (-2; -1)	0.022
D vs U				
NRS	-2.5 (-3.75; -1.5)	-7 (-8.75; -5)	-6 (-7; -4)	0.620

5.2 Efficacia

L'efficacia dei tre trattamenti (dupilumab, baricitinib e upadacitinib) è stata confermata dal nostro studio attraverso la variazione dei punteggi dei test sulla severità della DA, quali EASI, IGA e SCORAD.

In particolare il trattamento con dupilumab è risultato il più efficace in termini di miglioramento del quadro clinico; alla settimana 16 di trattamento gli endpoints primari sono stati raggiunti in una percentuale di pazienti maggiore nel gruppo trattato con dupilumab, come già evidenziato nei risultati.

Per quanto riguarda lo score EASI, il cui cut-off per il raggiungimento dell'endpoint primario è stato fissato ad un miglioramento superiore al 75% (EASI75) o superiore al 90% (EASI90), la variazione assoluta dei punteggi nel gruppo dupilumab pari a -22.95 (-29.57; -20.7) risulta essere superiore a quella del gruppo baricitinib, pari a -18.1 (-21.27; -14.85) ed in misura maggiore a quella registrata nel gruppo upadacitinib, pari a -13.5 (-15.4; -10) (p=0,005).

La stessa cosa è evidenziabile per lo score IGA, il cui cut-off per il raggiungimento dell'endpoint primario è stato fissato al raggiungimento di uno stato di malattia "clear" (IGA = 0) o "almost clear" (IGA = 1) alla settimana 16; la variazione assoluta dei punteggi nel gruppo dupilumab pari a -3 (-3; -2) risulta essere superiore a quella del gruppo baricitinib, pari a -2 (-2.25; -1.75), ed in misura maggiore a quella registrata nel gruppo upadacitinib, pari a -1 (-2; -1) (p=0.022).

Analoghi i risultati registrati per la scala SCORAD; nel nostro studio i punteggi mediani di SCORAD subivano una riduzione pari a -66 (-71.75; -60.5) con uno scarto significativamente superiore agli altri due gruppi: baricitinib -32.85 (-36.02; -29.62) e upadacitinib -33.5 (-40.3; -21.9) (p<0,001).

Tali risultati erano già oggettivabili nella riduzione percentuale media del punteggio SCORAD dal basale (T0) alla settimana 16: riduzione pari all'89.1% in dupilumab, al 53,3% in baricitinib ed al 56,2% in upadacitinib.

L'efficacia delle terapie è stata riscontrata anche negli score dei questionari compilati dai pazienti sulla qualità della vita, in particolare DLQI e HADS A hanno registrato una diminuzione in tutti e tre i farmaci.

DLQI ha registrato una variazione differenziale assoluta di -9.5 (-13.25; -5.5) nel gruppo dupilumab, di -9 (-12.75; -5) nel gruppo baricitinib e di -9 (-12; -3) nel gruppo upadacitinib.

HADS-A ha registrato una variazione differenziale assoluta di -1.5 (-4.75; -0.25) nel gruppo dupilumab, -5.5 (-7; -4) nel gruppo baricitinib e di -2 (-3; -1) nel gruppo upadacitinib.

Lo score EQ-5D% confermava il trend delle scale sulla severità della malattia con un netto miglioramento del gruppo dupilumab, con differenziale assoluto di 33.5 (17.75; 39.75), rispetto al differenziale di 10 (2.25; 17) nel gruppo baricitinib e di 20 (4; 49) nel gruppo upadacitinib.

Il differenziale assoluto di HADS-D del gruppo upadacitinib risulta essere uguale a 0 ma, circa il beneficio su questo score, è opportuno considerare come in realtà la mediana del punteggio al basale (5) risulta ridotta di -1 alla settimana 4 e si mantiene costante anche alla settimana 16.

Questo significa che, seppure la mediana del punteggio al basale risulti ridotto di un solo punto alla settimana 4, tale beneficio rimane costante fino alla settimana 16: i pazienti in questo gruppo riportavano al basale punteggi inferiori rispetto a baricitinib, per cui in confronto a questo e al dupilumab l'effetto sullo score appare meno marcato.

Le motivazioni sono verosimilmente da riferire al più elevato valore al basale nel gruppo in baricitinib e alla numerosità del campione del gruppo dupilumab.

Escludendo dai risultati il farmaco dupilumab, che ha ottenuto i punteggi migliori, è interessante notare come il farmaco baricitinib sia superiore, in termine di variabile differenziale assoluta tra T0 e W16 ad upadacitinib, per quasi tutte le scale utilizzate, ad eccezione di EQ-5D%, SCORAD e NRS.

Vi è però da considerare che la numerosità del gruppo trattato con baricitinib risulta essere molto bassa (4 pazienti), sarebbe quindi da ampliare il campione in terapia con baricitinib per poter effettuare un confronto più approfondito.

5.3 Sicurezza

Il profilo di sicurezza dei farmaci esaminati ha dimostrato come gli eventi avversi siano stati di entità lieve (eccetto il SAE in corso di upadacitinib), risolti mediante una terapia aggiuntiva qualora necessaria e senza la necessità di interrompere il trattamento in corso. Il controllo degli esami ematici, la valutazione dello stato di salute e una buona compliance generale dei pazienti hanno permesso di poter avere subito chiara notizia dell'evento avverso e di poterlo gestire nel modo più adatto con tempestività.

Il dupilumab si è senz'altro dimostrato il migliore in termini di sicurezza, ciononostante si rende necessario un controllo clinico e laboratoristico (esami ematici di routine accompagnati dalle IgE totali) a 4 settimane dall'induzione e poi ogni 4 mesi in fase di mantenimento.

Nonostante il farmaco non richieda una valutazione degli esami ematici preliminare all'inizio della terapia, è molto utile poter confrontare eventuali valori anormali rispetto al basale anche al fine di delineare l'iter diagnostico più significativo.

Baricitinib e upadacitinib non sono stati ancora commercializzati ma, a fronte dei risultati dei relativi studi registrativi nel medio e lungo termine, rappresenteranno una valida alternativa al dupilumab nel modificare il decorso della malattia.

La valutazione della sicurezza a lungo termine non è stato incluso tra obiettivi dello studio, in quanto non compatibile con il periodo di osservazione di 16 settimane. Ulteriori studi a lungo termine saranno necessari per confermare l'efficacia dei farmaci presi in esame, per valutare il profilo di sicurezza e l'aderenza alla terapia.

5.4 Confronto con gli studi registrativi

La terapia con dupilumab è associata ad un miglioramento di tutti gli indici clinici, in particolare è possibile verificarlo nei punteggi delle scale EASI e IGA, come già dimostrato precedentemente negli studi SOLO1 e SOLO2.

Negli studi registrativi si è osservato il raggiungimento di uno stato di severità di malattia “clear” (IGA = 0) o “almost clear” (IGA = 1) alla settimana 16, in particolare in SOLO1, nel 38% dei pazienti appartenenti al gruppo con un’unica somministrazione settimanale di dupilumab e nel 37% dei pazienti del gruppo con doppia somministrazione, mentre in SOLO2, nel 36% dei pazienti del gruppo con unica somministrazione settimanale di dupilumab e nel 36% dei pazienti del gruppo con doppia somministrazione settimanale).

Nella nostra casistica lo stesso endpoint è stato raggiunto nell’ 85% dei pazienti in cura con dupilumab.

I pazienti che raggiungevano un miglioramento dell’EASI di almeno il 75% (EASI75) alla settimana 16 risultavano essere pari al 51,3% dei pazienti nel gruppo con monosomministrazione settimanale e al 52,5% dei pazienti nel gruppo con doppia somministrazione settimanale appartenenti allo studio SOLO1, mentre il 44,2% dei pazienti nel gruppo con monosomministrazione settimanale ed il 48,1% nel gruppo con doppia somministrazione settimanale nello studio SOLO2; in entrambi gli studi la percentuale risulta essere minore rispetto alla nostra casistica (83,3%).

La situazione non risulta analoga per il miglioramento del punteggio EASI di almeno il 90% (EASI90) riscontrabile alla settimana 16; la percentuale (38,9%) di pazienti registrata nel nostro studio non si discosta molto da quella riscontrata negli studi registrativi, in particolare 35,7% e 33,2% nello studio SOLO1 e 30,0% e 30,5% nello studio SOLO2.

La terapia con baricitinib ha permesso invece di fare confronti con gli studi registrativi BREEZE-AD1 e BREEZE-AD2. Il 16,8% in BREEZE-AD1 ed il 13,8% in BREEZE-AD2 dei pazienti nei gruppi ad alta dose (4mg) e il 11,4% in BREEZE-AD1 e 10,6% in BREEZE-AD2 dei pazienti nei gruppi a bassa dose(2mg), avevano un punteggio IGA di 0 o 1 a 16 settimane⁹⁴, rispetto al 75% (3 pazienti su 4) del nostro studio.

Inoltre è stato riportato che il 18,7% in BREEZE-AD1 e il 17,9% in BREEZE-AD2 dei pazienti trattati con bassa dose di baricitinib e il 24,8% in BREEZE-AD1e il 21,1% in BREEZE-AD2 di

quelli trattati con dosi elevate hanno ottenuto un miglioramento di almeno il 75% nel punteggio dell'Eczema Area and Severity Index (EASI75) alla settimana 16⁹⁴, rispetto al 75% (3 pazienti su 4) dei pazienti in cura con baricitinib nel nostro studio.

Per quanto riguarda la terapia con updacitinib non è stato possibile effettuare un confronto con i risultati degli registrativi in quanto non ancora stati pubblicati in via definitiva.

CONCLUSIONI

Il confronto tra queste nuove alternative terapeutiche è stato possibile per via della grande rilevanza che la dermatite atopica ha assunto proprio in questi ultimi anni.

Si tratta di farmaci che permettono di migliorare radicalmente la qualità di vita dei pazienti, offrendo un profilo di sicurezza migliore rispetto alle terapie sistemiche convenzionali, le quali spesso si rivelano inefficaci o controindicate.

I risultati ottenuti nella presente tesi, in accordo con quelli presenti in letteratura evidenziano dati di rilievo. Tutti e tre i farmaci utilizzati nello studio (dupilumab, baricitinib e upadacitinib) hanno comportato un miglioramento del quadro clinico dei soggetti studiati, con beneficio sia sull'eczema che sulla lichenificazione, riduzione della sintomatologia correlata ed un miglioramento considerevole della qualità della vita.

Tuttavia, il trattamento con dupilumab appare essere quello che si associa ad miglioramento significativamente superiore rispetto a trattamenti con baricitinib ed upadacitinib. Questa apparente superiorità di efficacia è rilevabile per tutti gli score utilizzati, sia quelli indicativi di severità di malattia (EASI, IGA e SCORAD) sia quelli compilati dai pazienti sulla qualità della vita (POEM, DLQI, EQ-5D, HADS, NRS).

In seconda istanza, basandoci sui risultati del nostro studio, sembra avere maggior efficacia il trattamento con Baricitinib rispetto a quello con Upadacitinib.

Una numerosità più ampia dei campioni in esame e un periodo di osservazione più lungo permetteranno in futuro di valutare il controllo di malattia, oltre alla sicurezza, nel tempo di studio.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Wallach D, Taieb A. Atopic dermatitis / atopic eczema. *Chem Immunol Allergy* 2014; **100**: 81-96
- 2) Ray Fleming O of C and PL. Handout on Health: Atopic Dermatitis. http://www.niams.nih.gov/Health_Info/Atopic_Dermatitis/default.asp. Accessed August 2, 2015.
- 3) Williams H, Flohr C. How epidemiology has challenged 3 prevailing concepts about atopic dermatitis. *J Allergy Clin. Immunol* 2006; **118**: 209-13
- 4) Elias PM, Steinhoff M. “Outside-to-inside” (and now back to “outside”) pathogenic mechanisms in atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 2008; **128**: 1067-70
- 5) Illi S, von Mutius E, Lau S, et al, and the Multicenter Allergy Study Group. The natural course of atopic dermatitis from birth to age 7 years and the association with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2004; **113**: 925-31
- 6) Garmhausen D, Hagermann T, Bieber T, et al. Characterization of different courses of atopic dermatitis in adolescent and adult patients. *Allergy* 2013; **68**: 498-506
- 7) Deckers IA, McLean S, Linssen S, Mommers M, van Schayck CP, Sheikh A. Investigating international time trends in the incidence and prevalence of atopic eczema 1990-2010: a systematic review of epidemiological studies. *PLoS One* 2012; **7**: e39803
- 8) Elżbieta Kowalska-Oleńczka,^a Magdalena Czarnecka,^b and Anna Baran^b Epidemiology of atopic dermatitis in Europe *J Drug Assess.* 2019; **8**(1): 126–128.
- 9) Ballardini N, Kull I, Söderhäll C, Lilja G, Wickman M, Wahlgren CF. Eczema severity in preadolescent children and its relation to sex, filaggrin mutation, asthma, rhinitis, aggravating factors and topical treatment: a report from the BAMSE birth cohort. *Br J Dermatol* 2013; **168**: 588-94
- 10) Peters AS, Kellberg J., Vogelberg C, et al. Prediction of the incidence, recurrence, and persistence of atopic dermatitis in adolescence: a prospective cohort study. *J Allergy Clin Immunol* 2010; **126**: 590-95, e1-3
- 11) Novak N, Bieber T. Allergic and nonallergic forms of atopic diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2003; **112**(2):252-62.
- 12) Thomsen SF, Ulrik CS, Kyvik KO et al. Importance of genetic factors in the etiology of atopic dermatitis: a twin study. *Allergy Asthma Proc* 2007; **28**: 535-39
- 13) Bin L, Leung DYM. Genetics and epigenetics studies of atopic dermatitis. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2016; **12**: 52

- 14) Flohr C, Mann J. New insights into epidemiology of childhood atopic dermatitis. *Allergy* 2014; **69**: 3-16
- 15) Kezic S, Novak N, Jasaka I, et al. Skin barrier in atopic dermatitis. *Front Biosci* 2014; **19**: 542-26
- 16) Jungersted JM, Scheer H, Mempel M, et al. Stratum corneum lipids, skin barrier function and filaggrin mutations in patient with atopic eczema. *Allergy* 2010; **65**: 911-18
- 17) 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**: 850-59
- 18) Grewe M1, Bruijnzeel-Koomen CA, Schöpf E, Thepen T, Langeveld-Wildschut AG, Ruzicka T, Krutmann J. A role for Th1 and Th2 cells in the immunopathogenesis of atopic dermatitis. *Immunol Today*. 1998 Aug;19(8):359-61.
- 19) Islam SA, Luster AD. T cell homing to epithelial barriers in allergic disease. *Nat Med* 2012; **18**: 705-15
- 20) Tominaga M, Takamori K. Itch and nerve fibers with special reference to atopic dermatitis: therapeutic implications. *J Dermatol* 2014; **41**: 205-12
- 21) Tang TS, Bieber T, Williams HC. Does “autoreactivity” play a role in atopic dermatitis? *J Allergy Clin Immunol* 2012; **129**: 1209-15, e2.
- 22) Kopfnagel V, Harder J, Werfel T. Expression of antimicrobial peptides in atopic dermatitis and possible immunoregulatory functions. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2013; **13**: 531-36
- 23) Sonesson A, Bartosik J, Christiansen J, et al. Sensitization to skin-associated microorganisms in adult patient with atopic dermatitis is of importance for disease severity. *Acta Derm Venereol* 2013; **93**: 340-45
- 24) Diepgen TL, Early Treatment of the Atopic Child Study Group. Long-term treatment with cetirizine of infants with atopic dermatitis: a multi-country, double-blind, randomized, placebo-controlled trial (the ETAC trial) over 18 months. *Pediatr Allergy Immunol*. 2002;**13**(4):278-286
- 25) Buddenkotte J, Steinhoff M. Patophysiology and therapy of pruritus in allergic and atopic disease. *Allergy* 2010; **65**: 805-21
- 26) Roggenkamp D, Köpnick S, Stäb F, Wenck H, Schmelz M, Neufang G. Epidermal nerve fibers modulate keratinocyte growth via neuropeptide signaling in an innervated skin model. *J Invest Dermatol* 2013; **133**: 1620-28
- 27) Foti C, Romita P. Dermatite atopica dell’adulto. Edizioni Minerva medica, 2019
- 28) Darabi K, Hostetler SG, Bechtel MA, Zirwas M. The role of Malassezia in atopic dermatitis affecting the head and neck of adults. *J Am Acad Dermatol* 2009; **60**: 125-36

- 29) Brenninkmeijer EE, Schram ME, Leeftang MM, Bos JD, Spuls PI. Diagnostic criteria for atopic dermatitis: a systematic review. *Br J Dermatol* 2008; **158**: 754-65
- 30) Eichenfield LF, Hanifin JM, Luger TA, Stevens SR, Pride HB. Consensus conference on pediatric atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2003;49(6):1088-1095. doi:10.1067/S0190.
- 31) Friedman M. The use of ranks to avoid the assumption of normality implicit in the analysis of variance". *Journal of the American Statistical Association*. 1937; 32: 675–701.
- 32) Severity scoring of atopic dermatitis: the SCORAD index. Consensus Report of the European Task Force on Atopic Dermatitis. *Dermatology*. 1993;186(1):23-31.
- 33) Brenninkmeijer EE, Schram ME, Leeftang MM, Bos JD, Spuls PI. Diagnostic criteria for atopic dermatitis: a systematic review. *Br J Dermatol* 2008; 158: 754-65
- 34) Chamlin SL, Mattson CL, Frieden IJ, et al. The price of pruritus: sleep disturbance and cosleeping in atopic dermatitis. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2005;159(8):745-750. doi:10.1001/archpedi.159.8.745.
- 35) Hon KLE, Leung TF, Wong KY, Chow CM, Chuh A, Ng PC. Does age or gender influence quality of life in children with atopic dermatitis? *Clin Exp Dermatol*. 2008;33(6):705-709. doi:10.1111/j.1365-2230.2008.02853.x.
- 36) 69. Dawn A, Papoiu ADP, Chan YH, Rapp SR, Rasette N, Yosipovitch G. Itch characteristics in atopic dermatitis: results of a web-based questionnaire. *Br J Dermatol*. 2009;160(3):642-644. doi:10.1111/j.1365-2133.2008.08941.x.
- 37) Lewis-Jones S. Quality of life and childhood atopic dermatitis: the misery of living with childhood eczema. *Int J Clin Pract*. 2006;60(8):984-992. doi:10.1111/j.1742-1241.2006.01047.x.
- 38) Bender BG, Ballard R, Canono B, Murphy JR, Leung DYM. Disease severity, scratching, and sleep quality in patients with atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2008;58(3):415-420. doi:10.1016/j.jaad.2007.10.010.
- 39) Ben-Gashir MA, Seed PT, Hay RJ. Are quality of family life and disease severity related in childhood atopic dermatitis? *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2002;16(5):455-462. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12428837>. Accessed August 13, 2015.
- 40) Batlles-Garrido J, Torres-Borrego J, Rubí-Ruiz T, et al. Prevalence and factors linked to allergic rhinitis in 10 and 11-year-old children in Almería. Isaac Phase II, Spain. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 38(3):135-141. doi:10.1016/j.aller.2009.09.005.
- 41) Caleb Jeon, corresponding author Di Yan, Mio Nakamura, Sahil Sekhon, Tina Bhutani, Timothy Berger, and Wilson Liao Frequency and Management of Sleep Disturbance in Adults with Atopic Dermatitis: A Systematic Review *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2017 Sep; 7(3): 349–364.
- 42) Camfferman D, Kennedy JD, Gold M, Martin AJ, Lushington K. Eczema and sleep and its relationship to daytime functioning in children. *Sleep Med Rev*. 2010;14(6):359-369. doi:10.1016/j.smrv.2010.01.004.
- 43) Brunsting LA. Atopic dermatitis (disseminated neurodermatitis) of young adults. Analysis of precipitating factors in one hundred and one cases and report of ten cases with associated juvenile cataract. *Arch Derm Syphilol*. 1936;34(6):935–957

- 44) Chamlin SL. The psychosocial burden of childhood atopic dermatitis. *Dermatol Ther.* 2006 Mar;19(2):104–107
- 45) Schmitt J, Romanos M, Schmitt NM, Meurer M, Kirch W. Atopic eczema and attention-deficit/hyperactivity disorder in a population-based sample of children and adolescents. *JAMA.* 2009;301(7):724-726. doi:10.1001/jama.2009.136.
- 46) http://old.iss.it/binary/auti/cont/Angelilli_ADHD_e_aut_54B8D9.pdf
- 47) Romanos M1, Gerlach M, Warnke A, Schmitt J Association of attention-deficit/hyperactivity disorder and atopic eczema modified by sleep disturbance in a large population-based sample. *J Epidemiol Community Health.* 2010 Mar;64(3):269-73.
- 48) Slattery MJ, Essex MJ, Paletz EM, et al. Depression, anxiety, and dermatologic quality of life in adolescents with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2011 Sep;128(3):668–671.]
- 49) 105. Hashizume H, Takigawa M. Anxiety in allergy and atopic dermatitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2006 Oct;6(5):335–339.
- 50) Nutan1, Kanwar AJ, Bhansali A, Parsad D. Evaluation of hypothalamic-pituitary-adrenal axis in patients with atopic dermatitis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2011 May-Jun;77(3):288-93. doi: 10.4103/0378-6323.79697.
- 51) Singh K, Bielory L. Ocular allergy: a national epidemiologic study. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119
- 52) https://www.siaip.it/upload/riap/329_diagnosi%20differenziale%20delle%20congiuntiviti%20allergiche.pdf
- 53) Tufts SJ, Kemeny EM, Dart JKG, et al. Clinical features of atopic keratoconjunctivitis. *Ophthalmology.* 1991 Feb;98(2):150-8
- 54) Calonge M, Herreras JM. Clinical grading of atopic keratoconjunctivitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2007 Oct;7(5):442-5.
- 55) Zribi H, Descamps V, Hoang-Xuan T, et al. Dramatic improvement of atopic keratoconjunctivitis after topical treatment with tacrolimus ointment restricted to the eyelids. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009;23:489-9
- 56) Selene K. Bantz, Zhou Zhu, and Tao Zheng* The Atopic March: Progression from Atopic Dermatitis to Allergic Rhinitis and Asthma *J Clin Cell Immunol.* 2014 Apr; 5(2): 202.
- 57) David A. Hill Jonathan M. Spergel The Atopic March: Critical Evidence and Clinical Relevance *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2018 Feb; 120(2): 131–137.
- 58) Rawlings A V, Canestrari DA, Dobkowski B. Moisturizer technology versus clinical performance. *Dermatol Ther.* 2004;17 Suppl 1:49-56.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14728699>. Accessed August 17, 2015.
- 59) Verallo-Rowell VM, Dillague KM, Syah-Tjundawan BS. Novel antibacterial and emollient effects of coconut and virgin olive oils in adult atopic dermatitis. *Dermatitis.* 2008 Nov-Dec;19(6):308-15.
- 60) Breternitz M, Kowatzki D, Langenauer M, Elsner P, Fluhr JW. Placebo-controlled, double-blind, randomized, prospective study of a glycerol-based emollient on eczematous skin in atopic dermatitis: biophysical and clinical evaluation. *Skin Pharmacol Physiol.* 2008;21(1):39-45. doi:10.1159/111134.

- 61) Grimalt R, Mengeaud V, Cambazard F. The steroid-sparing effect of an emollient therapy in infants with atopic dermatitis: a randomized controlled study. *Dermatology*. 2007;214(1):61-67. doi:10.1159/000096915.
- 62) Lucky AW, Leach AD, Laskarzewski P, Wenck H. Use of an emollient as a steroid-sparing agent in the treatment of mild to moderate atopic dermatitis in children. *Pediatr Dermatol* 1997;14:321-324
- 63) Hon KLE, Ching GK, Leung TF, Choi CY, Lee KKC, Ng PC. Estimating emollient usage in patients with eczema. *Clin Exp Dermatol*. 2010;35(1):22-26. doi:10.1111/j.1365-2230.2009.03341.x.
- 64) Callen J, Chamlin S, Eichenfield LF, et al. A systematic review of the safety of topical therapies for atopic dermatitis. *Br J Dermatol*. 2007;156(2):203-221. doi:10.1111/j.1365-2133.2006.07538.x.
- 65) Boguniewicz M, Fiedler VC, Raimer S, Lawrence ID, Leung DY, Hanifin JM. A randomized, vehicle-controlled trial of tacrolimus ointment for treatment of atopic dermatitis in children. Pediatric Tacrolimus Study Group. *J Allergy Clin Immunol*. 1998;102(4 Pt 1):637-644. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9802373>. Accessed August 17, 2015.
- 66) Abramovits W, Fleischer AB, Jaracz E, Breneman D. Adult patients with moderate atopic dermatitis: tacrolimus ointment versus pimecrolimus cream. *J Drugs Dermatol*. 2008;7(12):1153-1158. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19137769>. Accessed August 17, 2015.
- 67) Kapp A, Papp K, Bingham A, et al. Long-term management of atopic dermatitis in infants with topical pimecrolimus, a nonsteroid anti-inflammatory drug. *J Allergy Clin Immunol*. 2002;110(2):277-284. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12170269>. Accessed August 17, 2015.
- 68) Frankel HC, Qureshi AA. Comparative effectiveness of topical calcineurin inhibitors in adult patients with atopic dermatitis. *Am J Clin Dermatol*. 2012;13(2):113-123. doi:10.2165/11597780-000000000-00000.
- 69) Elaine C. Siegfried, Jennifer C. Jaworski, and Adelaide A. Hebert Topical Calcineurin Inhibitors and Lymphoma Risk: Evidence Update with Implications for Daily Practice *Am J Clin Dermatol*. 2013 Jun; 14(3): 163–178.
- 70) Tintle S, Shemer A, Suárez-Fariñas M, et al. Reversal of atopic dermatitis with narrow-band UVB phototherapy and biomarkers for therapeutic response. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128(3):583-593.e1-e4. doi:10.1016/j.jaci.2011.05.042.
- 71) 147. Beattie PE, Finlan LE, Kernohan NM, Thomson G, Hupp TR, Ibbotson SH. The effect of ultraviolet (UV) A1, UVB and solar-simulated radiation on p53 activation and p21. *Br J Dermatol*. 2005;152(5):1001-1008. doi:10.1111/j.1365-2133.2005.06557.x.
- 72) 148. Meduri NB, Vandergriff T, Rasmussen H, Jacobe H. Phototherapy in the management of atopic dermatitis: a systematic review. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2007;23(4):106-112. doi:10.1111/j.1600-0781.2007.00291.x.
- 73) Patrizi A, Raone B, Ravaioli GM. Management of atopic dermatitis: safety and efficacy of phototherapy. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2015; 8: 511-20
- 74) Rodenbeck DL, Silverberg JI, Silverberg NB. Phototherapy for atopic dermatitis. *Clin Dermatol*. 2016; 34: 607-13

- 75) Simon B, Bieber T. Systemic therapy for atopic dermatitis. *Allergy*. 2014; 69: 46-55
- 76) Megna M, Napolitano M. Systemic treatment of adult atopic dermatitis: a review. *Dermatol Ther*. 2017; 7:1-23
- 77) 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: 606-19
- 78) Garritsen FM, Brouwer MW, Limpens J, Spuls PI. Photo(chemo)therapy in the management of atopic dermatitis: an updated systematic review with implications for practice and research. *Br J Dermatol* 2014; 170: 501-13
- 79) 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: 606-19
- 80) Van Zuuren EJ, Apfelbacher CJ, Fedorowicz Z, Jupiter A, Mattered U, Weisshaar E. No high level evidence to support the use of oral H1 antihistamines as monotherapy for eczema: a summary of a Cochrane systematic review. *Syst Rev* 2014; 3:25
- 81) https://www.regeneron.com/sites/default/files/Dupixent_FPI.pdf
- 82) Chomarat P, Banchereau J. An update on interleukin-4 and its receptor. *Eur Cytokine Netw* 1997; 8(4):333-44.
- 83) Eric L. Simpson, M.D., Thomas Bieber, M.D., Ph.D., Emma Guttman-Yassky, M.D., Ph.D., Lisa A. Beck, M.D., Andrew Blauvelt, M.D., Michael J. Cork, M.B., Ph.D., Jonathan I. Silverberg, M.D., Ph.D., M.P.H., Mette Deleuran, M.D., D.M.Sc., Yoko Kataoka, M.D., Jean-Philippe Lacour, M.D., Külli Kingo, M.D., Ph.D., Margitta Worm, M.D., et al., for the SOLO 1 and SOLO 2 Investigators Two Phase 3 Trials of Dupilumab versus Placebo in Atopic Dermatitis *The New England Journal of Medicine*
- 84) <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=dupilumab&Search=Search>
- 85) https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/olumiant-epar-product-information_it.pdf
- 86) Guttman-Yassky E1, Silverberg JI2, Nemoto O3, Forman SB4, Wilke A5, Prescilla R5, de la Peña A5, Nunes FP5, Janes J5, Gamalo M5, Donley D6, Paik J5, DeLozier AM5, Nickoloff BJ5, Simpson EL7. Baricitinib in adult patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: A phase 2 parallel, double-blinded, randomized placebo-controlled multiple-dose study. *J Am Acad Dermatol*. 2019 Apr;80(4):913-921.e9. doi: 10.1016/j.jaad.2018.01.018. Epub 2018 Feb 2
- 87) https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/211675s000lbl.pdf
- 88) https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rinvoq-epar-product-information_it.pdf
- 89) Charman C, Williams H. Outcome measures of disease severity in atopic eczema. *Arch Dermatol*. 2000; 136: 763-769
- 90) Charman C, Williams H. The Patient-Oriented Eczema Measure: development and initial validation of a new tool for measuring atopic eczema severity from patients' perspective. *Arch Dermatol*. 2004; 140: 1513-1519
- 91) Finlay A, Khan G. Dermatology Life Quality Index (DLQI) – a simple practical measure for routine clinical use. *Clin Exp Dermatol*. 1994; 19: 210-216

- 92) Bulamu N, Kaambwa B, Ratcliffe J. A systemic review of instrument for measuring outcomes in economic evaluation within aged care. *Health Qual Life Outcomes*. 2015; 13: 179
- 93) Moretti P, Dennis JL, Stella A, Alpini A, Cotichelli P, Ferolla P, Scarpelli G, Quartesan R, Piselli M Comorbidity between anxiety and depression in patients with carcinoid tumors *Riv Psichiatr*. 2013 Jul-Aug;48(4):301-6. doi: 10.1708/1319.14626
- 94) Simpson EL1, Lacour JP2, Spelman L3, Galimberti R4, Eichenfield LF5, Bissonnette R6, King BA7, Thyssen JP8, Silverberg JI9, Bieber T10, Kabashima K11, Tsunemi Y12, Costanzo A13, Guttman-Yassky E14, Beck LA15, Janes JM16, DeLozier AM16, Gamalo M16, Brinker DR16, Cardillo T16, Nunes FP16, Paller AS17, Wollenberg A18, Reich K19,20. 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 Jan 5. doi: 10.1111/bjd.18898.