

NUOVI TRATTAMENTI PER LA DERMATITE ATOPICA

A cura della Dott.ssa Maria Diana Naturale

INTRODUZIONE

La dermatite atopica (DA) è una delle più comuni malattie infiammatorie croniche cutanee. Il numero delle persone affetto da DA è relativamente alto e sembra essere in aumento. Presenta una prevalenza molto alta in Occidente, con una frequenza che varia tra il 7 e il 30% nei bambini e tra l'1 e il 10% degli adulti (1,2). È una patologia molto debilitante, che compromette la qualità di vita dei pazienti, soprattutto a causa del prurito intenso talvolta incontrollabile. La DA è una malattia complessa e multifattoriale, nella quale giocano un ruolo chiave sia la predisposizione genetica che fattori ambientali, quali l'esposizione ad allergeni alimentari e da contatto (nichel), inalanti perenni e stagionali, irritanti (inclusa l'esposizione all'acqua "dura") ed infezioni. La patogenesi della DA include primariamente una compromissione della barriera epidermica associata a disregolazione immunologica e a fattori scatenanti quali diminuita biodiversità batterica e sensibilizzazione allergica, che portano all'innescamento di meccanismi infiammatori (1,3,4).

*Le attuali strategie terapeutiche mirano a ripristinare l'integrità della barriera cutanea e a sopprimere l'infiammazione. Una pietra miliare è rappresentata dall'uso degli **emollienti** che ripristinano la barriera cutanea e idratano la cute secca. La seconda classe di farmaci più frequentemente utilizzati è rappresentata dai **glucocorticosteroidi (GCS) topici**, molto efficaci in caso di riacutizzazioni acute, ma sconsigliati come terapia a lungo termine in quanto determinano atrofia cutanea, oltre a causare acne o rosacea steroidea e dermatite peri-orale quando applicate sul viso. Gli **Inibitori topici della calcineurina (tacrolimus e pimecrolimus)** agiscono su un diverso pathway immunopatologico rispetto ai GCS (1,5,6) ma con un analogo effetto antinfiammatorio senza determinare gli effetti collaterali tipici degli steroidi.*

Il trattamento sistemico è riservato ai pazienti in cui non si raggiunge un adeguato controllo dei sintomi con i soli trattamenti topici. **I farmaci più comunemente usati sono i GCS, la ciclosporina A (CsA), l'azatioprina, il metotressato ed il micofenolato.** Tuttavia tali farmaci presentano dei notevoli effetti collaterali. In particolare i pazienti trattati con CsA possono sviluppare ipercolesterolemia, ipertensione, immunosoppressione e disfunzione renale; mentre i pazienti in terapia con GCS possono presentare iperglicemia, osteoporosi e ritardo della crescita. L'azatioprina presenta una minore efficacia rispetto alla CsA e gli effetti si riscontrano dopo 1-2 mesi, è considerata un trattamento di seconda scelta nei pazienti in cui la CsA non ha mostrato efficacia o abbia dato effetti collaterali, o sia controindicata. Il metotressato è usato come trattamento di terza scelta nei pazienti in cui sia la CsA che l'azatioprina abbiano fallito, abbiano dato effetti collaterali o siano controindicate (7). Infine, il micofenolato è indicato per il controllo della DA severa

come trattamento di terza scelta nei pazienti in cui la CsA non abbia dimostrato efficacia o abbia dato effetti collaterali, o sia controindicata (7).

NUOVI TRATTAMENTI

Di recente, l'identificazione dei meccanismi e delle varie citochine che controllano la malattia ha avviato un nuovo percorso terapeutico con i **farmaci biologici**. Una caratteristica importante dei prodotti a base di proteine biologiche terapeutiche è la loro capacità di indurre immunogenicità (7). Sono molti i fattori che possono influenzare lo sviluppo di una risposta immune: la struttura proteica, la glicosilazione, il tipo di formulazione e i prodotti di degradazione, il dosaggio, lo schema di trattamento, la via di somministrazione e l'uso concomitante di altri immunomodulatori. Complicanze possibili dei trattamenti con proteine biologiche terapeutiche sono le malattie da immunocomplessi, come le glomerulonefriti, le vasculiti e l'artrite. In aggiunta al fenomeno degli anticorpi leganti l'antigene, a seguito dell'infusione si possono verificare reazioni anafilattiche (mediate dalle IgE) e reazioni anafilattoidi (non mediate dalle IgE). Infine, quando si somministra un farmaco con queste caratteristiche, occorre avere presente il rischio di infezioni opportunistiche e tumori. Nella seguente tabella sono riassunte le caratteristiche dei singoli farmaci.

FARMACO	MECCANISMO D'AZIONE	EVENTI AVVERSI	STUDI CLINICI
RITUXIMAB	Anticorpo monoclonale che si lega all'antigene transmembranico CD20 sui linfociti B e ne provoca la lisi	Necrosi epidermica tossica, Sindrome di Stevens-Johnson; Insufficienza renale acuta	Sediva et al (8); Simon et al (9); McDonald et al (10)
OMALIZUMAB	Anticorpo monoclonale murino diretto contro le IgE. Può legarsi al sito dei recettori IgE (in entrambi, Fcε1 e Fcε2) sulla membrana di basofili e mastociti, inibendo la degranolazione e l'attivazione dei mediatori cellulari	Eruzioni cutanee, orticaria, edema, tachicardia	Wang et al (11); Kim et al (12); Heil et al (13); Iyengar et al (14); Toledo et al (15); Kwach and Novak (16); Zink et al (17); Hotze et al (18)
LIGELIZUMAB	Anticorpo monoclonale IgG1 completamente umanizzato diretto contro le IgE, inibitore molto potente del recettore ad alta affinità Fcε1	NA	Arm et al (19)
DUPILUMAB	Anticorpo monoclonale umanizzato che blocca il legame di IL-4/IL-13 responsabili di una diminuita sintesi di filaggrina	Reazioni allergiche, congiuntiviti, cheratiti, tumori	Wenzell et al (20); Beck La et al. (21); Thaci et al. (22); Simpson et al. (23); Stroud and Feldman (24); Nct02407756 2015 (25)

PITRAKINRA	Proteina ricombinante umana inibitore di IL4/IL13	Rossore e bruciore nel sito di iniezione	Nct00676884 2008 (26)
LEBRIKIZUMAB	Anticorpo monoclonale umanizzato che blocca IL13	NA	Simpson et al. (23)
NEMOLIZUMAB	Anticorpo monoclonale che blocca IL31	NA	Ruzicka et al. (27); Nct01614756 2012 (28)
MEPOLIZUMAB	Anticorpo monoclonale ricombinante Anti IL5	NA	Oldhoff et al. (29)
TEZEPELUMAB	Anticorpo monoclonale anti TSLP (citochina prodotta dai cheratinociti)	NA	Nct02525094 2015 (30)
USTEKINUMAB	Anticorpo monoclonale umano anti IL12 E IL23	NA	Puya et al. (31); Shroff et al. (32); Augusti-Mejias et al. (33); Wlodek et al. (34); Samorano et al. (35)
FEZAKINUMAB	Anticorpo monoclonale umano anti IL22	NA	Nct01941537 2013 (36)
SECUKINUMAB	Anticorpo monoclonale umano anti IL 17	NA	Nct02594098 2015 (37)
ETANERCEPT	Anticorpo monoclonale inibitore del TNF- α	Infezioni da Staphylococcus aureus e rash cutanei	Buka et al. (38)
ADALIMUMAB	Anticorpo monoclonale inibitore del TNF- α	Esacerbazione dei sintomi di DA	Yayli et al. (39)
INFLIXIMAB	Anticorpo monoclonale inibitore del TNF- α	Reazioni allergiche, nausea, dolori addominali	Jacobi a et al (40)
ANAKINRA	Ricombinante dell'antagonista del recettore di IL-1, blocca IL-1	Cefalea, nausea, dolore nel sito di iniezione	Pazyar et al. (41)
ALEFACEPT	Proteina di fusione dimerica che blocca LFA-3	Nausea, tumori	Simon et al. (42)
CRISABOROLO	Inibitore non steroideo topico delle fosfodiesterasi 4	Dolore nel sito di applicazione	Paller et al. (43)
APREMILAST	Inibitore delle fosfodiesterasi 4	Nausea, cefalea, depressione, perdita di peso	Schafer et al. (44) Samrao et al. (45) Nct02340234 (2015) (46)
EFALIZUMAB*	Anticorpo monoclonale che blocca LFA-1	Leucoencefalopatia multifocale progressiva	Takiguchi et al. (47) Hassan et al. (48) Farshidi et al. (49) Weinberg et al. (50) Siegfried et al. (51)

* *SOSPENSIONE DELL'AIC*

IgE: immunoglobulina E; FC ϵ RI: recettore di tipo I per il frammento Fc delle catene ϵ ; FC ϵ RII: recettore di tipo II per il frammento Fc delle catene ϵ ; IgG1: immunoglobuline di tipo 1; IL: interleuchina; TSLP: Thymic Stromal Lymphopoietin; TNF- α : Tumor necrosis factor- α ; LFA: Lymphocyte function-associated antigen; NA: not available.

BIBLIOGRAFIA

1. Weidinger, Novak et al. Atopic Dermatitis. *Lancet*. 2016; 387:1109-1122.
2. Rudikoff D. Atopic dermatitis *Lancet* 1998; 351: 1715-1721.
3. Leung DYM. Atopic dermatitis: new insights and opportunities for therapeutic intervention *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105: 860-876.
4. MacLean JA, Eiderlman FJ. The genetics of atopy and atopic eczema *Arch Dermatol*. 2001; 137: 1474-1476.
5. Girolomoni G, Pastore S. Epithelial cells and atopic diseases *Curr Allergy Asthma Rep* 2001; 1: 481-482.
6. Pastore S, Fanales-Belasio E, Albanesi C, Chinni ML, Giannetti A, Girolomoni G. Granulocyte macrophage colony-stimulating factor is overproduced by keratinocytes in atopic dermatitis. Implications for sustained dendritic cell activation in the skin *J Clin Invest* 1997; 99: 3009-3017.
7. Società Italiana di dermatologia medica, chirurgia estetica e delle malattie sessualmente trasmesse. *Dermatite atopica 2016-2017*. Pacini editore, 2016.
8. Sediva A, Kayserova J, Vernerova E et al (2008) Anti-CD20 (rituximab) treatment for atopic eczema. *J Allergy Clin Immunol* 121:1515–1516.
9. Simon D, Hosli S, Kostylina G et al (2008a) Anti-CD20 (rituximab) treatment improves atopic eczema. *J Allergy Clin Immunol* 121:122–128.
10. McDonald BS, Jones J, Rustin M (2016) Rituximab as a treatment for severe atopic eczema: failure to improve in three consecutive patients. *Clin Exp Dermatol* 41:45–47.
11. Wang HH, Li YC, Huang YC (2016) Efficacy of omalizumab in patients with atopic dermatitis: a systematic review and metaanalysis. *J Allergy Clin Immunol* 138.
12. Kim DH, Park KY, Kim BJ et al (2013) Anti-immunoglobulin E in the treatment of refractory atopic dermatitis. *Clin Exp Dermatol* 38:496–500.
13. Heil PM, Maurer D, Klein B et al (2010) Omalizumab therapy in atopic dermatitis: depletion of IgE does not improve the clinical course—a randomized, placebo-controlled and double blind pilot study. *J Dtsch Dermatol Ges* 8:990–998.
14. Iyengar SR, Hoyte EG, Loza A et al (2013) Immunologic effects of omalizumab in children with severe refractory atopic dermatitis: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Int Arch Allergy Immunol* 162:89–93.
15. Toledo F, Silvestre JF, Munoz C (2012) Combined therapy with lowdose omalizumab and intravenous immunoglobulin for severe atopic dermatitis. Report of four cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 26:1325–1327.
16. Kwiek B, Novak N (2010) Immunosuppressants as treatment for atopic dermatitis. In: Pawankar R, Holgate S et al (eds) *Allergy frontiers: therapy and prevention*, vol V. Springer, Berlin, pp 291–310.
17. Zink A, Gensbaur A, Zirbs M et al (2016) Targeting IgE in severe atopic dermatitis with a combination of immunoabsorption and omalizumab. *Acta Derm Venereol* 96:72–76.
18. Hotze M, Baurecht H, Rodríguez E et al (2014) Increased efficacy of omalizumab in atopic dermatitis patients with wild-type filaggrin status and higher serum levels of phosphatidylcholines. *Allergy* 69:132–135.
19. Arm JP, Bottoli I, Skerjanec A et al (2014) Pharmacokinetics, pharmacodynamics and safety of QGE031 (ligelizumab), a novel high-affinity anti-IgE antibody, in atopic subjects. *Clin Exp Allergy* 44:1371–1385.

20. Wenzel S, Ford L, Pearlman D et al (2013) Dupilumab in persistent asthma with elevated eosinophil levels. *N Engl J Med* 368:2455–2466.
21. Beck LA, Thaci D, Hamilton JD et al (2014) Dupilumab treatment in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis. *N Engl J Med* 371:130–139.
22. Thaci D, Simpson EL, Beck LA et al (2016) Efficacy and safety of dupilumab in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis inadequately controlled by topical treatments: a randomised, placebo-controlled, dose-ranging phase 2b trial. *Lancet* 387:40–52.
23. Simpson EL, Bieber T, Guttman-Yassky E et al (2016) Two phase 3 trials of dupilumab versus placebo in atopic dermatitis. *N Engl J Med* 375:2335–2348.
24. Strowd LC, Feldman SR (2017) Dupilumab for atopic dermatitis. *Lancet* 10(389):2265–2266.
25. NCT02407756 (2015) A study to determine the safety and tolerability of dupilumab in patients aged 6 to 18 years with atopic dermatitis (eczema). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02407756>. Accessed 4 Jan 2017.
26. NCT00676884 (2008) A phase 2a study to investigate the effects of repeated administration of aeroderm in subjects with atopic eczema. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00676884>. Accessed 4 Jan 2017.
27. Ruzicka T, Hanifin JM, Furue M et al (2017) Anti-interleukin-31 receptor antibody for atopic dermatitis. *N Engl J Med* 376:826–835.
28. NCT01614756 (2012) A two-part, phase 1, single-dose study of IL-31 mAb (anti-interleukin 31 monoclonal antibody); in healthy subjects and adults with atopic dermatitis. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01614756>. Accessed 4 Jan 2017.
29. Oldhoff JM, Darsow U, Werfel T et al (2005) Anti-IL-5 recombinant humanized monoclonal antibody (mepolizumab) for the treatment of atopic dermatitis. *Allergy* 60:693–696.
30. NCT02525094 (2015) Phase 2a study to evaluate the efficacy and safety of MEDI9929 in adults with atopic dermatitis (ALLEVIAD). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02525094>. Accessed 4 Jan 2017.
31. Puya R, Alvarez-Lopez M, Velez A et al (2012) Treatment of severe refractory adult atopic dermatitis with ustekinumab. *Int J Dermatol* 51:115–116.
32. Shroff A, Guttman-Yassky E (2014) Successful use of ustekinumab therapy in refractory severe atopic dermatitis. *JAAD Case Rep* 1:25–26.
33. Agusti-Mejias A, Messeguer F, García R et al (2013) Severe refractory atopic dermatitis in an adolescent patient successfully treated with ustekinumab. *Ann Dermatol* 25:368–370.
34. Wlodek C, Hewitt H, Kennedy CT (2016) Use of ustekinumab for severe refractory atopic dermatitis in a young teenager. *Clin Exp Dermatol* 41:625–627.
35. Samorano LP, Hanifin JM, Simpson EL et al (2016) Inadequate response to ustekinumab in atopic dermatitis— a report of two patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 30:522–523.
36. NCT01941537 (2013) Randomized Placebo Controlled Study to Determine Safety, Pharmacodynamics and Efficacy of ILV-094 in Atopic Dermatitis. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01941537>. Accessed 4 Jan 2017.

37. NCT02594098 (2015) Secukinumab for Treatment of Atopic Dermatitis. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02594098>. Accessed 4 Jan 2017.
38. Buka RL, Resh B, Roberts B et al (2005) Etanercept is minimally effective in 2 children with atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 53:358–359.
39. Yayli S, Irla N, Yawalkar N (2013) Adalimumab in recalcitrant severe psoriasis associated with atopic dermatitis. *Case Rep Dermatol* 5:332–335.
40. Jacobi A, Antoni C, Manger B et al (2005) Infliximab in the treatment of moderate to severe atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 52:522–526.
41. Pazyar N, Feily A, Yaghoobi R (2012) An overview of interleukin-1 receptor antagonist, anakinra, in the treatment of cutaneous diseases. *Curr Clin Pharmacol* 7:271–275.
42. Simon D, Wittwer J, Kostylina G et al (2008b) Alefacept (lymphocyte function-associated molecule 3/IgG fusion protein) treatment for atopic eczema. *J Allergy Clin Immunol* 122:423–424.
43. Paller AS, Tom WL, Lebwohl MG et al (2016) Efficacy and safety of crisaborole ointment, a novel, nonsteroidal phosphodiesterase 4 (PDE4) inhibitor for the topical treatment of atopic dermatitis (AD) in children and adults. *J Am Acad Dermatol* 75(494–503): e6.
44. Paller AS, Tom WL, Lebwohl MG et al (2016) Efficacy and safety of crisaborole ointment, a novel, nonsteroidal phosphodiesterase 4 (PDE4) inhibitor for the topical treatment of atopic dermatitis (AD) in children and adults. *J Am Acad Dermatol* 75(494–503): e6.
45. Samrao A, Berry TM, Goreshi R et al (2012) A pilot study of an oral phosphodiesterase inhibitor (apremilast) for atopic dermatitis in adults. *Arch Dermatol* 148:890–897.
46. NCT02340234 (2015) A study of lebrikizumab in patients with persistent moderate to severe atopic dermatitis. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02340234>. Accessed 4 Jan 2017.
47. Takiguchi R., Tofte S., Simpson B., Harper E., Blauvelt A., Hanifin J., et al, Efalizumab for severe atopic dermatitis: a pilot study in adults. *J Am Acad Dermatol*, 56 (2007), pp 222-227.
48. Hassan A.S., Kaelin U., Braathen L.R., Yawalkar N., Clinical and immunopathologic findings during treatment of recalcitrant atopic eczema with efalizumab. *J Am Acad Dermatol*, 56 (2007), pp217-221.
49. Farshidi A., Sadeghi P. Successful treatment of severe refractory atopic dermatitis with efalizumab. *J Drugs Dermatol*, 5(2006), pp.994-998.
50. Weinberg J.M., Siegfried E.C. Successful treatment of severe atopic dermatitis in a child and an adult with the T cell modulator efalizumab. *Arch Dermatol*, 142 (2006), pp 555-558.
51. Siegfried E.C. Long-term follow-up of a child treated with efalizumab for atopic dermatitis. *Arch Dermatol*, 143 (2007), pp 1077-1078.