



SOCIETÀ ITALIANA DI DERMATOLOGIA MEDICA, CHIRURGICA, ESTETICA E DELLE MALATTIE SESSUALMENTE TRASMESSE

DERMATITE ATOPICA

LINEE GUIDA E RACCOMANDAZIONI SIDeMAST
2014

PACINI
EDITORE
MEDICINA



SOCIETÀ ITALIANA DI DERMATOLOGIA MEDICA, CHIRURGICA, ESTETICA E DELLE MALATTIE SESSUALMENTE TRASMESSE

Annalisa Patrizi, Giampiero Girolomoni, Carlo Gelmetti

DERMATITE ATOPICA

LINEE GUIDA E RACCOMANDAZIONI SIDeMAST

2014



Autori

Annalisa Patrizi

Sezione di Dermatologia, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Bologna

Giampiero Girolomoni

Sezione di Dermatologia, Dipartimento di Medicina, Università di Verona

Carlo Gelmetti

Sezione di Dermatologia, Dipartimento di Fisiopatologia Medico-Chirurgica e dei Trapianti, Università di Milano; Fondazione IRCCS Ca' Granda, Ospedale Maggiore Policlinico, Milano

© Copyright 2014 by Pacini Editore S.p.A. – Pisa

Realizzazione editoriale e progetto grafico

Pacini Editore S.p.A.

Via A. Gherardesca – 56121 Pisa

www.pacinieditore.it – info@pacinieditore.it

Fotolito e Stampa

Industrie Grafiche Pacini – Pisa

L'editore resta a disposizione degli aventi diritto con i quali non è stato possibile comunicare e per le eventuali omissioni. Il presente manuale è destinato solo alla consultazione. Qualsiasi informazione sui farmaci e loro impiego dovrà essere adeguatamente verificata dal lettore sulle schede tecniche (RCP), nella letteratura e nella pratica clinica.

Le fotocopie per uso personale del lettore possono essere effettuate nei limiti del 15% di ciascun volume/fascicolo di periodico dietro pagamento alla SIAE del compenso previsto dall'art. 68, commi 4 e 5, della legge 22 aprile 1941 n. 633. Le riproduzioni effettuate per finalità di carattere professionale, economico o commerciale o comunque per uso diverso da quello personale possono essere effettuate a seguito di specifica autorizzazione rilasciata da AIDRO, Corso di Porta Romana n. 108, Milano 20122, e-mail segreteria@aidro.org e sito web www.aidro.org.

Indice

Definizione e aspetti generali della dermatite atopica.....	4
Incidenza/frequenza nella popolazione generale.....	4
Decorso e prognosi.....	4
Eziopatogenesi.....	5
Diagnosi.....	6
Complicanze.....	8
Malattie associate.....	9
Valutazione della severità della dermatite atopica.....	9
Gestione terapeutica.....	9
Terapia di base e cura della pelle.....	10
Strategie di astensione sulla base della diagnosi di allergia.....	11
Effetti degli interventi di prevenzione durante la gravidanza e dopo la nascita per soggetti ad alto rischio.....	12
Trattamenti antinfiammatori topici.....	15
Antistaminici.....	16
Terapia antibatterica e antimicotica.....	16
Terapia antivirale.....	17
Fototerapia.....	17
Terapia antinfiammatoria sistemica.....	18
Farmaci biologici.....	18
Probiotici.....	19
Programmi educativi e counselling.....	20

Definizione e aspetti generali della dermatite atopica

La dermatite atopica (DA) o eczema atopico è una sindrome multifattoriale caratterizzata, sul piano clinico, da una dermatite pruriginosa, a decorso cronico-ricidivante, con distribuzione tipica delle lesioni a seconda dell'età e, sul piano biologico, da una iperreattività cutanea. Frequentemente interessa pazienti con una storia personale o familiare di atopìa e si associa sovente a un innalzamento dei valori sierici di IgE totali dirette contro allergeni ubiquitari¹⁻⁵.

Nei primi mesi di vita, una desquamazione giallastra sul capo, nota come "crosta latte", può essere una modalità di presentazione della DA. Questa malattia può quindi diffondersi sul volto e sulle superfici estensorie degli arti dei lattanti, talvolta mostrando diffusa essudazione e croste. In seguito, la tipica topografia si sviluppa con un coinvolgimento eczematoso delle pieghe, accompagnato da cute secca e disfunzione della barriera cutanea.

La lichenificazione è il risultato del grattamento e dello sfregamento e, assai spesso negli adulti, può sfociare in DA a tipo prurigo con predominanza di lesioni nodulari escoriate. Gli episodi di esacerbazione spesso iniziano con prurito senza lesioni visibili. Ciò è seguito da eritema, papule, vescicole e infiltrazione.

Incidenza/frequenza nella popolazione generale

La DA è una delle più comuni patologie cutanee con una prevalenza del 2-5% della popolazione. La prevalenza della DA è aumentata sensibilmente dal secondo dopoguerra a oggi e oscilla tra il 10 e il 20% nei bambini e tra l'1 e il 3% in età adulta, anche se una stima precisa è piuttosto difficile da ottenere dato l'andamento fluttuante della malattia¹⁻⁵.

La DA è una delle poche malattie con un rapporto preciso tra classe sociale e frequenza: la prevalenza è, cioè, più elevata nei gruppi socio-economici più abbienti⁵. La classe sociale è un indicatore che riassume svariati fattori che potrebbero giocare un ruolo (al di là di quello genetico ben noto) protettivo o favorente nella DA, come la dimensione del nucleo familiare, l'esposizione precoce a infezioni, le condizioni abitative, il livello di scolarizzazione e l'età della madre¹⁻⁵.

L'incidenza della DA è massima nei primi anni di vita: il 60% dei pazienti presenta le prime manifestazioni cliniche nei 2 primi anni e l'85% nei primi 5 anni di vita. Più raramente insorge prima dei 2 mesi e in età adolescenziale-adulta. Per quanto concerne la distribuzione della DA in relazione al sesso, le femmine (soprattutto le adulte) appaiono lievemente più a rischio rispetto ai maschi, anche se tale dato è dibattuto.

Decorso e prognosi

Approssimativamente nel 60% dei casi, la DA non è più presente alla pubertà, sebbene in più del 50% dei casi si possano osservare recidive in età adulta⁶. Poco si conosce, in verità, circa l'epidemiologia della DA nell'adulto in cui la malattia può persistere con episodi ricorrenti e con quadri di eczema cronico delle mani. Il progressivo invecchiamento della popolazione dei Paesi Occidentali fa sì che, sebbene la DA colpisca una piccola percentuale di soggetti adulti, i casi di DA dell'adulto rappresentino circa un terzo del numero totale di individui affetti nella popolazione.

I fattori che in modo più consistente predicono la persistenza di DA nell'età adulta sono una malattia severa con esordio entro i primi 2 mesi di vita, l'associazione con asma bronchiale e con rinocongiuntivite allergica e una storia familiare di DA. Accanto a fattori ambientali è stato suggerito che fattori psicologici come la personalità del bambino e la relazione con i genitori possano avere un valore prognostico^{4,5}.

Eziopatogenesi

La DA è una malattia multifattoriale. Infatti la sola predisposizione genetica non spiega l'aumentata incidenza che si osserva in alcuni gruppi di emigranti. Nella patogenesi, dunque, risultano avere un ruolo chiave anche fattori ambientali come esposizione ad allergeni alimentari, inalanti perenni e stagionali, irritanti (inclusa acqua "dura") e allergeni da contatto, infezioni, alterazioni emozionali e abitudini di vita quali l'igiene della pelle. La suscettibilità genetica, l'iperreattività cutanea nei confronti di stimoli ambientali, la disfunzione della barriera cutanea, i fattori immunologici, la risposta sistemica di tipo T helper 2 (Th2), la risposta bifasica delle cellule T (di tipo Th2 in fase acuta e Th1/Th17 in fase cronica), la ridotta risposta immune congenita della pelle, la risposta infiammatoria cutanea guidata da chemochine, il rimodellamento della cute in fase cronica di malattia, la presenza di cellule effettrici chiave (cellule T, FcεRI+/IgE+ DCs, cheratinociti) rappresentano i componenti di un *puzzle* che porta allo sviluppo della DA⁷.

Svariate sono le alterazioni documentate nella DA e un modello unitario non è facilmente proponibile⁸. È dimostrata un'alterata composizione dei lipidi dello strato corneo. Questa determina una maggiore permeabilità ad agenti irritanti e ad allergeni. I cheratinociti nella DA presentano, a loro volta, una tendenza esagerata alla produzione di citochine e chemochine. Nella DA esiste la tendenza a risposte immuni a una varietà di allergeni con tendenza alla stimolazione preferenziale di linfociti Th2. Cellule dendritiche che esprimono recettori di membrana per le IgE sembrano giocare un ruolo critico nell'amplificazione delle risposte agli allergeni da parte dei linfociti T. Inoltre, il *cross-linkage* di recettori specifici per le IgE sui mastociti porta alla liberazione di una grande quantità di mediatori di infiammazione. Infine, gli eosinofili infiltrano la cute e la loro attivazione può contribuire al danno tissutale e al mantenimento dei processi infiammatori.

Fattori genetici

Le malattie atopiche sono geneticamente determinate e la concordanza nei gemelli monozigotici è dell'80%, mentre nei dizigotici è del 30%. È stato proposto un tratto multifattoriale che coinvolga numerosi loci genetici su diversi cromosomi⁹. I polimorfismi genetici, che sono stati descritti nella DA, coinvolgono i mediatori dell'infiammazione atopica su cromosomi differenti; alcuni di essi potrebbero anche giocare un ruolo nell'atopia respiratoria. Attualmente le associazioni più rilevanti sono state osservate con le mutazioni del gene della filaggrina che sono associate anche all'ittiosi volgare, mettendo in luce ciò che predispone al difetto di barriera nei pazienti con DA¹⁰.

Fattori ambientali

Tra i fattori di rischio ambientali sembrano cruciali le esposizioni in età prenatale (in utero) e perinatale. In particolare, assumono importanza le caratteristiche dell'abitazione, l'esposizione precoce ad agenti infettivi e la dieta. I moderni ambienti domestici caratterizzati da un buon isolamento termico, riscaldamento centralizzato, presenza di tappeti e moquette, differiscono notevolmente rispetto a quelli di alcuni decenni or sono. È stata dimostrata un'associazione tra uso di caloriferi e umidità dell'ambiente domestico e prevalenza di DA, e un'associazione negativa tra frequenza di aspirazione delle polveri in casa e DA; alcuni studi forniscono variabili prove di efficacia per misure atte a ridurre le polveri domestiche³⁻⁵.

È interessante notare, d'altra parte, come un certo numero di pazienti con DA possa sviluppare una reazione eczematosa dopo applicazione locale di estratti allergenici derivati dalle polveri di casa (*Atopy Patch Test*, ATP). La prevalenza di DA sembra maggiore in coloro che vivono nelle vicinanze di strade di grande percorrenza³⁻⁵. Tuttavia, il ruolo di agenti inquinanti ambientali come diossido di zolfo o protossido di azoto originati dalle emissioni dei veicoli non è per nulla definito. L'ipotesi igienista è relativa a un effetto protettivo di infezioni sullo sviluppo dell'atopia. In base a tale ipotesi, infezioni virali e/o batteriche, stimolando la risposta immunitaria da parte di linfociti Th1, inibiscono le reazioni atopiche associate alla stimolazione di linfociti Th2. Il momento critico per determinare l'equilibrio Th1/Th2 sembra essere il periodo pre-natale e la prima infanzia. I neonati possiedono un assetto immunitario che privilegia una risposta immunitaria da parte di

linfociti Th2. Si ritiene che un'insufficiente esposizione ad agenti infettivi nelle fasi precoci della vita mantenga questo profilo di risposta Th2, invece di favorire una normale maturazione con lo sviluppo di un profilo di risposta Th1³. Alcuni autori hanno proposto come sia la successione di episodi infettivi diversi a generare una protezione nei confronti dell'atopia³. Una recente revisione sistematica delle prove disponibili conclude come non esistano dati convincenti relativi a un rapporto inverso tra infezioni e DA. Lo studio documenta inoltre una relazione diretta tra uso di antibiotici e rischio di DA¹¹. I dati relativi alla dieta e soprattutto all'allattamento al seno non sono univoci³. Negli ultimi anni si è però fatta avanti l'ipotesi che un regime dietetico possa avere un effetto paradossale sulla DA nel senso che la somministrazione continua di eventuali allergeni per via enterica porterebbe a una tolleranza degli stessi nel tempo, mentre la medesima somministrazione per altra via, come quella cutanea, porterebbe a una sensibilizzazione. Tra i fattori eterogenei chiamati in causa come fattori di rischio possiamo citare una durata della gravidanza superiore a 40 settimane e l'età della madre alla prima gravidanza. L'interpretazione di questi ultimi dati è del tutto incerta. L'obesità è stata recentemente messa in relazione con l'insorgenza della DA, soprattutto in età pediatrica³.

Diagnosi

In assenza di un marker specifico di laboratorio si sono usate soprattutto le stimate cutanee dell'atopia come segni diagnostici^{12,13}. La diagnosi di DA si basa sulla clinica: per tale motivo si sono costruiti dei criteri diagnostici guida per consentire una diagnosi certa di DA che possa essere utile a studi epidemiologici e anche terapeutici. Hanifin e Rajka hanno stabilito che sono necessari 3 su 4 criteri maggiori in aggiunta a 3 minori di una lista di 21 (Tab. I)¹². Il gruppo inglese sulla DA ha sviluppato criteri diagnostici utili soprattutto per scopi epidemiologici, ma non applicabili ai bambini più piccoli¹³. Lesioni cutanee pruriginose devono essere diagnosticate negli ultimi 12 mesi, in aggiunta ad almeno tre dei seguenti criteri: comparsa della malattia prima dei 2 anni di vita, storia di interessamento delle pieghe cutanee, cute diffusamente secca, altre malattie atopiche, eczema flessorio visibile (Tab. II). Questi criteri avrebbero una sensibilità dell'85% e una specificità del 96%. La novità sostanziale sta nel fatto che, per la prima volta, compare un criterio obbligatorio, che nel caso in esame è il prurito. Il limite maggiore della classificazione inglese è quello di indicare come necessaria la presenza di prurito negli ultimi 12 mesi, il che renderebbe teoricamente impossibile la diagnosi di DA nei lattanti anche con malattia manifesta. Bonifazi, nel 1994, pubblica i suoi criteri diagnostici per bambini di età inferiore ai 4 mesi (Tab. III)¹⁴. Egli è sicuramente d'accordo che il prurito sia il sintomo cardine della DA, ma rileva contemporaneamente che il clinico non vede il prurito, ma solo il grattamento, che il neonato non è in grado normalmente di compiere, per cui il prurito non può essere evidenziato nel neonato o nei primissimi mesi di vita. In questa fascia di età, il prurito viene esternato con facile irritabilità, agitazione, difficoltà all'addormentamento o perdita di sonno non dovute ad altre cause. Per quanto riguarda l'obiettività dermatologica, le regioni flessorie (antecubitale e poplitea) possono essere colpite già nei lattanti o comunque nei primi anni di vita. Bonifazi propone quindi come criterio obiettivo che vi siano "lesioni eczematose localizzate al volto e al capillizio con un interessamento minore o assente della regione del pannolino". Infatti, in questa sede, la iperidratazione dovuta all'effetto occlusivo dei moderni pannolini di plastica, compensa la caratteristica xerosi atopica ed è causa del risparmio paradossale di questa zona.

Vari studi recenti hanno controllato la validità dei criteri di Hanifin e Rajka e di quelli di Williams et al.

Indagini

La diagnosi di DA, pur essendo clinica, può essere supportata da esami di laboratorio che sono espressione dello stato atopico, di attività della malattia, di condizioni cliniche eventualmente associate. Nel 60% dei casi si trovano aumentati livelli di IgE totali e specifiche verso allergeni ubiquitari, sia inalanti sia alimentari. La presenza degli anticorpi IgE specifici si può dimostrare in vivo

o in vitro. Dato l'alto valore predittivo negativo di tali test, che si colloca attorno al 95%, può essere utile l'esecuzione degli stessi per escludere, in caso di negatività, il contributo di allergie nell'espressione della patologia in bambini con quadro clinico severo. In caso di positività, i test sono meno utili in quanto il valore predittivo positivo raggiunge solamente il 40%. In alcuni casi si riscontra una eosinofilia che può correlare con la severità della malattia, unitamente all'aumentata espressione di citochine Th2 e alla diminuita espressione di IFN γ e all'aumento serico di ECP e di altri fattori specifici, come ICAM, CD30, E-selectina solubile, il recettore per l'IL-2 solubile. Di particolare utilità, infine, sono i test epicutanei (*Patch Test*) che utilizzano sia apteni comuni sia aerotrasportati (ad esempio il *Dermatophagoides pteronissinus*) o alimenti, a lettura dopo 48 e 96 ore, quando si ipotizza una reazione di ipersensibilità di tipo ritardato. Il *Patch Test* che utilizza apteni aerotrasportati e alimenti è chiamato APT. L'utilità di tali test rimane modesta sia per la significatività del test stesso, sia per l'attuale mancanza di una o più serie standardizzate.

Valutazione di laboratorio:

- dosaggio delle IgE sieriche totali;
- dosaggio delle IgE specifiche verso i più comuni allergeni inalanti e alimentari che possono essere ricercati sia in vivo sulla cute (*Prick Test*) sia in vitro;
- *Patch Test* (serie fissa SIDAPA cui possono essere aggiunte serie professionali specifiche e/o gli APT).

Valutazione delle sovrainfezioni:

- tampone cutaneo per batteri e miceti;
- ricerca del Virus Herpes;
- presenza di molluschi contagiosi.

Valutazione strumentale della cute:

- *Transepidermal Water Loss* (TEWL): può essere utile per monitorare lo stato di idratazione della cute e la funzione di barriera cutanea e di conseguenza l'efficacia della terapia topica emolliente.

L'istologia mostra un quadro di eczema acuto o cronico, non specifico per la DA, per cui una istologia routinaria non è uno strumento utile per la diagnosi.

TABELLA I. *Criteri di Hanifin e Rajka, 1980.*

MAGGIORI
• Prurito
• Morfologia e distribuzione tipica delle lesioni compatibilmente con l'età (coinvolgimento facciale ed estensorio degli arti nei primi 2 anni di vita e successivamente pieghe degli arti superiori e inferiori; lichenificazione flessurale nei bambini più grandi e negli adulti)
• Andamento cronico o cronico-recidivante
• Storia personale e/o familiare positiva per malattie atopiche (asma, DA, rino-congiuntivite allergica)
MINORI
• Xerosi
• Ittiosi e iperlinearità palmare
• Cheratosi pilare
• Positività dei <i>Prick Test</i>
• Livelli elevati di IgE sieriche
• Età precoce di insorgenza
• Infezioni cutanee recidivanti
• Dermatiti specifiche delle mani
• Eczema dei capezzoli e areole
• Cheiliti
• Congiuntiviti ricorrenti
• Pliche di Dennie-Morgan
• Cheratocono
• Cataratta sottocapsulare anteriore
• Dermatite palpebrale
• Pallore e eritema facciale
• Pitiriasi alba
• Pieghe anteriori del collo
• Intolleranza a lana e solventi
• Sudorazione e prurito
• Intolleranza alimentare
• Decorso influenzato da fattori ambientali e/o emotivi
• Dermografismo bianco
• Positività dei test cutanei
• IgE sieriche elevate
• Accentuazione per stress ambientali o emozionali
La diagnosi di DA richiede la presenza di almeno 3 criteri maggiori e 3 criteri minori.

TABELLA II. U.K. Working Party 1994 (per pazienti di età superiore a 2 anni).

CRITERIO MAGGIORE OBBLIGATORIO

- Dermatosi pruriginosa negli ultimi 12 mesi (o una storia riferita dai genitori di prurito o di sfregamento nel bambino)

PIÙ 3 O PIÙ CRITERI AGGIUNTIVI

- Storia di dermatosi delle pieghe
- Storia personale di asma o febbre da fieno (o nei parenti di primo grado se sotto i 4 anni)
- Storia di secchezza cutanea diffusa negli ultimi 12 mesi
- Dermatite visibile nelle aree flessorie (o eczema coinvolgente guance/fronte e le parti esterne degli arti nei bambini minori di 4 anni)
- Comparsa della dermatite prima dei 2 anni

La diagnosi di DA richiede la presenza del criterio obbligatorio e di almeno 3 criteri aggiuntivi

TABELLA III. Criteri diagnostici di Bonifazi per bambini di età inferiore ai 4 mesi, 1994.

- 1 Lesioni eczematose localizzate al volto e al capillizio con interessamento minore o assente della regione del pannolino
- 2 Mancanza di sonno o agitazione non dovuta ad altre cause
- 3 Familiarità per malattia atopica, asma, rinite o DA, nei genitori o nei fratelli

N.B.: il criterio n. 1 deve essere sempre e associato al n. 2 e n. 3

Diagnosi differenziale

In generale:

- dermatite da contatto (allergica o irritativa) (anche concomitante);
- scabbia;
- tinea corporis;
- psoriasi;
- ittiosi;
- dermatite erpetiforme di Duhring;
- mastocitosi.

Nel lattante:

dermatite seborroica.

Più raramente:

- acrodermatite enteropatica;
- malattia di Letterer-Siwe;
- fenilchetonuria;
- sindrome Iper-IgE;
- sindrome di Wiskott-Aldrich.

Complicanze

La DA è frequentemente complicata da infezioni ricorrenti sia batteriche sia virali e fungine. Le infezioni batteriche, prevalentemente stafilococciche o streptococciche, sono molto frequenti nelle zone escoriate e conferiscono un aspetto essudante alle lesioni eczematose. La presenza di un aumentato numero di colonie di *Stafilococcus aureus*, dimostrato in numerosi studi e coinvolto

nella patogenesi della malattia, giustifica il suo ruolo concausale, dimostrato anche dal beneficio che trattamenti antisettici possono arrecare e, in alcuni casi, l'utilità del trattamento con antibiotici antistafilococcici associati o meno ai glucocorticoidi³. Le infezioni virali più frequenti sono quelle da Herpes Simplex, con disseminazione virale o eruzione varicelliforme di Kaposi o eczema erpetico, che si manifestano con lesioni vescicolose e pustole che possono estendersi a tutto il corpo. Un deficit specifico di catelicidina LL-37 e beta-defensina 2 è stato dimostrato in un gruppo di pazienti. Meno chiara è l'associazione della DA con infezioni da mollusco contagioso e papillomavirus umano. Le infezioni micotiche, soprattutto da dermatofiti, mostrano, talora, un decorso particolarmente lungo e possono contribuire a esacerbare la malattia di base. La *Malassezia spp.* può contribuire alla genesi o al mantenimento della DA soprattutto negli adulti (*head and neck dermatitis*)¹⁵. Altre complicazioni estremamente frequenti sono i problemi oculari come le dermatiti palpebrali, le blefariti croniche, la cheratocongiuntivite atopica, le congiuntiviti primaverili fino ad arrivare, anche se molto più di rado, al cheratocono e alla cataratta atopica¹⁶. Un'altra complicazione è l'eritrodermia atopica che rappresenta il 5% delle eritrodermie infantili ed è spesso scatenata da interruzioni di trattamenti con steroidi per via sistemica. Dermatiti irritative aspecifiche delle mani, eczema disidrosico, dermatite allergica da contatto (DAC) possono complicare il quadro portando anche a disabilità professionale. Infine, tra le complicazioni non sono da sottovalutare l'impatto sulla qualità di vita per quanto riguarda gli aspetti psicosociali, che comprendono la perdita di sonno, lo stress familiare e il costo¹⁷.

Malattie associate

Nel 50% dei casi la DA si associa ad altre manifestazioni di atopia come rinocongiuntivite allergica, broncospasmo, asma, e sindrome orale allergica. La DA, infatti, è spesso la prima tappa della cosiddetta "marcia atopica". L'orticaria acuta è più comune nei pazienti con DA. Più rare sono invece le gastroenteriti allergiche che si manifestano in soggetti con anticorpi IgE contro trofoallergeni. Vi sono poi patologie cutanee che si possono associare alla DA oltre a essere tra le diagnosi differenziali: la dermatite seborroica infantile, che generalmente precede la DA, la DAC, l'eczema in chiazze nel lattante/bambino, la dermatite periorale e la cheilite angolare.

Valutazione della severità della dermatite atopica

La stadiazione della malattia rimane a oggi un argomento ancora controverso, non esiste infatti un sistema che sia unanimemente accettato come il più valido. La presenza o meno di perdita di sonno, il numero e la localizzazione delle lesioni e il decorso clinico sono gli indicatori della severità¹⁸. L'estensione della malattia è generalmente definita dal calcolo della superficie dell'area affetta, mentre la severità è determinata dal "grading" delle singole lesioni eczematose (eritema, papule/edema, escoriazioni, lichenificazione, essudazione/croste, desquamazione) e dall'interpretazione della severità della sintomatologia pruriginosa¹⁹. Attualmente per definire il grado di severità della malattia si possono utilizzare i criteri di Rajka e Langeland (1989), lo SCORAD Index, l'EASI Index o i più recenti PO-SCORAD e mEASI, che permettono di classificare la malattia come lieve, moderata o severa. Tuttavia, nonostante il frequente uso nella pratica clinica, nessuno di tali metodi è stato uniformemente accettato.

Gestione terapeutica

La gestione delle esacerbazioni della DA è una sfida terapeutica, dato che richiede un controllo efficace a breve termine dei sintomi acuti, senza compromettere il piano di trattamento globale che è finalizzato a una stabilizzazione a lungo termine e alla prevenzione delle riacutizzazioni

evitando il più possibile gli effetti collaterali. Le esacerbazioni possono talvolta smascherare dei rilevanti fattori scatenanti, per esempio DAC e infezioni. Di conseguenza la messa a punto iniziale deve includere una inchiesta dettagliata sulle circostanze della *poussée* acuta e un attento esame dermatologico che comprenda i linfonodi, gli orifizi e tutta la superficie cutanea. L'attitudine professionale nel far fronte alle fasi acute della malattia è determinante per stabilire la *compliance* futura. I pazienti o i genitori hanno spesso le proprie idee sulle origini della riesacerbazione e sviscere le loro osservazioni in quel momento potrebbe solo incrementarne la frustrazione. Le paure concernenti gli effetti collaterali devono essere prese in seria considerazione con un'attitudine costruttiva. È fondamentale istruire pazienti o genitori sulle conoscenze necessarie concernenti le basi della cura della pelle.

Gli interventi per la DA hanno due obiettivi principali: 1) ridurre il rischio di malattia in neonati predisposti e bambini; 2) ridurre l'impatto della malattia, una volta che questa si sia sviluppata, sulla qualità della vita dei pazienti affetti e sulle famiglie, limitando la gravità e durata degli episodi e i sintomi associati (Fig. 1).

Terapia di base e cura della pelle

La DA è una malattia cronica. Il trattamento deve essere pianificato in una prospettiva a lungo termine. Una revisione sistematica del trattamento della DA è stata pubblicata da Hoare et al.²⁰. Nonostante ciò, gli schemi per la terapia di base e di mantenimento sono ancora in attesa di essere validati. Lavori recenti hanno comunque confermato i dati acquisiti²¹.

Igiene

La cute deve essere detersa accuratamente, ma ciò deve essere fatto con delicatezza e con attenzione per rimuovere le croste ed eliminare meccanicamente i contaminanti batterici in caso di superinfezione batterica. Si possono usare detergenti con o senza antisettici (la durata d'azione di alcuni antisettici è molto limitata e quindi la pulizia meccanica è probabilmente più importante) in formulazioni non irritanti e ipoallergeniche disponibili in varie formulazioni galeniche (*syndets*, soluzioni acquose). Il pH dovrebbe essere nei limiti del fisiologico (circa 6). Una successiva pulizia seguita da un risciacquo rapido si esegue nel bagno con acqua tiepida. La breve durata del bagno (solo 5 minuti) e l'uso di oli da bagno (i 2 ultimi minuti del bagno) sono rivolti a impedire una disidratazione dell'epidermide. Gli emollienti topici sono da applicarsi preferibilmente subito dopo il bagno o la doccia seguendo un'asciugatura delicata. Sebbene il bagno sembri molto importante non c'è evidenza che esso sia assolutamente necessario.

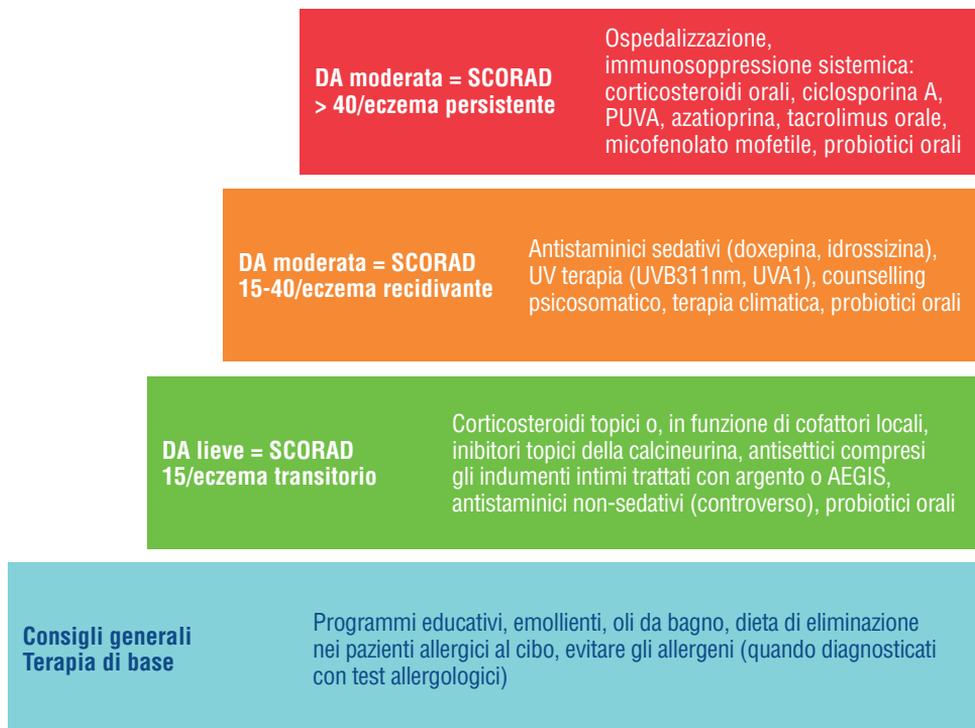
Sintesi e raccomandazioni – Non sono disponibili dati per raccomandare o evitare l'impiego di specifici detergenti.

Livello delle prove: III. Forza della raccomandazione: B

Terapia emolliente

La DA è associata con anomalie di barriera e infiammazione cutanea. Una mancanza di importanti lipidi intercellulari dello strato corneo e un rapporto squilibrato dei loro componenti (colesterolo, acidi grassi essenziali, ceramidi), come pure le alterazioni descritte recentemente a carico della flaggrina²², aumentano la TEWL, portando a microfissurazioni epidermiche che possono anche causare una diretta esposizione delle terminazioni nervose. Una miglior conoscenza molecolare e biochimica su questi fattori predisponenti di base dovrebbe favorire la possibilità di sviluppare prodotti topici che migliorino la barriera. L'idratazione della pelle è generalmente mantenuta da almeno un'applicazione biquotidiana di idratanti con una base idrofila talora addizionata con urea, supposto che essa sia tollerata. Emulsioni o soluzioni micellari possono aiutare a ridurre le riesacerbazioni. L'uso degli emollienti migliora la secchezza cutanea e, di conseguenza, il prurito durante il trattamento della DA e, soprattutto, migliora la funzione barriera. Vi è una limitata mole di dati dimostrati sulla base dell'evidenza sull'uso degli emollienti. Uno studio controllato e rando-

FIGURA 1. Opzioni di trattamento per la dermatite atopica nell'adulto* (da Darsow et al., 2009, mod.)²⁴.



N.B.: Per ogni fase, sono evidenziate le opzioni terapeutiche *addizionali*. Aggiungere antisettici/antibiotici in caso di superinfezione. Riconsiderare la compliance e la diagnosi se la terapia non è efficace.

* Lo schema è intitolato così solo perché alcune terapie citate (ad esempio PUVA, vedi testo) non sono indicate in età pediatrica. Tutto il resto è valido a qualsiasi età.

mizzato ha mostrato che l'uso corretto di emollienti ha ridotto la quantità di corticosteroidi usati²³. Gli emollienti che contengono proteine potenzialmente allergizzanti, come le arachidi o l'avena, dovrebbero essere evitati nella fascia di età più a rischio di sensibilizzazione, prima dei due anni e nei soggetti allergici a tali sostanze.

Sintesi e raccomandazioni – Sebbene vi siano dati limitati circa gli effetti degli emollienti da soli, l'impiego di emollienti da soli o in combinazione con steroidi topici sembra comunque raccomandabile. Livello delle prove: I-II. Forza della raccomandazione: C

Strategie di astensione sulla base della diagnosi di allergia

Allergeni alimentari. Tra gli allergeni alimentari, il latte vaccino, l'uovo, il grano, la soia, le noci e le arachidi sono i più frequentemente coinvolti nell'eczema o nelle sue esacerbazioni in età infantile²⁵. Nei bambini più grandi, negli adolescenti e negli adulti bisognerebbe tenere conto dell'allergia agli alimenti che cross-reagiscono col polline. Una sensibilizzazione al cibo può essere studiata con vari metodi in vivo (*Skin Prick Tests*, *Prick by Prick Tests*) e in vitro (IgE sieriche

specifiche). In aggiunta, i *Patch Tests* si sono dimostrati utili per studiare le risposte ritardate agli alimenti. Le IgE specifiche in vitro danno migliori dati quantitativi sul grado di sensibilizzazione, il che aiuta a stimare la possibilità del rischio di una reazione clinica (sebbene non esistano dei punti di riferimento precisi) e inoltre offrono l'opportunità di testare gli allergeni a singolo ricombinante (*ISAC test*) che possono avere una migliore specificità diagnostica che non testare estratti di alimenti o alcuni cibi (ad esempio, gliadina omega 5 nell'allergia al grano, il polline Gly m-4 nell'allergia alla soia relazionata al polline). Gli APT sono approntati al momento col cibo e applicati sul dorso con *patch* di grandi dimensioni per 48-72 ore, ma gli APT per alimenti non sono stati standardizzati per uso routinario²⁶. Fino a ora gli APT si sono dimostrati utili per migliorare l'accuratezza dei test cutanei nella diagnosi di allergia al latte vaccino, uovo, cereali e arachidi in pazienti con DA. Il *challenge orale a doppio cieco contro placebo* è considerato il gold-standard per la diagnosi di allergia alimentare. Nella DA la valutazione delle risposte ritardate dopo 24 o 48 ore fatta da personale esperto è essenziale come è stato recentemente affermato da un documento dell'Accademia Europea di Allergologia e di Immunologia Clinica (EAACI)²⁷. I test di scatenamento basati sulla ripetuta esposizione all'alimento (per 7 giorni) sembrano essere una pratica opportuna e permettono di valutare le risposte patologiche ritardate. Il maggior difetto consiste nel fatto che essi non danno l'opportunità di escludere reazioni a tipo placebo e/o influenze puramente coincidenti di altri fattori di scatenamento della DA, durante un periodo di *challenge* così prolungato. Una revisione sistematica del 1999 identifica 4 studi controllati e randomizzati, troppo eterogenei tra loro per poter essere combinati in una meta-analisi e che forniscono risultati contrastanti relativi all'utilità di diete di esclusione (latte e uovo) nei bambini²⁰. Il rischio di una dieta priva di latticini nei bambini comprende la possibile carenza di calorie, calcio, proteine. Vi sono spesso tassi di rinuncia elevati negli studi dietetici a causa delle difficoltà a mantenere diete altamente restrittive. Sulla base di una revisione sistematica, non ci sono prove convincenti che l'olio di pesce, l'olio di borragine o i supplementi minerali o vitaminici abbiano valore terapeutico nella DA^{20, 28, 29}.

Sintesi e raccomandazioni – Una dieta di esclusione non è in genere indicata nella DA. In pazienti selezionati con dimostrata allergia a particolari alimenti (per lo più, uova e latte vaccino) può essere utile valutare l'efficacia di una dieta di esclusione per tali alimenti.
Livello delle prove: II-III. Forza della raccomandazione: B

Effetti degli interventi di prevenzione durante la gravidanza e dopo la nascita per soggetti ad alto rischio

Prolungato allattamento al seno in neonati predisposti

Nonostante numerosi studi, non ci sono prove definitive relative agli effetti protettivi dell'allattamento al seno³⁰. Un allattamento al seno esclusivo per almeno 3 mesi sembra ridurre il rischio di DA nei bambini con una storia familiare di atopia ed è raccomandabile ove possibile.
Livello delle prove: II-III. Forza della raccomandazione: B

Restrizione dietetica materna durante la gravidanza e l'allattamento

Restrizioni dietetiche materne durante l'allattamento potrebbero proteggere i figli dallo sviluppo di DA in presenza di una storia familiare di atopia. Limiti metodologici negli studi pubblicati suggeriscono cautele nell'applicazione di questi risultati. Durante la gravidanza, non possono essere definite stringenti raccomandazioni riguardanti la dieta per la madre³⁰.
Livello delle prove: I. Forza della raccomandazione: B

Probiotici somministrati durante la gravidanza alla madre e al bambino durante i primi mesi di vita

La supplementazione di lattobacilli nella madre e nel bambino durante i primi mesi di vita sembra efficace nel prevenire o ritardare la comparsa di DA³¹. Sono necessarie ulteriori conferme del ruolo della terapia probiotica ed è importante definire meglio dose ottimale e durata del trattamento. Livello delle prove: II. Forza della raccomandazione: B

Aeroallergeni

Le osservazioni cliniche indicano che gli aeroallergeni sono rilevanti fattori di scatenamento nei pazienti con DA. Le riacacerbazioni delle lesioni eczematose sono state descritte dopo un contatto cutaneo o inalazione e un miglioramento può osservarsi dopo che l'allergene è stato evitato, specialmente riguardo gli acari della polvere per mezzo di acaricidi, copricoperte, coprimaterasso e aspirapolvere. Uno screening allergologico di routine per una sospetta allergia agli aeroallergeni include la valutazione delle IgE specifiche sia in vivo sia in vitro per mezzo dei *Prick Test* e del RAST. Purtroppo entrambe le tecniche hanno un basso valore predittivo.

Gli APT per aeroallergeni per i pazienti con DA sono stati eseguiti con vari antigeni ottenendo dati di positività differenti (15-100%) in relazione ai materiali usati per i test epicutanei e alle relative modalità^{4,32}. Sulla base dell'anamnesi delle riacutizzazioni della DA indotte da aeroallergeni, gli APT hanno dimostrato di avere un'alta specificità ma una minore sensibilità rispetto ai test precedentemente menzionati. Un recente articolo di revisione dell'EAACI²⁶ evidenzia quelle che possono essere le indicazioni degli APT. In alcuni paesi Europei, le preparazioni di aeroallergeni per gli APT sono disponibili da vari produttori. Dato che non esiste ancora un gold standard di provocazione dell'eczema nella DA mediata da aeroallergeni, bisognerebbe considerare delle specifiche strategie di astensione per i pazienti che reagiscono agli APT (Tab. IV).

Controllo delle polveri domestiche

Non sono disponibili dati univoci per raccomandare la riduzione delle polveri domestiche per il controllo dei sintomi della DA. La riduzione nel livello delle polveri di casa è ovviamente consigliabile in soggetti con sensibilizzazione agli acari e sintomi respiratori. Il rivestimento dei materassi con materiali sintetici sembra essere il più efficace intervento per ridurre i livelli di polvere in casa. Livello delle prove: I-III. Forza della raccomandazione: B

Tessuti d'abbigliamento

È opportuno raccomandare ai pazienti di evitare tessuti di abbigliamento con fibre grossolane e ruvide che possono peggiorare la DA, mentre sono stati studiati tessuti specifici³³. Livello delle prove: I-II. Forza della raccomandazione: B

Contatto con animali

Non vi sono raccomandazioni particolari per quanto riguarda la presenza di animali nell'ambiente domestico.

Livello delle prove: IV. Forza della raccomandazione: C

Immunoterapia allergene specifica

L'efficacia dell'immunoterapia specifica nella DA è stata dimostrata in un certo numero di casi-stiche e piccoli studi di coorte e, più recentemente, in un vasto studio multicentrico con l'immunoterapia agli acari domestici³⁴. Dal risultato di questi dati è ormai chiaro che l'immunoterapia specifica può essere impiegata nel trattamento della rinite allergica o dell'asma lieve e anche in quei pazienti che soffrono anche di DA e in cui l'eczema non sia ovviamente peggiorato nel corso della immunoterapia.

Allergia da contatto

Il ruolo dell'allergia da contatto nei pazienti con DA è frequentemente sottostimato. La frequenza

TABELLA IV. *Lista dei fattori aggravanti e consigli per i pazienti con DA.*

-
- **Abbigliamento:** evitare contatto con fibre irritanti (lana, fibre tessili grossolane); non usare indumenti stretti o troppo caldi per evitare una sudorazione eccessiva. Attualmente sono disponibili degli indumenti non-irritanti pensati apposta per i pazienti con DA
-
- **Tabacco:** evitare l'esposizione
-
- **Tenere una temperatura fresca nelle camere da letto ed evitare coperte troppo pesanti**
-
- **Incrementare l'uso degli emollienti specie nella stagione fredda**
-
- **Evitare l'esposizione a lesioni erpetiche.** Fare una visita urgente se la riacutizzazione è di aspetto insolito
-
- **Vaccini:** si possono fare le vaccinazioni obbligatorie, anche nei pazienti allergici all'uovo (vedi testo)
-
- **Esposizione al sole:** non vi sono restrizioni specifiche. Di solito è utile perché migliora la barriera epidermica. Incoraggiare le vacanze estive in altitudine o al mare
-
- **Esercizio fisico:** non restrizioni. Se la sudorazione induce attacchi di DA, adattarsi progressivamente all'esercizio. Doccia ed emollienti dopo la piscina
-
- **Mantenete l'allattamento al seno sino al 4° mese, se possibile**
-
- **Dieta normale, a meno che uno screening allergologico abbia dimostrato la necessità di escludere un cibo in particolare**
-
- **Contrastare gli acari della polvere:** usare una ventilazione adeguata. Tenere le stanze areate anche in inverno. Evitare i pavimenti in moquette o con troppi tappeti. Rimuovere la polvere con una spugna umida. Usare l'aspirapolvere con un filtro adeguato per pulire una volta alla settimana i pavimenti e l'arredamento
-
- **Evitare i giochi di peluche sul letto (nella culla), eccetto quelli lavabili**
-
- **Lavare le lenzuola a temperatura maggiore di 55°C ogni 7-10 giorni**
-
- **Rivestimenti del materasso e del cuscino in GoreTex® o simili**
-
- **Animali da compagnia con pelo:** consigliabile evitarli. Se l'allergia è dimostrata, siate severi nelle misure di esclusione
-
- **Pollini:** tenere le finestre chiuse quando vi è il picco pollinico durante la stagione calda e secca e limitare il più possibile lo stare fuori casa; areate di notte e al mattino presto o quando piove; evitare l'esposizione a situazioni di rischio (falciaie l'erba). Installare dei filtri per polline nell'auto. I vestiti e gli animali da compagnia possono trasportare degli aeroallergeni, pollini inclusi
-

della sensibilizzazione nei pazienti con DA, oscillante tra 41 e 64% secondo gli studi recenti, supporta l'importanza di eseguire sistematicamente i test epicutanei in pazienti atopici sia adulti sia bambini. Gli allergeni da contatto più comuni sono i metalli, i profumi, la neomicina e la lanolina^a. Pertanto, le misure preventive, che devono essere introdotte già in età precoce, includono il contatto con gli oggetti contenenti nickel, i cosmetici profumati e i prodotti o le medicazioni topiche contenenti lanolina^b o neomicina. L'allergia da contatto può peggiorare le condizioni della pelle dei pazienti atopici e influenzare il decorso della DA. Inoltre, i pazienti atopici sensibilizzati rispondono a concentrazioni molto basse dell'allergene a causa della difettosa barriera epidermica e della iperreattività a stimoli irritanti che potenziano le reazioni da contatto. In effetti se si pretrattano con sodio-lauril-solfato le aree di *Patch Test* al nickel si induce una risposta più rapida e più marcata nei pazienti atopici allergici al nickel che non nei pazienti non atopici allergici al

^a In effetti le segnalazioni di sensibilizzazione alla lanolina si sono praticamente azzerate negli ultimi anni. Questo sta a dimostrare che la maggior parte delle reazioni a questa sostanza erano da imputare a una problematica legata all'estrazione della lanolina più che non la sua intrinseca potenzialità allergenica. Da quando sono migliorati gli standard produttivi, la lanolina si è dimostrata essere un antigene molto debole.

^b In considerazione della nota precedente, i prodotti attuali contenenti lanolina fabbricati da primarie marche, possono considerarsi sostanzialmente sicuri e quindi consigliabili nella maggior parte dei pazienti.

nickel. Ciò è molto probabilmente dovuto a una maggiore penetrazione dell'allergene e/o alla somma di meccanismi immuni e non-immuni³⁵. I pazienti atopici corrono un rischio significativo di sviluppare dermatite da contatto, specialmente alle mani, quando sono esposti a fattori ambientali irritanti, ad esempio prodotti chimici, acqua e terriccio. L'atopia amplifica gli effetti all'esposizione ad agenti irritanti e allergizzanti in alcune professioni, come i parrucchieri, gli addetti alle pulizie, i metalmeccanici, i meccanici e le infermiere, tutte professioni in cui l'eczema delle mani è un problema molto frequente³⁵. Sulla base di questi dati bisognerebbe sviluppare e ottimizzare delle strategie di prevenzione per ridurre l'incidenza di dermatiti professionali nei pazienti con DA.

Trattamenti antinfiammatori topici

La terapia topica si basa su tre principi fondamentali: potenza sufficiente, dose sufficiente e applicazione corretta. La terapia topica antinfiammatoria è stata sempre praticata solo su cute lesionata ed è stata interrotta o scalata alla risoluzione del quadro. Negli ultimi anni è intervenuto il concetto di trattamento proattivo, cioè la combinazione di un trattamento antinfiammatorio predefinito a lungo termine e a basse dosi su aree di cute precedentemente malata, in associazione con un uso liberale di emollienti su tutta la superficie cutanea³⁶. Lo schema terapeutico proattivo, solitamente bisettimanale, comincia dopo che tutte le lesioni sono state trattate con successo. Dati da studi clinici sono disponibili per un certo numero di corticosteroidi e anche per il tacrolimus e il pimecrolimus topici^{37,38}.

Corticosteroidi

I corticosteroidi topici sono il trattamento di prima scelta della DA con effetti antinfiammatori riportati da diversi studi^{20,39}. Se la DA è lieve, l'applicazione di una piccola quantità di corticosteroide topico 2 o 3 volte alla settimana (quantità mensili nel *range* di 15 g nei bambini e di 60-90 g negli adolescenti e negli adulti), associata con un impiego liberale di emollienti ottiene, di solito, un buon mantenimento con SCORAD al di sotto di 15. Tali posologie mensili non hanno effetti collaterali sistemici o locali, anche in caso di corticosteroidi topici potenti o molto potenti (gruppo III e IV) che tendono più facilmente a indurre depressione della funzione surrenalica e i loro effetti sistemici diminuiscono più velocemente per la più rapida riparazione della barriera cutanea. Il prurito è il sintomo chiave per la valutazione della risposta al trattamento e non bisognerebbe ridurre la terapia prima che il prurito sia scomparso. La riduzione della dose dovrebbe essere graduale per evitare un rimbalzo. Il modo più costruttivo per risparmiare corticosteroidi ed evitarne gli effetti collaterali è quello di stabilizzare la malattia e di prevenire con emollienti le riacutizzazioni che richiedono una terapia d'attacco. Con l'utilizzo degli steroidi topici nessun effetto sistemico grave o atrofia cutanea sono stati riportati negli studi controllati randomizzati a breve termine. Effetti avversi minori, come bruciore, prurito, follicoliti, ipertricosi, dermatite da contatto e alterazioni pigmentarie, si manifestavano in meno del 10% dei pazienti. Alterando le condizioni locali, idratando e/o occludendo così come variando il veicolo, si possono modificare l'assorbimento e l'effetto dello steroide topico. I pazienti con lesioni acute, essudanti in particolare bambini, possono essere pretrattati con impacchi o medicazioni umide (*wet wraps*) finché cessi l'essudazione. Si utilizzano corticosteroidi diluiti per tali medicazioni fino a un massimo di 14 giorni (di solito bastano 3 giorni). *Wet wrap therapy* è un trattamento sicuro dei momenti di crisi della DA grave o resistente, ha come principale effetto collaterale un transitorio assorbimento sistemico dei corticosteroidi⁴⁰. Gli effetti avversi degli steroidi sono spesso enfatizzati dal pubblico fino ad arrivare a una vera e propria "steroido-fobia". L'uso a lungo termine intermittente di corticosteroidi sembra essere una modalità efficace e sicura di controllo della malattia.

Sintesi e raccomandazioni – Livello delle prove: I. Forza della raccomandazione: A

Inibitori topici della calcineurina (*Topical Immuno Modulators, TIM*)

I due TIM: tacrolimus unguento e pimecrolimus crema, sono stati autorizzati nell'Unione Europea per il trattamento topico della DA dai 2 anni di vita in su. L'efficacia di entrambi è stata dimostrata

contro placebo in studi clinici a breve e a lungo termine. Inoltre la terapia proattiva con tacrolimus unguento si è dimostrata sicura ed efficace fino a 1 anno nel ridurre il numero di riacutizzazioni-riacutizzazioni, migliorando la qualità di vita in adulti e bambini^{41,42}. La potenza antinfiammatoria dell'unguento allo 0,1% di tacrolimus è simile ai corticosteroidi di potenza intermedia, mentre questi ultimi sono più attivi della crema all'1% di pimecrolimus. Pimecrolimus crema all'1% è stato confrontato con tacrolimus unguento allo 0,03% in bambini con DA moderata trattati per 6 settimane. L'efficacia dei due farmaci era simile, ma il pimecrolimus risultava meglio tollerato del tacrolimus⁴³. I dati di sicurezza di entrambi i TMS sono stati riferiti in molti studi clinici, dimostrando la sicurezza di questi farmaci nell'uso routinario giornaliero. L'effetto collaterale più frequente è una transitoria sensazione di calore o di bruciore nel sito di applicazione durante i primi giorni di applicazione. Sono stati, inoltre, osservati casi di *flushing* al viso accompagnati da sensazione di calore per contemporanea assunzione di bevande alcoliche e casi di eruzione a tipo rosacea al viso. In contrasto ai corticosteroidi, nessuno dei TMS induce atrofia cutanea. Ciò favorisce il loro uso rispetto ai corticosteroidi, in aree delicate del corpo come la regione palpebrale e periorale, l'area genitale, le pieghe ascellari o inguinali e per trattamenti protratti⁴⁴.

Sintesi e raccomandazioni – Bisogna notare come sia limitata la documentazione di efficacia comparativa, rispetto agli steroidi topici, per trattamenti di mantenimento di lungo periodo. Livello delle prove: II. Forza della raccomandazione: B

Antistaminici

Gli antistaminici possono essere utili nel diminuire il prurito e permettere il sonno durante i periodi di acuzie. In questo scenario le molecole sedative anti H1, come l'idrossizina, sono frequentemente prese in considerazione come più utili dei recenti farmaci meno sedativi. A dispetto di un loro largo impiego nella pratica clinica, due revisioni sistematiche hanno concluso che le prove per l'utilizzo degli antistaminici sia sedativi sia non sedativi nella DA sono insufficienti²⁰. Gli antistaminici sono farmaci relativamente sicuri.

Sintesi e raccomandazioni – Antistaminici non sedativi possono essere impiegati in soggetti con dermatografismo o rinocongiuntivite allergica. Livello delle prove: I-II. Forza della raccomandazione: B

Terapia antibatterica e antimicotica

Alterazioni dell'immunità cutanea innata possono spiegare l'alto tasso di colonizzazione cutanea dello *S. aureus* (fino al 90% nell'eczema da moderato a severo) nella DA⁴⁵. Pertanto l'eradicazione con antibiotici dello *S. aureus* può non essere sempre appropriata come strategia a lungo termine e favorisce l'antibiotico resistenza in continuo aumento, pertanto gli antibiotici non dovrebbero essere usati per lunghi periodi nel trattamento della DA. In generale, migliorare l'eczema con un regime antinfiammatorio (ad esempio corticosteroidi topici, TIM, UV) diminuisce la colonizzazione stafilococcica. Ciò porta alla visione attuale per cui i pazienti con una colonizzazione elevata di *S. aureus* possono trarre beneficio da un trattamento combinato con corticosteroidi e antibatterici, soprattutto usando antiseptici topici come tricolosan, clorexidina, cristalvioletto 0,3%, KMnO₄ (1/10.000) o candeggina (5/100.000)⁴⁶. Solo quando vi sono riesacerbazioni della DA associate a segni clinici di impetiginizzazione batterica, un trattamento con antibiotici è giustificato. Anche altre infezioni secondarie come quelle da lieviti, dermatofiti e infezioni streptococciche, sono considerate fattori di aggravamento nella DA⁴⁷. Il chetoconazolo sistemico⁴⁸ e la ciclopiroxolamina topica⁴⁹ sono stati proposti per il trattamento topico della DA del capo e del collo (*head and neck*) associata a superinfezione con *Malassezia sympodialis* con miglioramenti significativi entro 4 settimane.

Sintesi e raccomandazioni – Gli antibiotici topici possono essere efficaci in presenza di infezione, tuttavia, possono indurre resistenze.

Livello delle prove: I-II. Forza della raccomandazione: B

Terapia antivirale

Le infezioni virali sono più frequenti nei pazienti con DA che negli individui normali e mostrano una tendenza a divenire diffuse e disseminate. Queste ultime sono denominate a partire dal virus responsabile come *eczema molluscatum* (EM), *eczema vaccinatum* o *eczema herpeticum* (EH). Un'eruzione chiaramente monomorfa e disseminata di vescicole cupoliformi accompagnata da febbre, malessere e linfadenopatia è suggestiva per EH. I pazienti con DA grave e non trattata, con alte IgE sieriche e con un esordio precoce della DA, sono a rischio per sviluppare EH, mentre un pretrattamento con corticosteroidi topici non implica un fattore di rischio⁵⁰. La diagnosi clinica dovrebbe essere confermata dalla PCR, microscopia elettronica, test di immunofluorescenza o colture virali. Il test di Tzanck è più rapido, ma meno specifico. Nell'EH è essenziale una celere chemioterapia antivirale con acyclovir anche se esistono altre alternative di cura. I pazienti con DA, in particolar modo i bambini, possono sviluppare EM con numerosi elementi fino a centinaia. Sebbene l'EM si risolva spontaneamente, il trattamento accelera la guarigione e previene la diffusione per auto ed eteroinoculazione. In aggiunta a un blando trattamento antinfiammatorio, quando le lesioni sono poche, si possono rimuovere col curettage o possono essere distrutte dalla crioterapia o vaporizzate dal laser CO₂⁵¹.

Fototerapia

Dato che la maggior parte dei pazienti con DA migliorano in estate, le radiazioni UV si usano di frequente nel trattamento della DA. La fototerapia è di solito parte di un piano terapeutico, ed è una terapia di secondo livello che nei minori di 12 anni non dovrebbe essere praticata. Gli UV hanno un effetto antimicrobico riducendo la colonizzazione di *S. aureus*, per il loro effetto antinfiammatorio e migliorano la barriera cutanea^{52,53}. Le sorgenti attuali di UV comprendono degli apparecchi capaci di emettere spettri di radiazione selettivi UV a banda larga = Broadband UV (UVA + UVB = 290-400 nm); UV a banda stretta = Narrow-band UVB (nbUVB = peak: 311-313 nm); UVA1 (340-400 nm). La scelta di differenti trattamenti con gli UV è limitata dalla disponibilità degli apparecchi per fototerapia e dall'obbligo di spostarsi per accedere ai Centri dotati degli apparecchi idonei: ad esempio, gli apparecchi UVA1 sono costosi da comprare e da mantenere, inoltre i pazienti devono spostarsi 3-5 volte alla settimana per circa 6-12 settimane. In sintesi, e considerando la tollerabilità individuale, i nbUVB sono stati indicati per le forme moderate croniche di DA e sono attualmente preferibili ai raggi UV a banda larga perché sono meno eritemigeni, mentre alte dosi di UVA1 sono prescritti per fasi più severe⁵⁴. I corticosteroidi topici e gli emollienti devono essere considerati all'inizio della fototerapia per ridurre le possibili riaccensioni, mentre gli immunosoppressori topici, come il tacrolimus e il pimecrolimus, devono essere evitati. Tutti i trattamenti con UV e, a maggior ragione, la fotochemioterapia (PUVA), pongono degli interrogativi sul rischio di sviluppare tumori cutanei a lungo termine, insieme al fatto dimostrato di un invecchiamento cutaneo più precoce. La terapia con UV richiede che si soddisfino esigenze particolari nei confronti del personale: documentazione, protezione UV specialmente per gli occhi, controindicazioni e aspetti tecnici. Una cura semplice con gli UV è generalmente ben tollerata (una sensazione transitoria di calore può essere considerata normale).

Sintesi e raccomandazioni – I dati relativi a differenti protocolli di trattamento sono limitati.

Livello delle prove: V. Forza della raccomandazione: C

Terapia antinfiammatoria sistemica

Corticosteroidi sistemici

La refrattarietà a una terapia topica ben condotta è rara e quindi i trattamenti antinfiammatori sistemici dovrebbero essere limitati a casi gravi dove il potenziale del trattamento topico (o della compliance del paziente) si è esaurito. I corticosteroidi sono rapidamente efficaci ma possono essere usati solo per poche settimane, per esacerbazioni acute, a causa dei loro effetti collaterali sul lungo periodo.

Sintesi e raccomandazioni – Esiste consenso circa l'impiego degli steroidi sistemici nella DA grave e refrattaria ai trattamenti topici. L'impiego a lungo termine è limitato dalla importante tossicità.

Livello delle prove: V. Forza della raccomandazione: C

Ciclosporina

L'utilità della ciclosporina (3-5 mg/kg/die) è stata ben documentata in studi clinici su bambini e adulti⁴. La terapia con ciclosporina A è rapidamente efficace sia sul prurito sia sui segni cutanei. Si impiega per 2-6 mesi, ma in alcuni casi anche per trattamenti più prolungati. La terapia richiede un monitoraggio attento per i possibili effetti collaterali. È un farmaco approvato per il trattamento sistemico della DA in molti paesi. È il farmaco per il quale esistono più evidenze di efficacia.

Sintesi e raccomandazioni – La ciclosporina è efficace nel trattamento della DA severa, ma l'impiego del farmaco trova limiti nella sua tossicità a lungo termine. Una terapia intermittente rispetto a trattamenti continuativi può ridurre gli effetti avversi.

Livello delle prove: I. Forza della raccomandazione: A

Azatioprina (1-3 mg/kg/die)

Ha un'efficacia minore ed è più lenta a manifestarla e non è sempre ben tollerata. Una bassa attività della TPMT (tiopurina-metiltransferasi) è stata associata con aumentata mielosossità, ma i pazienti a rischio possono essere identificati in precedenza testando l'attività di questo enzima⁵⁵.

Sintesi e raccomandazioni – L'azatioprina non può essere considerata come un trattamento di prima scelta per la DA, ma come seconda scelta nei pazienti in cui ciclosporina non abbia mostrato efficacia o abbia dato effetti collaterali o sia controindicata.

Livello delle prove: IV. Forza della raccomandazione: C

Metotrexato (7,5-15 mg/settimana)

È usato come trattamento di seconda scelta nei pazienti in cui ciclosporina non ha mostrato efficacia o abbia dato effetti collaterali o sia controindicata.

Micofenolato mofetile (2 g/die)

Sembra offrire un profilo di sicurezza comparativamente più favorevole e la sua utilità nella DA grave è stata documentata in studi prospettici e retrospettivi⁵⁶. Il micofenolato e la leflunomide, un inibitore della sintesi delle pirimidine, sono stati proposti per il controllo della DA severa, ma sempre come trattamento di seconda scelta nei pazienti in cui ciclosporina non abbia mostrato efficacia o abbia dato effetti collaterali o sia controindicata.

Farmaci biologici

I farmaci biologici presentano nuove opportunità terapeutiche della DA recalcitrante⁵⁷.

Essi attaccano specificamente alcune cellule infiammatorie e i loro mediatori e possono pertanto

inibire dei meccanismi patogeneticamente rilevanti. Un certo numero di casi e alcuni studi pilota sono stati recentemente pubblicati; mancano, comunque, studi randomizzati e controllati sulla DA. Sono stati utilizzati l'alefacept [proteina di fusione dell'antigene di funzione linfocitaria (LFA)-3 (CD58) e immunoglobulina (Ig)G], il rituximab (anticorpo anti-CD20), l'efalizumab (anticorpo anti-CD11a, non più disponibile), l'infliximab (anti TNF alfa) La terapia anti IgE (omalizumab) ha mostrato effetti benefici in pazienti con DA da moderata/severa⁵⁸, anche se il dosaggio massimo registrato potrebbe non essere sufficiente in pazienti con livelli di IgE estremamente elevati. Il mepolizumab (un anticorpo anti-IL-5, 2x750 mg a distanza di una settimana) ha quasi completamente eliminato gli eosinofili ematici e ha avuto un effetto clinico moderato in uno studio a breve termine con due infusioni per paziente.

Probiotici

La flora batterica intestinale detta "microbiota" svolge un ruolo fondamentale sia nello sviluppo sia nel mantenimento del sistema immunitario. In particolare l'esposizione intestinale ad agenti microbici, precocemente nella vita, induce lo sviluppo di una popolazione immunitaria di tipo Th1 a svantaggio della popolazione cellulare Th2 che notoriamente predispone alle allergie. Nei pazienti con DA moderata e severa si associa, infatti, allergia alimentare in circa il 35% dei casi⁵⁹. Il microbiota dei bambini con DA differisce da quello dei soggetti non atopici per una minore colonizzazione da parte di enterococchi e bifidobatteri e un più alto tasso di *S. aureus* e di clostridi. Vengono definiti dalla FAO (*Food and Agriculture Organisation*) e dalla WHO (*World Health Organisation*) probiotici, i micro-organismi vivi che, somministrati in adeguate quantità, conferiscono beneficio per la salute dell'ospite. Essi appaiono infatti in grado di modulare la microflora intestinale e ridurre la permeabilità limitando l'assorbimento di molecole potenzialmente nocive. Un micro-organismo probiotico deve preferibilmente essere di origine umana, riuscire a sopravvivere alla digestione, essere stabile nella composizione in cui viene stoccato per l'uso e non causare danni ma benefici all'uomo. I diversi ceppi di probiotici interagiscono diversamente con il nostro organismo. Il probiotico meglio studiato per la DA è il *Lactobacillus rhamnosus* GG dotato in particolare di azione preventiva sulla DA pediatrica. La somministrazione di altri ceppi, quali il *L. reuteri* e *L. lacti*, *Bifidobacterium infantis* e *brevis*, sembrano anch'essi in grado di ridurre la prevalenza della DA⁶⁰. Una recente *review* del 2013, condotta a partire dal 2001 su lavori pubblicati in lingua inglese e portoghese, ha evidenziato un totale di 187 studi usando le parole chiave *atopic dermatitis* e *probiotics* in inglese e portoghese⁵⁹. Tra essi, 12 pubblicazioni erano tutte studi-controllo relative a bambini per lo più sotto i 3 anni di età. La maggior parte degli studi sono stati prodotti in Nord Europa. La supplementazione con prodotti probiotici includeva ceppi diversi, quali lattobacilli e bifidobatteri, somministrati per lo più insieme ad acqua o latte. L'*outcome* primario era la valutazione di un miglioramento dei segni clinici della DA valutata attraverso l'indice SCORAD. La durata della terapia variava da 4 a 12 settimane. La maggioranza di tali studi evidenziavano effetti benefici dalla supplementazione con probiotici, sia sulla DA severa sia moderata e lieve e anche un calo di taluni parametri di flogosi e del microbiota intestinale. Gli effetti clinici sulla DA sono stati tuttavia in parte discordanti. Sempre nel 2013 Kim et al. in una *review* segnalano l'efficacia dell'uso dei probiotici soprattutto nella prevenzione della DA in adulti e bambini, tuttavia i dati relativi all'efficacia dell'uso dei probiotici nelle madri gravide e nei neonati per prevenire lo sviluppo di patologie allergiche, non sono confermati⁶¹. Gli stessi autori concludono segnalando la necessità di ulteriori ricerche future per confermare l'efficacia della supplementazione con probiotici per la prevenzione e il trattamento della DA. Una meta-analisi del 2013 su "Pediatrics" considera gli studi randomizzati contro placebo per verificare l'efficacia della supplementazione con probiotici sulla sensibilizzazione atopica e la prevenzione dell'asma nei bambini⁶². *Le conclusioni sono che l'uso dei probiotici in epoca prenatale e nei primi mesi di vita riduce il rischio di sensibilizzazione atopica e cala il livello di IgE totali, ma non il rischio di asma.*

Uno studio sulla supplementazione con probiotici in pazienti adulti con DA per 16 settimane av-

veniva con *L. salivarius* LS01⁶³. Sono stati arruolati 38 pazienti di età media di 30,46 anni, affetti da DA moderata o severa, suddivisi in 2 gruppi di 19 pazienti l'uno, in cui il *L. salivarius* LS01 era confrontato con placebo. All'inizio della terapia e alla fine del trattamento venivano valutati lo SCORAD Index e il Dermatology Life Quality Index (DLQI) a 0, 4, 8, 16 e 20 settimane. I risultati evidenziavano una riduzione dello SCORAD e un significativo calo degli stafilococchi nel gruppo trattato rispetto al gruppo placebo. Inoltre si osservava nel gruppo trattato un miglioramento del DLQI che permaneva per 2 mesi dopo la sospensione della terapia. Un secondo studio, condotto in doppio cieco contro placebo, in 48 pazienti adulti con DA moderata-severa, valutava gli effetti di una supplementazione per 12 settimane di una combinazione di *Lactobacillus* LS01 DSM 2275 e *Bifidobacterium* BR03 DSM 16694 sullo SCORAD index e il DLQI⁶⁴. Nei pazienti trattati si osservò un significativo miglioramento dello SCORAD e del DLQI. Era inoltre presente una significativa diminuzione di stafilococchi fecali dopo i primi 3 mesi di terapia, che restò statisticamente evidente anche dopo 2 mesi dalla sospensione. Viceversa, tali risultati non furono osservati nel gruppo trattato con placebo in cui non si evidenziavano neppure modificazioni della flora fecale. Anche taluni parametri immunologici erano migliorati nel gruppo trattato. *Le conclusioni di entrambi gli studi sono che la supplementazione con probiotici appare benefica nei pazienti adulti con DA per i quali essa si può considerare un'utile terapia adiuvante.*

Programmi educativi e counselling

Lo scopo principale è quello di consentire al paziente o al bambino e alla sua famiglia di avere una vita quasi normale, evitando misure non necessarie e costrizioni inutili. La diagnosi precoce e la prevenzione dell'asma bronchiale nei lattanti con DA sono una parte della gestione globale. Le vaccinazioni, incluse quelle contro il morbillo nei bambini che sono allergici all'uovo, sono sicure. La sola restrizione risiede nella qualità delle cure cutanee per evitare le superinfezioni nei siti di iniezione e nella vaccinazione contro l'influenza e la febbre gialla nei bambini allergici all'uovo. Nell'ultima decade, i programmi educativi per pazienti e i genitori si sono ormai affermati in diversi paesi europei. Programmi interdisciplinari standardizzati che coinvolgono dermatologi, pediatri, psicologi/psicosomatisti e dietologi si sono dimostrati migliorare i sintomi soggettivi e oggettivi, oltre che ottimizzare l'uso delle medicazioni nei pazienti col risultato di un significativo miglioramento nella qualità di vita^{65,66}.

Sostegno psicologico e psicoterapia

In molte patologie croniche è stato dimostrato come la "presa di coscienza" della propria condizione e la possibilità di adottare strategie di "convivenza" con la stessa (*coping*) possano avere effetti favorevoli sugli esiti a lungo termine. Inoltre, è stato suggerito che il grattamento nella DA possa divenire un'abitudine che può essere contrastata con interventi che inducano un cambiamento (*habit reversal technique*). Infine, è stato suggerito che lo stress psicofisico possa peggiorare la malattia che potrebbe dunque trarre beneficio da tecniche di rilassamento.

Sintesi e raccomandazioni – Dati limitati da studi controllati suggeriscono che interventi di sostegno psicologico possano essere utili nel ridurre il grado di attività della malattia. È auspicabile che possa essere condotta ulteriore ricerca in questo campo.

Livello delle prove: II. Forza della raccomandazione: C

Interventi educativi. Sintesi e raccomandazioni – Esistono dati contrastanti relativi agli effetti di interventi educativi. È del tutto plausibile che l'efficacia possa dipendere dalle tecniche adottate e dalla durata degli interventi. È auspicabile che possa essere condotta ulteriore ricerca in questo campo.

Livello delle prove: II. Forza della raccomandazione: B

Bibliografia

- 1 Leung DY, Bieber T. *Atopic dermatitis*. Lancet 2003;361:151-60.
- 2 Tezza G, Mazzei F, Boner A. *Epigenetics of allergy*. Early Hum Dev 2013;89(Suppl 1):S20-1.
- 3 Flohr C, Mann J. *New insights into the epidemiology of childhood atopic dermatitis*. Allergy 2013 Nov 21 [Epub ahead of print].
- 4 Gelmetti C. *La scuola dell'atopia*. Springer-Verlag 2007.
- 5 Gelmetti C. *La pratica dell'atopia*. Springer-Verlag 2008.
- 6 Williams HC. *Atopic dermatitis*. N Engl J Med 2005;352:2314-24.
- 7 Leung D, Boguniewicz M, Howell MD, et al. *New insight into atopic dermatitis*. J Clin Invest 2004;113:651-7.
- 8 Girolomoni G, Sebastiani S, Albanesi C, et al. *T-cell subpopulations in the development of atopic and contact allergy*. Curr Opin Immunol 2001;13:733-7.
- 9 Cookson WO, Moffatt MF. *The genetic of atopic dermatitis*. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2002;2:383-7.
- 10 Weidinger S, O'Sullivan M, Illig T, et al. *Filaggrin mutations, atopic eczema, hay fever, and asthma in children*. J Allergy Clin Immunol 2008;121:1203-9.
- 11 Flohr C, Pascoe D, Williams HC. *Atopic dermatitis and the "hygiene hypothesis": too clean to be true?* Br J Dermatol 2005;152:202-16.
- 12 Hanifin JM, Rajka G. *Diagnostic features of atopic dermatitis*. Acta Derm Venereol (Stockh) 1980;92(Suppl):44-7.
- 13 Williams HC, Burney PJG, Pembroke AC, et al. *Validation of the UK diagnostic criteria for atopic dermatitis in a population setting*. Br J Dermatol 1996;135:12-7.
- 14 Bonifazi E. *Infantile eczema*. Acta Dermato-Venereol 1994;(Suppl 196):12.
- 15 Gaitanis G, Velegraki A, Mayser P, ET AL. *Skin diseases associated with Malassezia yeasts: facts and controversies*. Clin Dermatol 2013;31:455-63.
- 16 Droitcourt C, Touboul D, Ged C, et al. *A prospective study of filaggrin null mutations in keratocococcus patients with or without atopic disorders*. Dermatology 2011;222:336-41.
- 17 Ring J, Alomar A, Bieber T, et al. *Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) Part I*. J Eur Acad Dermatol Venereol 2012;26:1045-60.
- 18 Emerson RM, Williams HC. *The Nottingham Eczema Severity Score: preliminary refinement of the Rajka and Langeland grading*. Br J Dermatol 2000;142:288-97.
- 19 Gendelman SR, Lang DM. *Specific immunotherapy in the treatment of atopic dermatitis: a systematic review using the GRADE system*. Ann Allergy Asthma Immunol 2013;111:555-61.
- 20 Hoare C, Li Wan Po A, et al. *Systematic review of treatments for atopic eczema*. Health Technol Assess 2000;4:1-191.
- 21 Schneider L, Tilles S, Lio P, et al. *Atopic dermatitis: a practice parameter update 2012*. J Allergy Clin Immunol 2013;131:295-9.e1-27.
- 22 Weidinger S, O'Sullivan M, Illig T, et al. *Filaggrin mutations, atopic eczema, hay fever, and asthma in children*. J Allergy Clin Immunol 2008;121:1203-9.
- 23 Grimalt R, Mengeaud V, Cambazard F; Study Investigators' Group. *The steroid-sparing effect of an emollient therapy in infants with atopic dermatitis: a randomized controlled study*. Dermatology 2007;214:61-7.
- 24 Darsow U, Wollenberg A, Simon D, et al.; for the European Task Force on Atopic Dermatitis/EADV. *Eczema Task Force. ETFAD/EADV eczema task force 2009 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis*. J Eur Acad Dermatol Venereol 2009;24:317-28.
- 25 Werfel T, Breuer K. *Role of food allergy in atopic dermatitis*. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2004;4:379-85.
- 26 Turjanmaa K, Darsow U, Niggemann B, et al. *EAACI/GA2LEN Position Paper: present status of*

- the atopy patch test – position paper of the Section on Dermatology and the Section on Pediatrics of the EAACI.* Allergy 2006;61:1377-84.
- 27 Werfel T, Ballmer-Weber B, Eigenmann PA, et al. *Eczematous reactions to food in atopic eczema: position paper of the EAACI and GA2LEN.* Allergy 2007;62:723-8.
- 28 Bamford JT, Ray S, Musekiwa A, et al. *Oral evening primrose oil and borage oil for eczema.* Cochrane Database Syst Rev 2013;4:CD004416.
- 29 Foolad N, Brezinski EA, Chase EP, et al. *Effect of nutrient supplementation on atopic dermatitis in children: a systematic review of probiotics, prebiotics, formula, and fatty acids.* JAMA Dermatol. 2013;149:350-5.
- 30 Kramer MS, Kakuma R. *Maternal dietary antigen avoidance during pregnancy or lactation, or both, for preventing or treating atopic disease in the child.* Cochrane Database Syst Rev 2012;9:CD000133.
- 31 Pelucchi C, Chatenoud L, Turati F, et al. *Probiotics supplementation during pregnancy or infancy for the prevention of atopic dermatitis: a meta-analysis.* Epidemiology 2012;23:402-14.
- 32 Darsow U, Laifaoui J, Bolhaar S, et al. *The prevalence of positive reactions in the atopy patch test with aeroallergens and food allergens in subjects with atopic eczema: a European multi-center study.* Allergy 2004;59:1318-25.
- 33 Fontanini C, Berti I, Monasta L, et al. *DermaSilk in long-term control of infantile atopic dermatitis: a double blind randomized controlled trial.* G Ital Dermatol Venereol 2013;148:293-7.
- 34 Werfel T, Breuer K, Ruéff F, et al. *Usefulness of specific immunotherapy in patients with atopic dermatitis and allergic sensitization to house dust mites: a multi-centre, randomized, dose-response study.* Allergy 2006;61:202-5.
- 35 Seidenari S, Giusti F. *Skin sensitivity, interindividual factors: atopy.* In: van der Valk PMG, Maibach H, eds. *The irritant contact dermatitis syndrome.* Boca Raton, FL: CRC Press 2006, p. 266.
- 36 Boguniewicz M, Leung DY. *The ABC's of managing patients with severe atopic dermatitis.* J Allergy Clin Immunol 2013;132:511-2.e5.
- 37 Wollenberg A, Bieber T. *Proactive therapy of atopic dermatitis – an emerging concept.* Allergy 2009;64:276-8.
- 38 Luger T, De Raeve L, Gelmetti C, et al. *Recommendations for pimecrolimus 1% cream in the treatment of mild-to-moderate atopic dermatitis: from medical needs to a new treatment algorithm.* Eur J Dermatol 2013;23:758-66.
- 39 Berth-Jones J, Damstra RJ, Golsch S, et al. *Twice weekly fluticasone propionate added to emollient maintenance treatment to reduce risk of relapse in atopic dermatitis: randomised, double blind, parallel group study.* BMJ 2003;326:1367.
- 40 Devillers AC, Oranje AP. *Wet-wrap treatment in children with atopic dermatitis: a practical guideline.* Pediatr Dermatol 2012;29:24-7.
- 41 Wollenberg A, Reitamo S, Girolomoni G, et al. *Proactive treatment of atopic dermatitis in adults with 0.1% tacrolimus ointment.* Allergy 2008;63:742-50.
- 42 Thaci D, Reitamo S, Gonzalez Ensenat MA, et al. *Proactive disease management with 0.03% tacrolimus ointment for children with atopic dermatitis: results of a randomized, multicentre, comparative study.* Br J Dermatol 2008;159:1348-56.
- 43 Kempers S, Boguniewicz M, Carter E, et al. *A randomised investigator-blinded study comparing pimecrolimus cream 1% with tacrolimus ointment 0.03% in the treatment of pediatric patients with moderate atopic dermatitis.* J Am Acad Dermatol 2004;51:515-25.
- 44 Segal AO, Ellis AK, Kim HL. *CSACI position statement: safety of topical calcineurin inhibitors in the management of atopic dermatitis in children and adults.* Allergy Asthma Clin Immunol 2013;9:24.
- 45 De Benedetto A, Agnihotri R, McGirt LY, et al. *Atopic dermatitis: a disease caused by innate immune defects?* J Invest Dermatol 2009;129:14-30.
- 46 Barnes TM, Greive KA. *Use of bleach baths for the treatment of infected atopic eczema.* Australas J Dermatol 2013;54:251-8.
- 47 Lübke J. *Secondary infections in patients with atopic dermatitis.* Am J Clin Dermatol 2003;4:641-54.

- 48 Lintu P, Savolainen J, Kortekangas-Savolainen O, et al. *Systemic ketoconazole is an effective treatment of atopic dermatitis with IgE-mediated hypersensitivity to yeasts.* Allergy 2001;56:512-7.
- 49 Mayser P, Kupfer J, Nemetz D, et al. *Treatment of head and neck dermatitis with ciclopirox-olamine cream – results of a double-blind, placebo-controlled study.* Skin Pharmacol Physiol 2006;19:153-8.
- 50 Wollenberg A, Zoch C, Wetzel S, et al. *Predisposing factors and clinical features of eczema herpeticum – a retrospective analysis of 100 cases.* J Am Acad Dermatol 2003;49:198-205.
- 51 Moye VA, Cathcart S, Morrell DS. *Safety of cantharidin: a retrospective review of cantharidin treatment in 405 children with molluscum contagiosum.* Pediatr Dermatol 2014 Jan 3.
- 52 Dotterud LK, Wilsgaard T, Vorland LH, et al. *The effect of UVB radiation on skin microbiota in patients with atopic dermatitis and healthy controls.* Int J Circumpolar Health 2008;67:254-60.
- 53 Hong SP, Kim MJ, Jung MY, et al. *Biopositive effects of low-dose UVB on epidermis: coordinate upregulation of antimicrobial peptides and permeability barrier reinforcement.* J Invest Dermatol 2008;128:2880-7.
- 54 Majoie IM, Oldhoff JM, van Weelden H, et al. *Narrowband ultraviolet B and medium-dose ultraviolet A1 are equally effective in the treatment of moderate to severe atopic dermatitis.* J Am Acad Dermatol 2009;60:77-84.
- 55 Berth-Jones J, Takwale A, Tan E, et al. *Azathioprine in severe adult atopic dermatitis: a double-blind, placebo-controlled, crossover trial.* Br J Dermatol 2002;147:324-30.
- 56 Murray ML, Cohen JB. *Mycophenolate mofetil therapy for moderate to severe atopic dermatitis.* Clin Exp Dermatol 2007;32:23-7.
- 57 Harskamp CT, Armstrong AW. *Immunology of atopic dermatitis: novel insights into mechanisms and immunomodulatory therapies.* Semin Cutan Med Surg 2013;32:132-9.
- 58 Sheinkopf LE, Rafi AW, Do LT, et al. *Efficacy of omalizumab in the treatment of atopic dermatitis: a pilot study.* Allergy Asthma Proc 2008;29:530-7.
- 59 da Costa Baptista IP, Accioly E, de Carvalho Padilha P. *Effect of the use of probiotics in the treatment of children with atopic dermatitis; a literature review.* Nutr Hosp 2013;28:16-26.
- 60 Drago L, Toscano M, Pigatto PD. *Probiotics: immunomodulatory properties in allergy and eczema.* G Ital Dermatol Venereol 2013;148:505-14.
- 61 Kim HJ, Kim HY, Lee SY, et al. *Clinical efficacy and mechanism of probiotics in allergic diseases.* Korean J Pediatr. 2013;56:369-76.
- 62 Elazab N, Mendy A, Gasana J, et al. *Probiotic administration in early life, atopy, and asthma: a meta-analysis of clinical trials.* Pediatrics 2013;132:e666-76.
- 63 Iemoli E, Trabattoni D, Parisotto S, et al. *Probiotics reduce gut microbial translocation and improve adult atopic dermatitis.* J Clin Gastroenterol. 2012;46(Suppl):S33-40.
- 64 Drago L, Toscano M, De Vecchi E, et al. *Changing of fecal flora and clinical effect of L. salivarius LS01 in adults with atopic dermatitis.* J Clin Gastroenterol 2012;46(Suppl):S56-63.
- 65 Barbarot S, Bernier C, Deleuran M, et al.; Oriented Patient-Education Network in Dermatology. *Therapeutic patient education in children with atopic dermatitis: position paper on objectives and recommendations.* Pediatr Dermatol 2013;30:199-206.
- 66 Torley D, Futamura M, Williams HC, et al. *What's new in atopic eczema? An analysis of systematic reviews published in 2010-11.* Clin Exp Dermatol 2013;38:449-56.



Advantan 0,1%

metilprednisolone aceponato

Riassunto delle caratteristiche di prodotto

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE.

Advantan 0,1% crema. Advantan 0,1% crema idrofoba. Advantan 0,1% unguento. Advantan 0,1% soluzione cutanea.

2 COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA.

1 g o 1 ml di preparato contiene: metilprednisolone aceponato 1 mg (0,1%) *Eccipienti con effetti noti:* Advantan 0,1% crema: alcool cetostearilico e butilidrossitoluene.

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1.

3 FORMA FARMACEUTICA. Crema (emulsione olio in acqua, crema opaca di colore da bianco a giallognolo). Crema idrofoba (emulsione acqua in olio, crema opaca di colore da bianco a giallognolo). Unguento (unguento translucido da bianco a giallognolo). Soluzione cutanea.

4 INFORMAZIONI CLINICHE. 4.1 Indicazioni terapeutiche. Eczema costituzionale (dermatite atopica, neurodermite); eczema volgare; eczema da contatto allergico ed irritativo; eczema disidrosico; eczema dei bambini; dermatosi del cuoio capelluto a carattere infiammatorio e associate a prurito quali: eczema seborroico ed eczema nummulare. **4.2 Posologia e modo di somministrazione.** Salvo diversa prescrizione medica, Advantan, nella forma più idonea alle caratteristiche cutanee, deve essere applicato per via topica in strato sottile con un leggero massaggio, una volta al giorno, sull'area cutanea interessata. Advantan soluzione cutanea deve essere applicato goccia a goccia, sempre una volta al giorno, sulle aree interessate dalla patologia, con un leggero massaggio. Advantan è disponibile in quattro forme farmaceutiche: crema, crema idrofoba, unguento e soluzione cutanea. La formulazione di Advantan crema (1 g di Advantan crema contiene 1 mg di metilprednisolone aceponato), per il suo elevato contenuto in acqua, permette il fluire degli essudati ed è pertanto particolarmente adatta al trattamento delle forme eczematose secernenti in fase acuta, delle zone cutanee soggette a macerazione, scoperte e ricoperte da peli. Nel caso l'applicazione di Advantan crema per periodi prolungati induca un'eccessiva secchezza cutanea si deve passare ad una formulazione a maggiore contenuto grasso (Advantan crema idrofoba od unguento). La formulazione Advantan crema idrofoba (1 g di Advantan crema idrofoba contiene 1 mg di metilprednisolone aceponato) assicura alla cute un appropriato apporto lipidico senza bloccare la traspirazione e gli scambi di calore. Per le sue caratteristiche Advantan crema idrofoba presenta un campo d'impiego alquanto ampio che spazia dalle affezioni cutanee non eccessivamente secernenti fino a quelle non particolarmente secche. La formulazione di Advantan unguento (1 g di Advantan unguento contiene 1 mg di metilprednisolone aceponato), con la base anidra ad effetto occlusivo, mantiene l'umidità cutanea ammorbidendo lo strato cutaneo ispessito e facilitando la penetrazione del principio attivo. Pertanto Advantan unguento è particolarmente indicato nelle forme secche e negli stadi cronici. La formulazione di Advantan soluzione cutanea (1 ml di Advantan soluzione contiene 1 mg di metilprednisolone aceponato) risulta particolarmente indicata nelle dermatosi del cuoio capelluto e delle zone ricoperte da peli, in quanto consente un'omogenea distribuzione e, di conseguenza, penetrazione del principio attivo. In generale la durata del trattamento con Advantan crema, crema idrofoba e unguento, non deve superare le 12 settimane nell'adulto, mentre non deve superare le 4 settimane con Advantan soluzione. *Popolazione pediatrica.* La sicurezza di Advantan crema, crema idrofoba ed unguento nei neonati al di sotto dei 4 mesi non è stata stabilita. Non sono richiesti aggiustamenti del dosaggio quando Advantan crema, crema idrofoba e unguento è somministrato ai bambini. In generale, la durata del trattamento non deve superare le 4 settimane nei bambini. La sicurezza di Advantan soluzione nei bambini e negli adolescenti al di sotto dei 18 anni non è stata stabilita. Non sono disponibili dati. **4.3 Controindicazioni.** Advantan non deve essere usato in caso di ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1, presenza nella zona da trattare di processi tubercolari o luetici, infezioni virali (es. varicella, herpes zoster), rosacea, dermatite periorale, ulcere, acne vulgaris, dermatiti atrofiche e reazioni cutanee a vaccinazioni. Malattie cutanee accompagnate da infezioni batteriche o fungine (vedere paragrafo 4.4). **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego.** I glucocorticoidi devono essere somministrati solo alla minima dose possibile, specialmente nei bambini, e solo per il periodo assolutamente necessario per raggiungere e mantenere l'effetto terapeutico desiderato. In caso di trattamento su estese aree cutanee la durata della terapia dovrà essere opportunamente definita. Inoltre, nel trattamento di patologie cutanee accompagnate da infezioni batteriche e/o fungine è richiesta una specifica terapia. Infezioni cutanee locali possono essere esacerbate dall'uso topico di glucocorticoidi. Nessun dato clinico è disponibile sull'uso di Advantan soluzione cutanea nei bambini. L'applicazione del prodotto sul volto deve essere evitata in caso di presenza di rosacea o di dermatite periorale. Deve essere prestata attenzione quando si utilizza Advantan ad evitare contatto con occhi, ferite aperte e mucose. Advantan soluzione cutanea è infiammabile: non deve essere applicato vicino a fiamme libere. Non è stata osservata alcuna interferenza sulla funzionalità surrenalica nei bambini dopo trattamento non occlusivo con Advantan 0.1% unguento su estese aree cutanee (40-90% della superficie corporea). A seguito dell'applicazione di Advantan 0.1% crema idrofoba sul 60% della superficie corporea sotto bendaggio occlusivo per 22 ore, è stata osservata una soppressione dei livelli plasmatici di cortisolo e un'influenza sul ritmo circadiano nei volontari sani adulti, pertanto si rende necessario in tali situazioni limitare al minimo indispensabile il tempo di trattamento. L'impiego dei corticosteroidi su ampie superfici corporee o per prolungati periodi di tempo, in particolare sotto bendaggio occlusivo, aumenta significativamente il rischio di effetti indesiderati. Si deve evitare il trattamento in bendaggio occlusivo se non indicato. Si noti che il pannolino così come le aree intertriginose possono fungere da bendaggio occlusivo. In caso di trattamento di ampie superfici corporee, la durata del trattamento deve essere più breve possibile dal momento che non si può escludere completamente la possibilità di assorbimento o di effetti sistemici. Così come per tutti i corticosteroidi l'uso non adeguato può mascherare

la sintomatologia clinica. Così come è noto per i corticosteroidi sistemici, anche con l'impiego dei corticosteroidi topici è possibile la comparsa di glaucoma (ad es. dopo l'impiego a dosi eccessive o su aree estese per periodi prolungati, con tecniche di bendaggio occlusivo o dopo l'applicazione sulla cute intorno agli occhi). L'impiego specie se prolungato dei prodotti per uso topico può dare origine a fenomeni di sensibilizzazione. In tal caso occorre interrompere il trattamento ed istituire una terapia adeguata. *Informazioni importanti su alcuni eccipienti* Advantan 0.1 % crema contiene alcool cetostearilico. Può causare reazioni cutanee locali (ad es. dermatiti da contatto). Advantan 0.1 % crema contiene idrossitoluene butilato. Può causare reazioni cutanee locali (ad es. dermatiti da contatto). L'idrossitoluene butilato può anche causare irritazione degli occhi e delle mucose. *Popolazione pediatrica* Advantan non deve essere usato in bendaggio occlusivo. Si noti che il pannolino può fungere da bendaggio occlusivo. È necessaria un'attenta valutazione del rischio/beneficio nel caso di bambini di età compresa tra 4 mesi e 3 anni. **4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione.** Non sono note ad oggi. **4.6 Fertilità, gravidanza ed allattamento.** *Fertilità.* Non sono disponibili informazioni riguardo l'influenza di metilprednisolone aceponato sulla fertilità. *Gravidanza.* Non sono disponibili studi adeguati sull'utilizzo di metilprednisolone aceponato nelle donne in gravidanza. Studi sperimentali sugli animali con metilprednisolone aceponato hanno mostrato effetti embriotossici e/o teratogeni per dosi che superano la dose terapeutica (vedere paragrafo 5.3). Come regola generale, nelle donne in stato di gravidanza l'uso di corticosteroidi deve essere evitato durante il primo trimestre di gravidanza. In particolare, durante la gravidanza e l'allattamento deve essere evitato il trattamento su estese aree cutanee, l'uso prolungato o il bendaggio occlusivo. Alcuni studi epidemiologici suggeriscono che vi può essere un possibile aumentato rischio di palatoschisi nei neonati da donne trattate con corticosteroidi sistemici durante il primo trimestre di gravidanza. L'indicazione clinica per il trattamento con Advantan in gravidanza deve essere attentamente rivista e i benefici soppesati in funzione dei potenziali rischi. *Allattamento.* Nei ratti è stato dimostrato che il metilprednisolone aceponato non si trasferisce ai neonati attraverso il latte. Non è però noto se il metilprednisolone aceponato sia secreto nel latte materno, dato che i corticosteroidi somministrati per via sistemica sono stati riscontrati nel latte materno. Non è noto se la somministrazione topica di Advantan può portare ad un sufficiente assorbimento sistemico di metilprednisolone aceponato tale da determinare quantità rilevabili nel latte materno. Per questo motivo, si deve prestare attenzione quando Advantan è somministrato a donne che allattano. Le donne in allattamento non devono essere trattate sul seno. Durante l'allattamento si deve evitare il trattamento di ampie aree cutanee, l'uso prolungato o i bendaggi occlusivi (vedere paragrafo 4.4). **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari** Advantan non altera la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari **4.8 Effetti indesiderati.** La frequenza degli effetti indesiderati osservati durante gli studi clinici ed elencati nelle tabelle seguenti, sono definiti secondo la frequenza MedDRA: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$); molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Advantan 0.1% crema

Classificazione per sistemi e organi	Comuni	Non comuni	Rari
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Brucciore, prurito	Secchezza, eritema, vescicole, follicoliti, eruzione cutanea, parestesia	Cellulite, edema, irritazione
Disturbi del sistema immunitario		Ipersensibilità al farmaco	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo			Pioderma, fessure della pelle, teleangiectasie, atrofia della pelle, infezioni micotiche della pelle, acne.

Advantan 0.1% crema idrofoba

Classificazione per sistemi e organi	Comuni	Non comuni	Non noti (non possono essere valutati sulla base dei dati disponibili)
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Brucciore al sito di applicazione, prurito al sito di applicazione	Eritema al sito di applicazione, secchezza al sito di applicazione, vescicole al sito di applicazione, irritazione al sito di applicazione, eczema al sito di applicazione, papule al sito di applicazione, edema periferico.	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Atrofia della pelle, ecchimosi, impetigine, pelle grassa.	Acne

Advantan 0.1% unguento

Classificazione per sistemi e organi	Comuni	Non comuni	Non noti (non possono essere valutati sulla base dei dati disponibili)
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Follicoliti, bruciore.	Pustole, vescicole, prurito, dolore, eritema, papule.	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Fissure della pelle, teleangiectasie	Acne

Advantan 0.1% soluzione cutanea

Classificazione per sistemi e organi	Comuni	Non comuni
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Bruciore.	Prurito, dolore, follicoliti, calore, secchezza, irritazione, eczema.
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Seborrea del capo, perdita di capelli.

* *Potenziali effetti indesiderati che non sono stati osservati durante gli studi clinici.*

Possono verificarsi effetti sistemici dovuti all'assorbimento se vengono applicate preparazioni topiche a base di corticosteroidi. E' stata utilizzata la terminologia MedDra più appropriata (MedDra versione 11.1) per descrivere una certa reazione avversa, i suoi sintomi e le condizioni legate ad essi. **4.9 Sovradosaggio.** Qualora si manifestassero casi di atrofia cutanea dovuti a sovradosaggio del preparato topico, il trattamento deve essere interrotto. Normalmente i sintomi regrediscono in 10 - 14 giorni. I risultati degli studi sulla tossicità acuta con il metilprednisolone aceponato non hanno indicato alcun rischio di intossicazione acuta a seguito di applicazione cutanea singola di un eccessivo quantitativo (applicazione su un'ampia superficie in condizioni che favoriscono l'assorbimento) o di ingestione accidentale. A seguito di accidentale ingestione di Advantan soluzione cutanea possono manifestarsi effetti legati all'alcool isopropilico, componente della base. Tali effetti possono presentarsi come sintomi di depressione a carico del sistema nervoso centrale anche solo con pochi millilitri di prodotto.

5 PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE. 5.1 Proprietà farmacodinamiche. Categoria farmaco terapeutica: preparati dermatologici, corticosteroidi, potenti (gruppo III). Codice ATC: D07AC14 Dopo applicazione topica, Advantan inibisce le reazioni cutanee infiammatorie ed allergiche nonché quelle associate ad iperproliferazione cellulare, inducendo così la regressione della sintomatologia obiettiva (eritema, edema, macerazione) e soggettiva (prurito, bruciore, dolore). E' noto che il metilprednisolone aceponato si lega anch'esso ai recettori intracellulari per i glucocorticoidi e questo è chiaramente dimostrato per il principale metabolita 6 α -metilprednisolone-17-propionato, che si forma per scissione dell'estere a livello cutaneo. Il complesso steroide-recettore si lega a specifiche regioni del DNA, scatenando così una serie di effetti biologici. Il legame con il complesso steroide-recettore produce l'attivazione della sintesi della macrocortina; questa sostanza inibisce il rilascio dell'acido arachidonico e quindi la formazione di mediatori dell'infiammazione quali prostaglandine e leucotrieni. L'azione immunosoppressiva dei glucocorticoidi può essere spiegata con l'inibizione della sintesi delle citochine e un effetto antimitotico non ancora completamente chiarito. L'attività vasoconstrictiva dei glucocorticoidi deriva dall'inibizione della sintesi di prostaglandine ad effetto vasodilatatorio o dal potenziamento dell'effetto vasoconstrictivo dell'adrenalina. **5.2 Proprietà farmacocinetiche.** Il metilprednisolone aceponato è idrolizzato nell'epidermide e nel derma a 6 α -metilprednisolone-17-propionato, suo principale metabolita, che si lega più saldamente del prodotto di partenza al recettore per i corticoidi - chiara indicazione di "bioattivazione" cutanea. La percentuale e l'entità di assorbimento percutaneo di un corticosteroide topico dipende da un numero di fattori quali la struttura chimica del composto, la natura del veicolo, la concentrazione del composto nel veicolo, le condizioni di esposizione (area trattata, durata dell'esposizione, trattamento aperto o occlusivo) e le caratteristiche della cute (tipo e gravità della patologia, localizzazione anatomica ecc.). L'assorbimento percutaneo di metilprednisolone aceponato dalle formulazioni di crema, crema idrofoba e unguento è stato studiato in volontari sani. L'assorbimento percutaneo dopo l'applicazione non occlusivo di Advantan unguento (20 g per 2 volte al giorno) per 5 giorni è stato stimato dello 0.35% corrispondente ad un carico di corticosteroide pari a circa 4mcg/kg/giorno. In condizioni di bendaggio occlusivo l'applicazione di 15 g per 2 volte al giorno di Advantan crema per 7 giorni determina un assorbimento percutaneo medio del 2.5% circa corrispondente ad un carico di corticosteroide sistemico di circa 10mcg/kg/giorno. L'assorbimento percutaneo di metilprednisolone aceponato attraverso la pelle sperimentalmente danneggiata dalla rimozione dello strato corneo è risultato decisamente più elevato. Negli adulti psoriasici e nei pazienti atopici, l'assorbimento percutaneo di metilprednisolone aceponato dall'unguento è stato di circa 2.5%. E' stato valutato l'assorbimento percutaneo di metilprednisolone aceponato su volontari dopo una singola applicazione di una quantità di Advantan 0.1% soluzione cutanea \leq 5 ml e in pazienti con psoriasi del cuoio capelluto dopo l'applicazione una volta al giorno per 4 settimane. In entrambi gli studi non è stata rilevata alcuna esposizione sistemica del farmaco. Sulla base dei limiti di quantificazione, l'assorbimento percutaneo di metilprednisolone aceponato da Advantan 0.1% soluzione cutanea nel cuoio capelluto è stata stimata essere al

di sotto del 10%, corrispondente ad un carico di corticoidi inferiore a 4-7 mcg/kg/giorno. Dopo essere entrato in circolo, il prodotto primario dell'idrolisi di metilprednisolone aceponato, 6 α -metilprednisolone-17-propionato, è rapidamente coniugato con acido glucuronico e, come tale, inattivato. I metaboliti di metilprednisolone aceponato (metabolita principale: 6 α -metilprednisolone-17-propionato-21-glucuronide) sono eliminati principalmente per via urinaria con una emivita di circa 16 ore. A seguito di somministrazione e. v., l'eliminazione attraverso urine e feci è stata completata entro 7 giorni. Non vi è accumulo nell'organismo del principio attivo o di metaboliti. **5.3 Dati preclinici di sicurezza.** Negli studi di tollerabilità sistemica a seguito di ripetute somministrazioni sotto cutanee e dermiche, il metilprednisolone aceponato ha mostrato un profilo d'azione tipico di un glucocorticoide. Da questi risultati è possibile concludere che in seguito all'uso terapeutico di Advantan non sono prevedibili effetti collaterali diversi da quelli tipici dei glucocorticoidi anche in condizioni estreme, come l'applicazione su ampie superfici corporee e/o con bendaggio occlusivo. Studi di embriotossicità con Advantan hanno portato a risultati tipici dei glucocorticoidi, cioè sono stati evidenziati nei relativi test specifici effetti embriotossici e/o effetti teratogenici. A fronte di questi risultati, bisogna prestare una particolare attenzione nel prescrivere Advantan durante la gravidanza. I risultati degli studi epidemiologici sono riepilogati nel paragrafo "4.6 Gravidanza ed allattamento". Né studi *in vitro* su batteri e sulle cellule dei mammiferi per l'individuazione di mutazioni genetiche, né studi *in vitro* e *in vivo* per l'individuazione di mutazioni genetiche dei cromosomi hanno fornito alcuna indicazione di un potenziale genotossico del metilprednisolone aceponato. Non sono stati condotti specifici studi di tumorigenicità utilizzando metilprednisolone aceponato. La conoscenza della struttura, del meccanismo dell'effetto farmacologico e dei risultati degli studi di tollerabilità sistemica con somministrazione prolungata, non indicano nessun aumento di rischio di tumori. Dato che un'esposizione immunosoppressiva efficace dal punto di vista sistemico non è stata raggiunta con un'applicazione cutanea di Advantan nelle condizioni d'uso raccomandate, non si prevede alcuna influenza sul verificarsi dei tumori. Risultati di studi di tollerabilità locale, a seguito di applicazione topica di metilprednisolone aceponato e delle formulazioni di Advantan su cute e mucose, non hanno evidenziato effetti collaterali locali diversi da quelli legati all'uso di glucocorticoidi. Sensibilizzazione: si è dimostrato che il metilprednisolone aceponato non ha alcun potenziale sensibilizzante nella cavia. Il potere atrofizzante locale valutato in studi controllati su ratto, coniglio e cane è risultato molto scarso.

6 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE. 6.1 Elenco degli eccipienti. Advantan crema: decile oleato, glicerolmonostearato 40-55, alcool cetostearilico, gliceridi semisintetici solidi, trigliceridi di acidi grassi vegetali saturi, polioxil-40-stearato, glicerolo 85%, disodio edetato, alcool benzilico, butilidrossitoluene, acqua depurata. Advantan crema idrofoba: vaselina bianca, paraffina liquida, cera bianca, esteri alifatici ad alto peso molecolare, acqua depurata. Advantan unguento: vaselina bianca, paraffina liquida, cera microcristallina, olio di ricino idrogenato. Advantan soluzione cutanea: isopropilmiristato, alcool isopropilico. **6.2 Incompatibilità.** Non pertinente. **6.3 Periodo di validità.** Crema, crema idrofoba e soluzione cutanea: 3 anni. Unguento: 5 anni. **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione.** Crema e crema idrofoba: conservare a temperatura non superiore ai 25°C. Unguento e soluzione cutanea: conservare a temperatura non superiore ai 30°C. **6.5 Natura e contenuto del contenitore.** Crema, crema idrofoba e unguento: tubo da 20 g. Crema disponibile anche in tubo da 50 g. Tubi in alluminio rivestiti internamente con lacca protettiva epossifenolica. Tappo a vite in polietilene. Soluzione cutanea: flacone da 20 ml. Flacone multidose in polietilene bianco, (con contagocce e tappo a vite). **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione.** Nessuna istruzione particolare.

7 TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO. Bayer S.p.A. - Viale Certosa, 130 – 20156 Milano.

8 NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO. Advantan 0,1% crema tubo da 20 g A.I.C. n. 028159010. Advantan 0,1% crema idrofoba tubo da 20 g A.I.C. n. 028159022. Advantan 0,1% unguento tubo da 20 g A.I.C. n. 028159034. Advantan 0,1% soluzione cutanea flacone da 20 ml A.I.C. n. 028159046. Advantan 0,1% crema tubo da 50 g A.I.C. n. 028159073

9 DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE. Crema, crema idrofoba e unguento: 31.12.1992/16.11.2007. Soluzione cutanea: 28.07.1998/16.11.2007.

10 DATA DI REVISIONE DEL TESTO. Determinazione AIFA del Giugno 2013

Advantan (crema 20 g, crema idrofoba 20 g, unguento 20 g, soluzione cutanea 20 ml)
Regime di dispensazione: classe A nota 88 - RR.
Prezzo al pubblico: € 5,86.





Advantan 0,1%

metilprednisolone aceponato

Riassunto delle caratteristiche di prodotto

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE.

Advantan 0,1 % emulsione cutanea

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA.

1 g contiene 1 mg di metilprednisolone aceponato (0,1%).

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere il paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA.

Emulsione cutanea (emulsione olio in acqua, emulsione di colore bianco opaco).

4. INFORMAZIONI CLINICHE. 4.1. Indicazioni terapeutiche. Eczema acuto esogeno (dermatite allergica da contatto, dermatite irritativa da contatto, eczema nummulare, eczema disidrosico, eczema volgare) ed endogeno (dermatite atopica, neurodermite) da lieve a moderato, eczema seborroico gravemente infiammato. **4.2. Posologia e modo di somministrazione.** Advantan emulsione cutanea deve essere utilizzato topicamente e applicato in strato sottile, una volta al giorno sull'area cutanea interessata, con un leggero massaggio. In genere, la durata del trattamento non deve superare le 2 settimane nell'adulto. Nell'eczema seborroico gravemente infiammato, le aree del volto interessate non devono essere trattate per più di una settimana. Se si dovesse presentare in seguito all'uso di Advantan emulsione cutanea una eccessiva secchezza cutanea, che può dipendere dalle caratteristiche individuali della cute coinvolta, si raccomanda l'uso di una terapia adiuvante neutra come emolliente cutaneo (es. una emulsione acqua in olio o un unguento). **Popolazione pediatrica.** Non sono richiesti aggiustamenti del dosaggio quando Advantan emulsione cutanea è somministrato ai lattanti di 4 mesi o più grandi, ai bambini e agli adolescenti. Di regola, la durata del trattamento deve essere ridotta al minimo indispensabile nei bambini. La sicurezza di Advantan emulsione cutanea nei lattanti al di sotto dei 4 mesi non è stata accertata. Non ci sono dati disponibili. **4.3. Controindicazioni.** Advantan emulsione cutanea non deve essere utilizzato in caso di ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1; presenza nella zona da trattare di processi tubercolari o luetici, infezioni virali (come herpes o varicella), rosacea, dermatite periorale, ulcere, acne vulgaris, dermatiti atrofiche e reazioni cutanee a vaccinazioni. Patologie cutanee batteriche o micotiche (vedere paragrafo 4.4). **4.4. Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego.** I glucocorticoidi devono essere solo impiegati alla dose più bassa possibile, specialmente nei bambini, e solo per il tempo assolutamente necessario per raggiungere e mantenere l'effetto terapeutico desiderato. Nel trattamento di malattie cutanee accompagnate da infezioni batteriche e/o fungine è opportuno associare una terapia specifica. Le infezioni cutanee locali possono essere peggiorate dall'uso dei glucocorticoidi topici. Come per tutti i glucocorticoidi l'uso indiscriminato può mascherare sintomatologie di interesse clinico. Advantan emulsione cutanea non deve venire a contatto con gli occhi, ferite aperte profonde e mucose. Advantan emulsione cutanea non deve essere applicato su aree estese (più del 40% della superficie corporea). A seguito dell'applicazione di MPA (Advantan 0.1%) crema idrofoba sul 60% della superficie corporea sotto bendaggio occlusivo per 22 ore, è stata osservata una soppressione dei livelli plasmatici di cortisolo e un'influenza sul ritmo circadiano nei volontari sani adulti. L'impiego dei corticosteroidi topici su ampie superfici corporee o per prolungati periodi di tempo, in particolare sotto bendaggio occlusivo, aumenta significativamente il rischio di effetti collaterali. Il trattamento in condizioni occlusive deve essere evitato se non indicato. E' da notare che i pannolini così come le aree intertriginose possono fungere da condizioni occlusive. Così come noto per i corticosteroidi sistemici, anche con l'impiego dei corticosteroidi topici è possibile la comparsa di glaucoma (ad es. dopo impiego a dosi eccessive o su aree estese per periodi prolungati, con tecniche di bendaggio occlusivo o dopo applicazione sulla cute attorno agli occhi).

In caso di trattamento di estese aree cutanee la durata della terapia deve essere opportunamente limitata in quanto la possibilità di assorbimento o di un effetto sistemico non può essere completamente esclusa. **Popolazione pediatrica.** Advantan emulsione cutanea non deve essere usato sotto bendaggio occlusivo. E' da notare che il pannolino può fungere da bendaggio occlusivo. Ciò è particolarmente importante in quanto l'utilizzo di Advantan emulsione cutanea non è raccomandato nei lattanti al di sotto dei 4 mesi. Nei bambini tra i 4 mesi e i 3 anni Advantan emulsione cutanea va utilizzato solo dopo un'attenta valutazione del rapporto beneficio/rischio. **4.5. Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione.** Non sono note ad oggi. **4.6. Fertilità, gravidanza ed allattamento. Fertilità.** Non è disponibile nessuna informazione relativa all'influenza del metilprednisolone aceponato sulla fertilità. **Gravidanza.** Non ci sono dati adeguati sull'uso di metilprednisolone aceponato nelle donne in stato di gravidanza. Studi condotti su animali con impiego di metilprednisolone aceponato hanno evidenziato effetti embriotossici e/o teratogeni a dosaggi superiori alla dose terapeutica (vedere paragrafo 5.3).

Alcuni studi epidemiologici suggeriscono che vi può essere un aumentato rischio di palatoschisi nei neonati di donne trattate con glucocorticosteroidi sistemici durante il primo trimestre di gravidanza. Le indicazioni cliniche per il trattamento con Advantan emulsione cutanea nelle donne in gravidanza devono essere attentamente riviste e rivalutato il rapporto beneficio/rischio. In generale, l'uso di preparazioni topiche a base di corticosteroidi deve essere evitato durante i primi tre mesi di gravidanza. In particolare durante la gravidanza e l'allattamento è da evitare il trattamento di ampie aree cutanee, l'uso prolungato o i bendaggi occlusivi. **Allattamento.** Nei topi è stato dimostrato che il metilprednisolone aceponato non si trasferisce ai neonati attraverso il latte. Non è però noto se il metilprednisolone aceponato sia secreto nel latte umano, dato che i corticosteroidi somministrati per via sistemica sono stati riscontrati nel latte umano. Non è noto se la somministrazione topica di Advantan

emulsione cutanea possa portare ad un assorbimento sistemico di metilprednisolone aceponato tale da determinare quantità rilevabili nel latte umano. Per questo motivo, si deve prestare attenzione quando Advantan emulsione cutanea è somministrato a donne che allattano. Le donne in allattamento non devono essere trattate sul seno.

Durante l'allattamento si deve evitare il trattamento di ampie aree cutanee, l'uso prolungato o i bendaggi occlusivi (vedere paragrafo 4.4). **4.7. Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.** L'uso di Advantan emulsione cutanea non influisce sulla capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. **4.8. Effetti indesiderati.** Durante gli studi clinici, il più frequente effetto indesiderato osservato include bruciore al sito di applicazione. La frequenza degli effetti indesiderati osservati durante gli studi clinici ed elencati nella tabella seguente, sono definiti secondo la convenzione di frequenza MedDRA: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$), non noto (non può essere definita sulla base dei dati disponibili). Il termine MedDRA più appropriato è stato usato per descrivere una determinata reazione, i suoi sinonimi e le condizioni correlate.

Classificazione per sistemi e organi	Comune	Non comune
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Eczema, esfoliazione della pelle, fessure della pelle.
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Bruciore al sito di applicazione	Dolore al sito di applicazione, vescicole al sito di applicazione, prurito al sito di applicazione, pustole al sito di applicazione, erosione al sito di applicazione

Come per altri corticosteroidi per uso topico, potrebbero manifestarsi i seguenti effetti indesiderati (frequenza non nota): atrofia della pelle, secchezza al sito di applicazione, eritema al sito di applicazione, strie cutanee, follicolite al sito di applicazione, ipertricosi, teleangiectasie, dermatiti periorali, decolorazione cutanea, acne e/o reazioni allergiche della cute dovute ad uno qualsiasi dei componenti della formulazione. Possono verificarsi effetti sistemici dovuti all'assorbimento se vengono applicate preparazioni topiche a base di corticosteroidi. **4.9. Sovradosaggio.** I risultati degli studi sulla tossicità acuta con metilprednisolone aceponato non hanno dato indicazioni di alcun rischio di intossicazione acuta a seguito di applicazione cutanea singola di un eccessivo quantitativo (applicazione su un'ampia superficie in condizioni che favoriscono l'assorbimento) o di ingestione accidentale.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE. 5.1. Proprietà farmacodinamiche. Categoria farmacoterapeutica: corticosteroidi, potenti (gruppo III), codice ATC D07AC14. *Meccanismo d'azione.* Dopo applicazione topica, Advantan emulsione cutanea inibisce le reazioni cutanee infiammatorie ed allergiche nonché quelle associate ad iperproliferazione cellulare, inducendo così la regressione della sintomatologia obiettiva (eritema, edema, macerazione) e soggettiva (prurito, bruciore, dolore). *Effetti farmacodinamici.* E' noto che il metilprednisolone aceponato si lega anch'esso ai recettori intracellulari per i glucocorticoidi e questo è chiaramente dimostrato per il principale metabolita 6 α -metilprednisolone-17-propionato, che si forma per deesterificazione cutanea. Il complesso steroide-recettore si lega a specifiche regioni del DNA, scatenando così una serie di effetti biologici. Il legame del complesso steroide-recettore produce l'attivazione della sintesi della macrocortina; questa sostanza inibisce il rilascio dell'acido arachidonico e quindi la formazione di mediatori dell'infiammazione quali prostaglandine e leucotrieni. L'azione immunosoppressiva dei glucocorticoidi può essere spiegata con l'inibizione della sintesi delle citochine e un effetto antimitotico non ancora completamente chiarito. L'attività vasocostrittiva dei glucocorticoidi deriva dall'inibizione della sintesi di prostaglandine ad effetto vasodilatatorio o dal potenziamento dell'effetto vasocostrittivo dell'adrenalina. *Efficacia clinica e sicurezza.* Un totale di 716 pazienti di età compresa tra i 4 mesi e i 95 anni sono stati trattati con Advantan emulsione cutanea in 5 studi clinici. Il principale parametro di efficacia valutato negli studi clinici è stato la riduzione dello score totale della sintomatologia dei sintomi selezionati oggettivamente quali eritema, edema, vescicole, papule, essudazione e prurito durante il periodo di studio. Il successo terapeutico totale (completa guarigione e netto miglioramento) durante gli studi clinici effettuati con la somministrazione di una dose giornaliera di Advantan emulsione cutanea in pazienti con vari tipi di eczema, varia dall'82.5% all'88.9% (85% in media). Gli eventi indesiderati (EI) si sono verificati nel 5% dei pazienti trattati una volta al giorno con metilprednisolone aceponato. Gli EI che si sono verificati, sono generalmente di intensità da lieve a moderata. *Popolazione pediatrica.* La somministrazione giornaliera di Advantan emulsione cutanea è stata studiata per un periodo di 2 settimane in 73 bambini di età compresa tra i 4 mesi e i 14 anni. L'effetto terapeutico totale è stato dell'88.9%. La sicurezza nei bambini si è dimostrata la stessa degli adulti a seconda dei tipi di effetti indesiderati e della loro frequenza, così come si può dedurre dalla popolazione molto più limitata che è stata esaminata nei bambini. **5.2. Proprietà farmacocinetiche.** Il metilprednisolone aceponato diventa disponibile dalla formulazione base dopo applicazione sulla cute e la concentrazione nello strato corneo e negli strati viventi cutanei diminuisce dall'esterno all'interno. Il metilprednisolone aceponato è idrolizzato nell'epidermide e nel derma a 6 α -metilprednisolone-17-propionato, suo principale metabolita, che si lega più saldamente del prodotto di partenza al recettore per i corticoidi, chiara indicazione di "bioattivazione" cutanea. La percentuale e l'entità di assorbimento percutaneo di un corticosteroide topico dipende da un numero di fattori quali la struttura chimica del composto, la natura del veicolo, la concentrazione del composto nel veicolo, le condizioni di esposizione (area trattata, durata dell'esposizione, trattamento aperto o occlusivo) e le caratteristiche della cute (tipo e gravità della patologia, localizzazione anatomica ecc.). Per studiare l'assorbimento percutaneo del metilprednisolone aceponato dalla formulazione di Advantan emulsione cutanea, sono state sperimentalmente modificate le condizioni della cute. Aree di cute sana sono state paragonate a aree di cute sperimentalmente infiammata (eritema indotto da UV-B) e sperimentalmente danneggiata (rimozione dello strato corneo). Il quantitativo assorbito attraverso la cute sperimentalmente infiammata è risultato molto basso (0,24% della dose applicata) e si è presentato solo leggermente più elevato di quello assorbito dalla cute sana (0,15% della dose applicata).

L'assorbimento percutaneo del metilprednisolone aceponato attraverso la cute pre-danneggiata mediante stripping è risultato sensibilmente più elevato (15% della dose applicata). Dopo essere entrato in circolo, il prodotto primario dell'idrolisi di MPA, 6 α -metilprednisolone-17-propionato, è rapidamente coniugato con acido glucuronico e, come tale, inattivato. Per la cute infiammata, dopo un completo trattamento corporeo con Advantan emulsione cutanea 20 g per 2 volte al giorno, si potrebbe raggiungere una quantità assorbita di circa 2- μ g al giorno di metilprednisolone aceponato per Kg di peso corporeo. I metaboliti di MPA (prodotto principale: 6 α -metilprednisolone-17-propionato-21-glucuronide) sono eliminati principalmente per via urinaria con una emivita di circa 16 ore. A seguito di somministrazione e. v., l'eliminazione attraverso urine e feci è stata completata entro 7 giorni. Non vi è accumulo nell'organismo di principio attivo o di metaboliti.

5.3. Dati preclinici di sicurezza. Tollerabilità sistemica. Negli studi di tollerabilità sistemica a seguito di ripetute somministrazioni sotto cutanee e dermiche, il metilprednisolone aceponato ha mostrato un profilo d'azione tipico di un glucocorticoide. Da questi risultati è possibile concludere che in seguito all'uso terapeutico di Advantan emulsione cutanea non sono prevedibili effetti collaterali diversi da quelli tipici dei glucocorticoidi anche sotto condizioni estreme, come l'applicazione su ampie superfici corporee e/o sotto bendaggio occlusivo. Studi di embriotossicità con Advantan emulsione cutanea hanno portato a risultati tipici dei glucocorticoidi, cioè gli effetti embriofetali e/o teratogenici sono stati indotti in specifici test. Alla luce di questi risultati deve essere prestata particolare attenzione quando si prescrive Advantan emulsione cutanea durante la gravidanza.

Genotossicità. Né studi in vitro su batteri e sulle cellule dei mammiferi per l'individuazione di mutazioni genetiche, né studi in vitro e in vivo per l'individuazione di mutazioni genetiche dei cromosomi hanno fornito alcuna indicazione di un potenziale genotossico del metilprednisolone aceponato.

Tumorigenicità. Non sono stati condotti specifici studi di tumorigenicità utilizzando metilprednisolone aceponato. La conoscenza della struttura, del meccanismo dell'effetto farmacologico e dei risultati di studi di tollerabilità sistemica con somministrazione prolungata, non indicano nessun aumento di rischio di tumori. Dato che un'esposizione immunosoppressiva efficace dal punto di vista sistemico non è stata raggiunta con un'applicazione cutanea di Advantan emulsione cutanea nelle condizioni d'uso raccomandate, non si prevede alcuna influenza sul verificarsi dei tumori.

Tollerabilità locale. Risultati di studi di tollerabilità locale, a seguito di applicazione topica di metilprednisolone aceponato e delle formulazioni di Advantan su cute e mucose, non hanno evidenziato effetti collaterali locali diversi da quelli già noti legati all'uso di glucocorticoidi.

Sensibilizzazione. Si è dimostrato che il metilprednisolone aceponato non ha alcun potenziale sensibilizzante nella cavia.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE. 6.1. Elenco degli eccipienti. Trigliceridi a catena media. Trigliceridi degli acidi caprilico-caprico-miristico-stearico. Macrogol(2)stearil etere. Macrogol(21)stearil etere. Alcool benzilico. Disodio edetato. Glicerolo 85%. Acqua depurata.

6.2. Incompatibilità. Non pertinente.

6.3. Periodo di validità

3 anni.

6.4. Precauzioni particolari per la conservazione. Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

6.5. Natura e contenuto della confezione. Tubo in alluminio laminato, laccato esternamente e rivestito internamente con uno strato di polietilene. Tappo a vite bianco in polipropilene. Confezione: Tubi da 20 e 50 g. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento. Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO. Bayer S.p.A. - Viale Certosa, 130 – 20156 Milano.

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO. Tubo 20 g A.I.C. n. 028159059. Tubo 50 g A.I.C. n. 028159061

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE. 12.01.1999/12.11.2007

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO. 09/2013.

Advantan emulsione (50 g)

Regime di dispensazione: classe A nota 88 - RR.

Prezzo al pubblico: emulsione 50 g € 8,94.



Finito di stampare nel mese di Maggio 2014
presso le Industrie Grafiche della Pacini Editore S.p.A.
Via A. Gherardesca • 56121 Ospedaletto • Pisa
Telefono 050 313011 • Telefax 050 3130300
www.pacinimedica.it

