

ARTICOLO DI AGGIORNAMENTO

REVIEW

La terapia della dermatite atopica

Atopic dermatitis' therapy

E. NETTIS, M. D'ERASMO, E. DI LEO, G.F. CALOGIURI*, P. DELLE DONNE, A. FERRANNINI, A. VACCA
Unità Operativa Complessa di Allergologia ed Immunologia Clinica, Università di Bari; * IV Divisione Ospedale
Pneumologico "A. Galateo", Lecce

Parole chiave

Dermatite atopica • Trattamenti topici • Terapie sistemiche

Key words

Atopic dermatitis • Topical treatments • Systemic therapies

Riassunto

Il trattamento di prima linea della dermatite atopica (DA) consiste nella correzione delle alterazioni della barriera cutanea, attraverso l'uso regolare di idratanti, emollienti e prodotti antipruriginosi e nell'identificazione ed eventuale eliminazione di fattori scatenanti. Per la detersione della cute atopica è raccomandato l'impiego di detergenti in formulazioni prive di fragranze, non irritanti e ipoallergenici; nelle fasi acute possono risultare utili bagni oleati; detergenti antibatterici sono indicati in pazienti con frequenti follicoliti o infezioni cutanee ricorrenti. Sulla base della severità delle manifestazioni, strategie di management *step by step* prevedono l'aggiunta progressiva di agenti farmacologici topici e sistemici. I presidi terapeutici topici standard per il trattamento della DA includono i corticosteroidi topici e gli inibitori topici della calcineurina. I corticosteroidi topici rappresentano, tuttora, i farmaci di prima scelta per il controllo della componente infiammatoria e delle riacutizzazioni della DA. È importante conoscere la potenza, i rischi e i benefici degli steroidi topici, al fine di evitare l'insorgenza di effetti collaterali legati ad un uso scorretto. Tacrolimus e pimecrolimus, inibitori topici della calcineurina, sono dotati di attività immuno-modulante e antinfiammatoria, e sono stati approvati per il trattamento dell'eczema atopico nei casi in cui siano falliti altri trattamenti topici o quando altri trattamenti non siano consigliati. Nei casi di dermatite severa refrattaria, le linee guida internazionali prevedono il ricorso ad opzioni di trattamento sistemico con corticosteroidi, ciclosporina A, azatioprina. I presidi terapeutici tradizionali usati per il trattamento della dermatite atopica non sempre riportano risposte terapeutiche adeguate e possono presentare significativi effetti indesiderati. I farmaci biologici costituiscono un nuovo approccio terapeutico sebbene siano necessari studi controllati per validarne l'efficacia e la tollerabilità.

Summary

The first-line treatment for atopic dermatitis is the correction of disorders of the skin barrier through the regular use of moisturizers, emollients, and products against itch. Identification and elimination of trigger factors have also therapeutic importance. For cleansing the atopic skin use of detergents as fragrance-free formulations, non-irritating and hypoallergenic are recommended. Bathrooms oiled may be useful in the acute phase, while antibacterial cleaners are indicated in patients with frequent folliculitis or recurring skin infections. Step by step management strategies, which are based on the severity of the manifestations, provide the progressive addition of topical and systemic pharmacological agents. Standard topical therapy includes topical corticosteroids and topical calcineurin inhibitors. Topical corticosteroids are still the major drugs needed to control the inflammatory component and the exacerbation of atopic eczema. Knowledge of power, risks and benefits of topical steroids is of key importance to avoid the occurrence of side effects linked to their improper use. Tacrolimus, pimecrolimus, and topical calcineurin inhibitors have immune-modulating and anti-inflammatory activity, and have been approved for the treatment of atopic eczema in the case of failure of other topical treatments or when other treatments are not recommended. According to international guidelines, severe refractory dermatitis require the use of systemic treatment with corticosteroids, cyclosporin A, and azathioprine. Traditional therapy applied for the treatment of atopic dermatitis is not always effective and may have significant side effects. The biologic drugs represent a new therapeutic approach, although their efficacy and tolerability must be validated by controlled studies.

Introduzione

La dermatite atopica (DA), anche definita eczema endogeno o eczema atopico (EA), è una malattia cutanea eczematoso cronica geneticamente determinata che si manifesta generalmente in individui con anamnesi personale o familiare di atopia. È caratterizzata da un decorso cronico o cronico-recidivante e si presenta con estrinsecazione clinica variabile, associata a ridotta soglia della sensibilità al prurito e ipersensibilità-iperreattività

cutanea. La morfologia e la localizzazione delle lesioni variano tipicamente in rapporto all'età del paziente e si accompagnano a prurito più o meno intenso.

Terapia di fondo

Strategie di gestione ottimale della DA prevedono l'educazione del paziente e della famiglia ed un adeguato supporto psico-sociale insieme a protocolli far-

macologici che si propongono un efficiente controllo a breve termine dei sintomi acuti, la stabilizzazione a lungo termine della malattia e la prevenzione delle riacutizzazioni¹². Fondamentale risulta anche lo stretto monitoraggio dello *status* della malattia al fine di adattare il programma terapeutico ad ogni fase, permettendo una rapida transizione dal trattamento del *flare up* alla terapia cronica di mantenimento.

L'educazione del paziente rappresenta l'intervento primario e si propone di creare aspettative realistiche, sulla base della natura cronica e complessa del disordine, e di ottenere la massima compliance del paziente attraverso l'insegnamento del riconoscimento dei fattori di esacerbazione, delle opzioni terapeutiche disponibili e delle modalità ottimali di applicazione dei medicamenti topici³.

Il trattamento di prima linea della DA si pone come obiettivo la correzione delle alterazioni della barriera cutanea, attraverso l'uso regolare di idratanti, emollienti e prodotti antipruriginosi, e l'identificazione ed eventuale eliminazione di fattori scatenanti specifici e aspecifici⁴.

I comuni detergenti e saponi possono alterare il naturale film idro-lipidico della superficie cutanea, esacerbando la secchezza della cute, tipica della DA. La detersione cutanea delicata e, al contempo, accurata, tuttavia, riveste un ruolo fondamentale nella terapia di fondo dell'EA, consentendo l'idratazione cutanea, la rimozione meccanica delle croste, l'allontanamento di eventuali allergeni e contaminanti microbici ed un maggior assorbimento dei farmaci topici⁵.

Per la detersione della cute atopica è vivamente raccomandato l'impiego di detergenti con modesta azione delipidizzante, con o senza azione antisettica, in formulazioni prive di fragranze, non irritanti e ipoallergenici, che garantiscano il mantenimento del pH cutaneo entro un *range* fisiologico (5,5- 6,0)⁶. Nelle fasi acute possono risultare utili bagni oleati, mentre detergenti antibatterici sono indicati nei pazienti con frequenti follicoliti o infezioni cutanee ricorrenti⁷.

La pratica di detersione più appropriata è il bagno in acqua con temperatura confortevole per il paziente, della durata di 10-15 minuti, assicurandosi che le aree cutanee interessate dalle lesioni siano completamente immerse in acqua. Nei bambini affetti da dermatite di intensità da moderata a severa, il bagno dovrebbe essere praticato una o due volte al giorno durante le fasi di mantenimento e con maggiore frequenza durante le riacutizzazioni, anche se spesso viene lamentato disagio al contatto con l'acqua⁸.

Il controllo della xerosi cutanea è necessario ed è affidato agli idratanti ed emollienti, i quali ripristinano il film lipidico di superficie riducendo la perdita trans-cutanea di acqua e proteggendo la cute dall'azione di agenti irritanti³. Gli emollienti dovrebbero essere sempre applicati dopo la detersione, entro tre minuti dalla fine del bagno, e riapplicati sulle aree esposte, ad intervalli regolari, durante il giorno e, comunque, almeno 2 volte al giorno o

dopo ogni terapia farmacologica topica, per permetterne una piena efficacia⁹. È, inoltre, importante istruire adeguatamente i pazienti all'uso corretto di questi prodotti, la cui applicazione immediatamente prima o dopo l'applicazione dei medicamenti topici deve essere sempre sconsigliata, al fine di evitare il ridotto assorbimento cutaneo dei farmaci in questione o la loro diluizione^{10 11}.

Come idratanti, efficaci sono le creme contenenti fino al 10% di urea, gli unguenti lenitivi, fra cui le paste a base di ossido di zinco e la vaselina e infine gli emollienti a base di polidocanoli¹². L'aggiunta di acido salicilico è utile per il trattamento di lesioni croniche ipercheratosiche¹³. Tra i topici antipruriginosi, hanno dato buoni risultati il mentolo, gli impacchi con deboli soluzioni antisettiche, indicati soprattutto nelle fasi essudative della dermatite¹² e infine anche prodotti a base di disodiocromoglicato^{14 15}.

L'applicazione regolare di questi prodotti si è dimostrata in grado di migliorare la xerosi, alleviare il prurito, ripristinare la funzione di barriera e ridurre la necessità di ricorrere a terapie corticosteroidi topiche. Tuttavia, i loro costi elevati, insieme alle grandi quantità richieste, spesso ne limitano l'impiego¹⁶. Un altro aspetto molto enfatizzato nella terapia della DA è la necessità che il paziente impari a riconoscere e ad evitare i numerosi possibili fattori scatenanti, allergenici ed irritanti, presenti nell'ambiente³. Anche gli allergeni alimentari possono rivestire un ruolo importante nei pazienti affetti da DA¹⁷, soprattutto nei bambini di età inferiore ai tre anni¹⁸. Latte vaccino, uova, soia, frumento, noci e arachidi sono alcuni degli alimenti più frequentemente ritenuti responsabili dell'induzione o dell'esacerbazione dell'eczema nell'infanzia¹⁹.

In realtà, il ruolo degli allergeni alimentari come possibili fattori scatenanti la DA rimane, tuttora, dibattuto e controverso. Il riscontro di IgE specifiche seriche verso allergeni alimentari è piuttosto frequente nei soggetti affetti da DA; tuttavia, questo reperto non deve essere interpretato come espressione di un loro ruolo eziologico nell'eczema, quanto piuttosto dell'esistenza di un'ipersensibilità immediata nei confronti dell'alimento in questione, che può, eventualmente, co-esistere con la DA^{20 21}. È bene anche ricordare che una positività degli skin prick test per un allergene alimentare non sempre riveste rilevanza clinica²². Ciò premesso, è vero anche che, in alcuni casi, la rimozione di documentati allergeni alimentari dalla dieta dei pazienti può produrre un significativo miglioramento clinico¹⁸.

In alcuni casi, anche diete prive di additivi alimentari possono apportare benefici in termini di attenuazione delle manifestazioni eczematoze²³.

Diete di eliminazione di singoli trofo-allergeni o, generalmente, diete oligo-allergeniche, tuttavia, devono essere adottate in maniera mirata ed esclusivamente nei casi in cui sia ben accertata la rilevanza clinica del fattore alimentare; diete non necessarie possono, infatti, esitare in malnutrizione e stress emotivo²⁴. Dubbia e controversa appare anche l'efficacia dell'eliminazione

di potenziali allergeni dall'alimentazione materna durante la gravidanza e l'allattamento. Rimane tuttora controversa anche la questione relativa al ruolo preventivo dell'allattamento al seno sull'insorgenza della DA ²⁵.

Inoltre, linee guida pubblicate dall'American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition and Section on Allergy and Immunology, nel 2008, asseriscono l'assoluta assenza di evidenze convincenti in merito ad un significato protettivo della ritardata introduzione di alimenti solidi nella dieta dei bambini dai 4 ai 6 mesi di età sullo sviluppo dei disordini atopici ²⁶.

Allergeni inalanti, *Dermatophagoides* in particolare, possono contribuire all'infiammazione cutanea della DA in pazienti sensibilizzati ^{27 28}. Per questi, come per i trofo-allergeni, è stata prospettata una presentazione IgE-mediata da parte delle cellule di Langerhans, come *primum movens* all'innesco della reazione cutanea ²⁹ e, in alcuni studi controllati, l'eliminazione di allergeni ambientali ha mostrato la capacità di indurre un miglioramento dell'EA in pazienti con IgE specifiche seriche nei confronti degli acari della polvere ³⁰. Una bonifica igienico-ambientale, con l'abolizione dei ricettacoli di polvere, tra cui tappeti e *peluches*, e la messa in atto di tutte le misure capaci di ridurre i *Dermatophagoides* negli effetti lettereschi, è, pertanto, auspicabile quando sia accertato un ruolo eziologico degli aero-allergeni ³¹.

È vivamente raccomandato anche l'allontanamento degli animali dall'ambiente domestico ⁸.

Allo stesso modo, i soggetti affetti da DA dovrebbero accuratamente evitare l'esposizione ad allergeni da contatto cui risultino, eventualmente, sensibilizzati, e ai comuni agenti chimici e fisici ad azione irritante: detergenti, solventi, acidi, alcali, polveri e fattori ambientali, come temperatura, umidità e fibre tessili.

Indumenti in lana o fibre sintetiche non dovrebbero essere indossati a diretto contatto con la cute, mentre è raccomandato l'uso di indumenti in cotone ⁵.

Temperature estreme dovrebbero anch'esse essere evitate. Sebbene siano accertati effetti benefici dei raggi ultravioletti sulle lesioni della DA, un'eccessiva esposizione solare può causare irritazione cutanea, riacutizzazione della dermatite e fotodermatiti irritative. I pazienti devono essere educati su rischi e benefici dell'esposizione al sole, fornendo loro informazioni su una corretta fotoprotezione. Schermi solari per pelli sensibili o specifici per il viso sono raccomandati e, in genere, anche ben tollerati dai pazienti ⁸.

Stress emozionali e fattori stressogeni devono analogamente essere evitati alla luce dell'influenza negativa che sembrano esercitare sul decorso della malattia ³².

Terapia topica

Nonostante una stretta adesione alle misure terapeutiche finora descritte e l'attenta eliminazione di po-

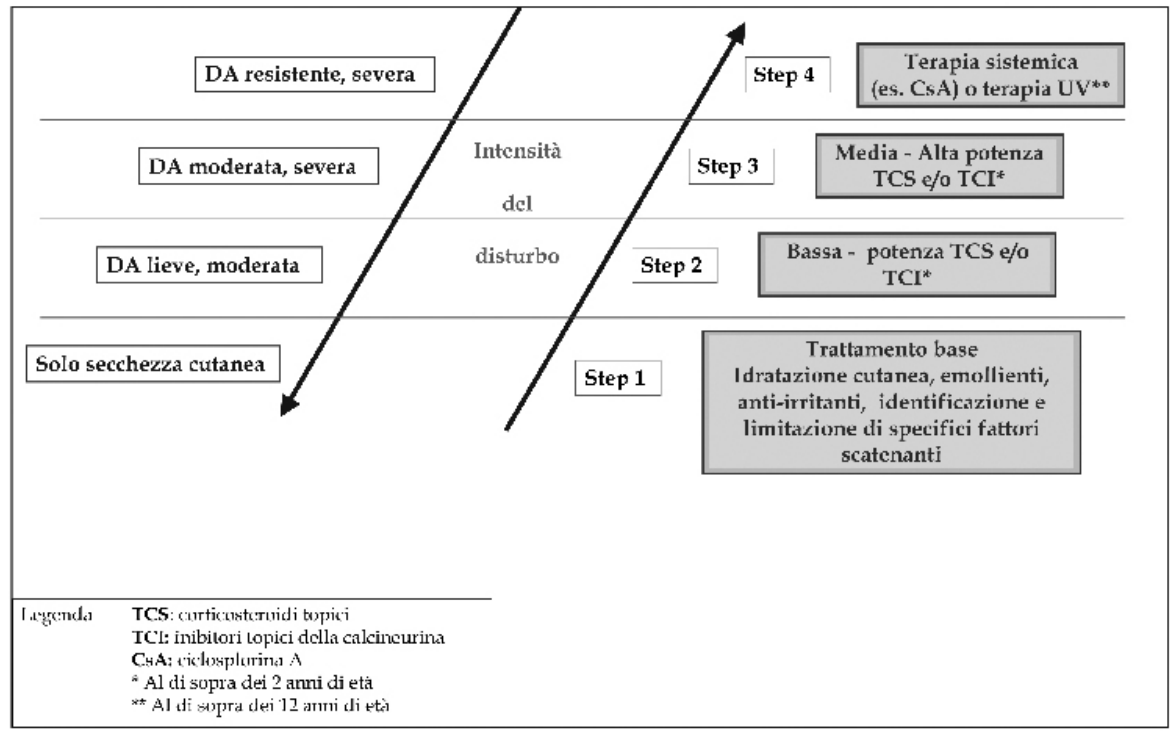
tenziali fattori scatenanti, molti pazienti sperimentano riacutizzazioni più o meno frequenti e più o meno severe. Riacutizzazioni di moderata intensità si presentano con prurito, eritema, vescicolazione, essudazione, escoriazioni, papule e lichenificazione; riacutizzazioni più severe sono caratterizzate da prurito più intenso e persistente, eritema ed escoriazioni estesi, sanguinamento, croste e lichenificazione importante. Sulla base della severità delle manifestazioni, strategie di management *step by step* prevedono l'aggiunta progressiva di agenti farmacologici topici e sistemici (Fig. 1) ³³. I presidi terapeutici topici standard per il trattamento della DA includono i corticosteroidi topici e gli inibitori topici della calcineurina.

I corticosteroidi topici rappresentano, tuttora, i farmaci di prima scelta per il controllo della componente infiammatoria e delle riacutizzazioni della DA, anche in età pediatrica. Tuttavia, l'uso inappropriato e l'abuso dei cortisonici topici hanno generato confusione e fobia nei confronti di tali molecole inducendo, conseguentemente, scarsa aderenza al trattamento. È, quindi, importante che i pazienti o i loro genitori siano adeguatamente informati sulla differente potenza e sui rischi e benefici degli steroidi topici ³⁴.

L'attuale sistema classificativo americano suddivide i corticosteroidi topici in 7 gruppi, a potenza decrescente dal I (ad esempio: clobetasolo propionato 0,05%) al VII (ad esempio: idrocortisone 1%) gruppo, sulla base del solo potere di vasocostrizione mostrato da ciascuno di essi ³⁵. Inoltre, è ampiamente dimostrato che i ben noti effetti collaterali, locali e sistemici, degli steroidi topici (atrofia cutanea, teleangiectasie, ipopigmentazione, rosacea, dermatite periorale, acne, cataratta, glaucoma, ipertensione, osteoporosi, soppressione asse ipotalamo-ipofisi-surrene, ecc...) ³⁶, sono estremamente rari quando questi farmaci sono impiegati in maniera appropriata ³⁷, e possono essere ulteriormente minimizzati attraverso l'impiego di molecole dotate del miglior rapporto rischio/beneficio e del più basso potenziale atrofogenico (prednicarbato, mometasone furoato, fluticasone propionato e metilprednisolone aceponato) ³⁸.

Attualmente, il trattamento delle riacutizzazioni si basa su differenti schemi che consentono di minimizzare il rischio d'insorgenza dei suddetti eventi avversi: alcuni clinici optano per un trattamento iniziale con una preparazione ad elevata potenza, seguita dalla sostituzione, a remissione conseguita, con uno steroide a potenza più bassa o dalla riduzione tempo-dipendente della dose della stessa molecola ³⁹; un secondo approccio prevede l'impiego di un preparato ad alta potenza fino alla remissione, seguito da un periodo di trattamento privo di steroidi, basato sull'applicazione di emollienti, fino ad una successiva recidiva; un ulteriore regime terapeutico prevede l'uso prolungato e continuo di uno steroide a bassa potenza ^{40 41}.

Queste modalità di somministrazione prevengono l'effetto *rebound*, che caratterizza la brusca sospen-

Fig. 1. Trattamento della dermatite atopica (da Akdis et al., 2006³⁵, mod.).

sione del trattamento, e il fenomeno della tachifilassi, cui si deve una progressiva riduzione di efficacia di un determinato prodotto, a seguito di cicli terapeutici di durata medio-lunga⁴².

Il rischio d'insorgenza degli effetti avversi può essere ulteriormente ridotto vagliando attentamente altre variabili: età dei pazienti, sito da trattare, estensione delle lesioni, tipo di preparazione e metodo di applicazione. Nei bambini con dermatite di entità lieve-moderata, è consigliabile utilizzare cortisonici leggeri (idrocortisone acetato 0,5%) che, solitamente, sono scevri da effetti avversi sistemici per assorbimento percutaneo, tranne quando vengano usati in maniera inadeguata in bambini molto piccoli. Nei bambini più grandi e negli adulti, è possibile ricorrere a steroidi a più elevata potenza, per trattamenti di durata limitata, che consentano di raggiungere in breve tempo il controllo delle lesioni acute⁵.

Su aree di cute sensibile, come i genitali, il volto e le ascelle⁴³, l'assorbimento dei corticosteroidi risulta aumentato, particolarmente in presenza di eczema, e, con esso, il rischio di effetti collaterali. Pertanto, in queste sedi andrebbero impiegati, con cautela, esclusivamente corticosteroidi topici a potenza medio-bassa. Sul volto, il principale rischio è lo sviluppo di teleangiectasie permanenti o l'insorgenza di glaucoma; particolare attenzione deve essere riposta, soprattutto negli adolescenti, ad evitare la comparsa di strie atrofiche quando si utilizzano preparazioni più potenti in zone cutanee ad alto rischio,

come mammelle, addome, braccia e cosce. I palmi delle mani e le piante dei piedi, invece, tollerano preparazioni più potenti e trattamenti più prolungati, trattandosi di aree poco estese e ad assorbimento ridotto^{44,45}.

Il potenziale di assorbimento sistemico di questi farmaci è funzione anche dell'estensione e del grado di attività della dermatite. L'evento più temibile è la soppressione dell'asse ipofisi-surrene, con conseguente permanente ritardo di crescita nei bambini. È importante, pertanto, lo stretto monitoraggio, da parte del medico, del numero e delle dimensioni delle confezioni farmacologiche utilizzate nell'intervallo tra visite successive³⁶.

La grande variabilità nelle quantità di steroidi topici utilizzate dai pazienti può essere controllata esprimendo le specifiche quantità in termini di unità *finger-tip* (unità polpastrello), corrispondente ad una quantità di prodotto pari a 0,5 g, sufficiente a trattare un'area cutanea di estensione pari al doppio della superficie del palmo di una mano adulta aperta⁴⁶.

Il veicolo o eccipiente in cui la molecola steroidea è incorporata definisce il tipo di preparazione: crema, pomata, unguento, lozione e *mousse*. Le creme sono indicate su lesioni in fase essudativa, le pomate e gli unguenti, che per il maggiore contenuto in lipidi esplicano una maggiore azione idratante, trovano indicazione su aree di cute secca, le lozioni e le *mousse* sono adatte alle aree ricoperte da peli; generalmente, l'effetto occlusivo degli unguenti risulta in un miglior assorbimento dello

steroidi con una minore incidenza di reazioni irritanti e una maggiore possibilità di eventi avversi ⁴⁷.

Studi clinici indicano che l'applicazione due volte a settimana di piccole quantità di steroidi topici per un periodo di 4 settimane (fino ad una quantità mensile complessiva di circa 15 g nei lattanti e nei bambini più piccoli, di 30 g nei fanciulli e 60-90 g in adolescenti e adulti), associata ad un uso regolare di emollienti, consente, in genere, un buon mantenimento per lunghi periodi di tempo ⁴⁸.

Riguardo la frequenza di applicazione, non vi sono dati a favore di una maggiore efficacia di due applicazioni al giorno rispetto ad una sola applicazione quotidiana ⁴⁹.

Recenti acquisizioni indicano anche l'efficacia degli steroidi topici nel ridurre la colonizzazione cutanea da *Staphylococcus aureus* e, quando applicati preventivamente su cute sana, di prevenire ulteriori riacutizzazioni ⁵⁰.

L'efficacia di questi farmaci nelle riacutizzazioni severe o nella DA refrattaria, può essere incrementata dall'applicazione di bendaggi umidi che, agendo da barriera occlusiva, promuovono il loro ingresso nella cute (*wet-wrap therapy*) ⁵¹. Gli studi prospettici sulla *wet-wrap therapy* sono ancora limitati, ma sembrano già suggerire efficacia e sicurezza di questo intervento terapeutico ⁵². In particolare, Devillers et al., hanno dimostrato l'efficacia della *wet-wrap therapy* applicata, in doppio strato, su creme e unguenti idratanti, come trattamento a breve termine in bambini affetti da DA severa o refrattaria. Nello stesso studio, la *wet-wrap therapy*, applicata su steroidi topici, e ancor più su steroidi topici diluiti, si è rivelata un intervento a breve termine più efficace rispetto ai soli emollienti, nella stessa popolazione di pazienti. Una temporanea biodisponibilità sistemica degli steroidi è stato l'unico effetto collaterale di rilievo riportato ⁵³. La *wet-wrap therapy* si è dimostrata in grado di produrre una riduzione del prurito e dell'infiammazione attraverso l'abbassamento della temperatura cutanea e il miglioramento dell'assorbimento degli steroidi topici. Allo stesso tempo, funge da barriera protettiva nei confronti di traumi e grattamento. Grazie a queste azioni, è in grado di apportare notevole beneficio anche sul disagio notturno lamentato dai pazienti. È stato, inoltre, dimostrato che gli effetti benefici persistono anche dopo l'interruzione della terapia ⁵⁴. La *wet-wrap therapy* è strettamente riservata al trattamento delle riacutizzazioni, può essere utilizzata selettivamente su aree di eczema resistente, soprattutto di mani e piedi, ma non trova indicazione come terapia di mantenimento. Allo stato attuale, non vi è indicazione al suo impiego con gli inibitori topici della calcineurina ⁵⁵.

Tacrolimus e pimecrolimus sono due inibitori topici della calcineurina, dotati di attività immuno-modulante e antinfiammatoria, approvati per il trattamento dell'EA. Dati ottenuti da *trials* clinici mostrano efficacia, a breve e lungo termine, di entrambe le formulazioni nel ridurre frequenza e severità delle riacutizzazioni, allungare

l'intervallo libero da manifestazioni, ridurre il prurito e gli altri segni correlati alla DA migliorando la qualità di vita dei pazienti sia adulti che bambini ⁵⁶. In particolare, il trattamento proattivo con tacrolimus che consiste nell'applicazione del farmaco per due volte la settimana, ha dimostrato, sia negli adulti che nei bambini, la capacità di ridurre il numero di *flares* in un periodo di utilizzo continuo di un anno ^{57,58}. A differenza dei corticosteroidi, gli inibitori topici della calcineurina non inducono atrofia cutanea e tale caratteristica li rende più idonei degli steroidi topici all'applicazione su aree di cute sensibile (regione perioculare, periorale, genitale e ascellare) e per trattamenti a lungo termine ⁵⁹. L'indicazione ufficiale ne prevede l'utilizzo come terapia di seconda linea per il trattamento cronico, non continuo, a breve termine e a lungo termine della DA, di intensità da lieve a severa, in adulti non immunocompromessi e in bambini di età ≥ 2 anni, in cui siano falliti altri trattamenti topici o quando altri trattamenti non siano consigliati ⁶⁰.

Risultano, pertanto, particolarmente indicati nei pazienti che presentano persistenti o frequenti riacutizzazioni della dermatite per le quali andrebbero effettuati trattamenti continui con steroidi topici e in quei pazienti che presentino lesioni in aree cutanee sensibili ⁶¹.

In Europa e negli Stati Uniti, pimecrolimus crema e tacrolimus unguento 0,03% sono stati approvati per il trattamento della DA nei bambini di età superiore ai 2 anni e negli adulti, mentre tacrolimus unguento 0,1% è stato approvato solo per uso in età adulta. Il loro impiego nei bambini più giovani di 2 anni non è correntemente raccomandato ⁶². L'effetto collaterale di più frequente riscontro è una transitoria sensazione urente o di calore nel sito di applicazione, nei primi giorni di trattamento; l'intensità e la durata di questo sintomo tipicamente si riducono, fino ad annullarsi, entro una settimana ⁶³. Diversi studi clinici ne hanno evidenziato l'alto profilo di sicurezza: essi mostrano un assorbimento sistemico minimo e non inducono tachifilassi, effetto *rebound*, alterazione dei parametri di laboratorio o aumentato rischio di immunosoppressione o di neoplasie cutanee ⁶⁴⁻⁶⁶. Un recente studio caso-controllo ha escluso un aumentato rischio di linfoma con l'uso di inibitori topici della calcineurina ⁶⁷. Tuttavia, poiché la somministrazione orale di un altro inibitore della calcineurina, la ciclosporina A, è associata ad un'aumentata foto-cancerogenicità, è consigliabile, anche in corso di terapia con tacrolimus e pimecrolimus una buona protezione nei confronti dei raggi UV con schermo solare ⁶⁸. Ulteriori studi sulla sicurezza a lungo termine di questi farmaci in pazienti, adulti e bambini, affetti da DA sono tuttora in corso.

I pazienti con EA tendono a sviluppare infezioni secondarie batteriche, virali e fungine.

Il trattamento antibatterico topico trova indicazione su aree cutanee limitate, in caso di infezioni batteriche localizzate e circoscritte e su lesioni iniziali essudative di numero limitato.

Eritromicina e acido fusidico sono stati ampiamente utilizzati a tale scopo, in Europa; tuttavia, l'elevata resistenza di *Staphylococcus aureus* ad eritromicina, anche per uso topico, ha indotto un uso preferenziale dell'acido fusidico, dotato di elevata efficacia nei confronti del germe in questione e di buona penetrazione tissutale. Al fine di prevenire l'insorgenza di fenomeni di resistenza anche nei confronti di questo agente antibatterico, è consigliabile limitare il trattamento con acido fusidico ad un periodo di circa due settimane ⁶⁹.

Il trattamento profilattico delle aree soggette a colonizzazione stafilococcica (naso, ascelle, perineo) con antibiotici topici può essere appropriato in pazienti con eczema infetto ricorrente. Particolarmente attiva, in tal senso, è risultata la mupirocina topica ⁷⁰.

Ketoconazolo e ciclopiroxolamina per via topica sono stati, invece, proposti per il trattamento di lesioni associate ad infezione da *Malassezia sympodialis* ⁷¹.

Antistaminici topici e anestetici locali non apportano alcun beneficio e possono causare sensibilizzazione da contatto ⁸.

Terapia sistemica

Nella maggior parte dei casi, la DA si presenta con intensità da lieve a moderata e risulta controllabile con terapia di fondo e terapie topiche, a base di steroidi o inibitori della calcineurina. Tuttavia, in un sottogruppo di pazienti, la dermatite mostra intensità moderata o severa e non risponde alle terapie topiche standard. In questi casi di dermatite severa refrattaria, le linee guida internazionali prevedono il ricorso ad opzioni di trattamento sistemico ⁷².

Un breve ciclo di terapia sistemica (1-2 settimane) con corticosteroidi mostra rapida efficacia nella maggior parte dei pazienti; tuttavia, i loro importanti effetti collaterali ne circoscrivono l'indicazione ai soli casi di dermatite eccezionalmente resistente o di riacutizzazioni severe e ne limitano l'impiego in giovane età e per trattamenti a lungo termine ⁷³.

La loro azione rapida ed efficace induce spesso i genitori ed i pazienti, che, come accade in altre patologie croniche, in genere si attendono ed auspicano una risoluzione rapida e permanente della malattia, a perdere interesse nei confronti delle terapie locali.

La decisione di prescrivere steroidi sistemici, pertanto, non dovrebbe mai essere presa con leggerezza né dovrebbe essere intrapresa prima di aver considerato altre possibilità terapeutiche. Inoltre, è particolarmente importante cercare di evitare la somministrazione degli steroidi sistemici durante il periodo del rapido sviluppo adolescenziale (11-16 anni nelle ragazze e 13-18 anni nei ragazzi) per l'elevato rischio di indurre un permanente ritardo di crescita ⁵.

*Trial*s clinici condotti su adulti e bambini hanno anche documentato l'efficacia del trattamento sistemico con

farmaci immunosoppressori come la ciclosporina A, alle dosi di 2,5-5 mg/kg/die, e azatioprina, alle dosi di 2,5 mg/kg/die ⁷⁴. La ciclosporina A si è dimostrata utile nel migliorare la sintomatologia in 4 e in 8 settimane di trattamento. La risposta clinica è particolarmente rapida sul prurito, che, in genere, recede entro la prima settimana di trattamento, mentre la componente infiammatoria migliora nettamente nel corso di 3 settimane ⁷⁵. La ciclosporina A possiede, oltre all'attività immunosoppressiva, anche significativi effetti antinfiammatori che costituiscono un presupposto farmacologico di fondamentale rilevanza per l'impiego di basse dosi del farmaco nel trattamento della DA in cui i mastociti e i basofili rappresentano le cellule effettrici primarie ^{76 77}.

Il trattamento con ciclosporina A è, in genere, ben tollerato; tuttavia, il suo impiego clinico riveste un ruolo preciso nelle esacerbazioni severe della DA, refrattarie ad altri trattamenti, a causa dei possibili effetti collaterali, soprattutto la tossicità renale e la riaccensione della dermatite dopo l'interruzione del trattamento ⁷⁸.

A tal proposito, si è osservato che le manifestazioni cliniche che si ripresentano alla sospensione di un ciclo terapeutico con ciclosporina A non raggiungono, in genere, i livelli di severità iniziali.

Inoltre, è stata dimostrata la possibilità di protrarre a lungo termine i risultati raggiunti attraverso la riduzione graduale del dosaggio giornaliero o seguendo una somministrazione intermittente della ciclosporina A ^{79 80}. Vari studi hanno evidenziato efficacia, sicurezza e buona tolleranza a breve termine della ciclosporina A, in pazienti adulti e bambini. Tuttavia, i potenziali ed importanti effetti avversi richiedono che il trattamento con ciclosporina A venga intrapreso solo dopo attenta esclusione di eventuali patologie concomitanti, in particolare ipertensione non controllata, forme morbose con alterazioni della funzionalità renale o immunodeficit. In corso di terapia è indicato uno stretto monitoraggio della pressione arteriosa e dei parametri ematici, in particolare emocromo completo, funzionalità renale ed epatica, assetto lipidico; è, inoltre, necessario evitare il trattamento concomitante con farmaci che possano interferire con la ciclosporina ed escludere l'eventuale insorgenza di infezioni che potrebbero essere indotte dall'azione immunosoppressiva del farmaco ⁶⁸. Ulteriori studi che confermino la sicurezza a lungo termine sono, tuttavia, necessari ⁸¹.

In forme severe di DA, resistenti alle terapie convenzionali, è descritto anche l'impiego di agenti citotossici come l'azatioprina ⁸². Questo farmaco risulta efficace ma poco maneggevole. Ha un'insorgenza d'azione piuttosto lenta, per cui i benefici della terapia possono non essere evidenti prima di 2-3 mesi dall'inizio del trattamento, e non sempre è ben tollerata. I numerosi effetti collaterali includono: mielosoppressione, epatotossicità, disturbi gastrointestinali, aumentata suscettibilità alle infezioni e possibile sviluppo di cancro della cute. È approvata per il trattamento della DA severa e non responsiva ad altri trattamenti, anche nei pazienti

in età pediatrica, come alternativa alla ciclosporina, in caso di mancata risposta a questo farmaco ⁸³.

Il micofenolato mofetile, inibitore della sintesi delle purine, presenta un buon profilo di sicurezza e rappresenta una promettente alternativa terapeutica nella DA severa, refrattaria ad altri trattamenti. Ulteriori studi controllati sono, tuttavia, necessari per la sua approvazione in particolare modo nella popolazione pediatrica ⁸⁴.

Alcuni studi hanno riportato l'utilità di un maggiore apporto dietetico con acidi grassi polinsaturi e dell'impiego di olio di primula, ricco in acido γ -linoleico, in pazienti affetti da DA di entità moderata-severa, in considerazione della riduzione dei livelli sierici di acidi grassi essenziali in questi soggetti ⁸⁵.

L'olio di primula viene raccomandato in dosi serali di 160-320 mg/die nei bambini di età compresa tra 1 e 12 anni e di 320-480 mg/die negli adulti, per un periodo di tre mesi. Tuttavia, i dati derivanti dai diversi studi sono tuttora discordanti e la validità di questo approccio terapeutico non è comprovata e, quindi, in assenza di risultati dopo tre mesi, il trattamento va sospeso ⁸⁶. Koch e collaboratori hanno descritto un significativo miglioramento clinico dell'eczema atopico mediante la somministrazione orale di 5,4 gr/die, per 8 settimane, di un acido grasso polinsaturo omega-3, l'*acido docosaesaenoico* (DHA). L'efficacia clinica della supplementazione dietetica del DHA risiederebbe nell'importante ruolo strutturale e funzionale svolto dagli acidi grassi omega-3 nella barriera cutanea e nelle loro proprietà anti-infiammatorie. Essi, infatti, sono in grado di inibire l'attivazione e la proliferazione *in vivo* delle cellule mononucleate del sangue periferico e di ridurre la sintesi *in vivo* degli anticorpi IgE ⁸⁷.

La somministrazione di alte dosi di DHA si è anche dimostrata sicura e altamente tollerata, con apporto di ulteriori effetti benefici attraverso l'incremento dei livelli plasmatici di colesterolo HDL e una parallela riduzione dei livelli dei triacilgliceroli, ben noti fattori di rischio cardiovascolare. Sebbene questi risultati appaiano incoraggianti e analoghi effetti siano stati ottenuti da Mayser attraverso l'infusione quotidiana di DHA, questi risultati necessitano di ulteriori conferme ⁸⁸.

Secondo alcuni Autori, gruppi selezionati di pazienti potrebbero trarre benefici dalla terapia psicologica, basata su tecniche di rilassamento e auto-ipnosi ⁸⁹.

Negli ultimi anni, numerosi studi hanno segnalato l'efficacia degli antagonisti recettoriali dei leucotrieni nel trattamento di affezioni cutanee di natura atopica, tra cui l'EA. In particolare, Nettis e collaboratori hanno descritto una riduzione della flogosi cutanea in un gruppo di pazienti adulti affetti da dermatite atopica, di grado moderato-severo, attraverso un trattamento quotidiano con montelukast per un periodo di 6 settimane ⁹⁰. Benché i dati attualmente disponibili sugli effetti degli antileucotrienici nel trattamento della DA rimangano tuttora contrastanti, l'elevata tollerabilità e sicurezza, anche a lungo termine, di questi farmaci,

tuttavia, suggeriscono un approccio terapeutico con gli antileucotrienici in tutti i casi di eczema atopico non responsivo alle terapie convenzionali in associazione ad altri presidi terapeutici.

Un aspetto cruciale nella terapia dell'EA è il controllo del prurito, sintomo molesto, costante e responsabile di lichenificazione da lesioni da grattamento e di importante compromissione della qualità di vita dei pazienti ⁹¹. A tale scopo, è raccomandato l'uso di antistaminici che si sono dimostrati relativamente efficaci nell'attenuare il prurito e migliorare la qualità del sonno, durante le riacutizzazioni. La somministrazione serale degli antistaminici dovrebbe essere considerata soprattutto nei pazienti che lamentano difficoltà nell'addormentamento o frequenti risvegli notturni a causa dell'intenso prurito ⁹². Osservazioni iniziali sembravano attribuire gran parte dell'efficacia degli antistaminici alla loro capacità di indurre sedazione deponendo a favore di una maggiore efficacia degli anti-H1 di prima generazione, come idrossizina e difenidramina ⁹³. Studi successivi hanno evidenziato un'equivalente efficacia degli anti-H1 di nuova generazione, non sedativi che devono la loro efficacia antipruriginosa all'attività antinfiammatoria e all'azione modulatrice di citochine ⁹⁴.

Essi risultano, tra l'altro, maggiormente tollerati ad alte concentrazioni, rispetto agli anti-H1 di I generazione, e maggiormente indicati nei pazienti affetti da concomitanti allergopatie ⁹⁵.

Particolare efficacia nel trattamento della sintomatologia pruriginosa della DA si è ottenuta con la somministrazione di chetotifene. La particolarità di questa molecola risiede nella sua duplice attività, antistaminica anti-H1 e stabilizzante di membrana, grazie alla quale è in grado di inibire la degranulazione di mastociti e basofili, l'attività degli eosinofili e di esplicare azione antiossidante, interferendo con i vari meccanismi patogenetici della DA ⁹⁶.

Gli antistaminici, soprattutto di nuova generazione, sono quasi del tutto scevri da effetti collaterali di rilievo e la loro sicurezza a lungo termine è ormai acquisita ⁹⁷. La loro efficacia, invece, è limitata dall'insorgenza di tachifilassi ⁹⁸.

La relativa inefficacia degli antistaminici nell'indurre una soppressione totale del prurito associato a questa affezione, suggerisce che la sintomatologia pruriginosa non sia un semplice fenomeno istamino-mediato. Attualmente, si è più propensi a ritenere che i pazienti atopici presentino una soglia del prurito più bassa del normale ⁹⁹.

È ben noto che il deficit della funzione barriera della cute rende i pazienti affetti da EA più suscettibili allo sviluppo di super-infezioni cutanee ricorrenti ¹⁰⁰. Vi è sicura evidenza di una frequente associazione tra superantigeni derivati da *Staphylococcus aureus* ed esacerbazioni della malattia; inoltre, pazienti affetti da DA sembrano talvolta beneficiare di un trattamento antistafilococcico ¹⁰¹. Tuttavia, a causa della crescente prevalenza di fenomeni di resistenza batterica, un trat-

tamento antibiotico sistemico appare giustificato solo in casi di riacutizzazioni della dermatite, associati a segni clinici di impetiginizzazione batterica. Cefalosporine di prima o seconda generazione e penicilline semisintetiche, somministrate per un periodo di 7-10 giorni, risultano solitamente efficaci. In pazienti con allergia a penicilline o cefalosporine, la clindamicina o l'acido fusidico per via orale rappresentano delle valide alternative; il frequente riscontro di organismi resistenti all'eritromicina rende, invece, i macrolidi, alternative meno efficaci ¹⁰².

I cicli di terapia antibiotica sono sovente seguiti da una rapida ricolonizzazione batterica cutanea, spesso da parte degli stessi ceppi di *Staphylococcus aureus*. Un aspetto fondamentale è limitare l'uso di antibiotici sistemici e topici ai casi strettamente necessari garantendo, al contempo, l'integrità della barriera cutanea ¹⁰³.

I pazienti che presentino un alto numero di colonie stafilococciche possono trarre beneficio anche da un trattamento combinato di corticosteroidi topici e antibatterici, in molti casi usando antisettici topici, come triclosan, clorexidina o cristal violetto 0,3% ¹⁰⁴.

L'infezione cutanea da virus *Herpes simplex* rappresenta un'altra possibile complicanza della DA, resa più temibile, in questi pazienti, dalla maggior tendenza alla disseminazione, rispetto ai soggetti sani. La chemioterapia sistemica antivirale con acyclovir, o con altri agenti antivirali, è frequentemente indicata ¹⁰⁵.

Recenti acquisizioni pongono l'accento sull'importanza patogenetica di una colonizzazione fungina, come potenziale fattore scatenante, tuttavia, i dati pubblicati riguardanti l'efficacia di un trattamento sistemico con ketoconazolo risultano ancora contraddittori e discordi ¹⁰⁶.

Inoltre, alcuni pazienti presentano un marcato miglioramento clinico quando vengono sottoposti ad un breve ciclo di terapia con itraconazolo; questo dato suggerisce anche un potenziale ruolo della colonizzazione cutanea da *Pityrosporum ovale* come fattore esacerbante l'EA ¹⁰⁷.

In merito alla terapia iposensibilizzante specifica (ITS), allo stato attuale essa non è indicata nel trattamento della DA. Tuttavia, la sua efficacia, sia nella forma sublinguale che iniettiva, è stata dimostrata in soggetti adulti e bambini affetti da rinite allergica e/o asma bronchiale allergico, sensibilizzati agli acari della polvere, con una concomitante DA. L'ITS con Dermatofagoidi ha portato ad una riduzione significativa del consumo di farmaci utilizzati per il trattamento della DA e ad un miglioramento significativo delle manifestazioni cutanee. Nelle forme lievi e moderate dei bambini sarebbe da preferire l'ITS per via sublinguale mentre negli adulti con DA severa l'ITS per via iniettiva. Ulteriori studi sarebbero necessari per determinare il ruolo specifico dell'ITS nell'EA ¹⁰⁸.

Fototerapia

L'effetto benefico delle radiazioni solari sulla DA può essere riprodotto mediante fototerapia con radiazioni ultraviolette artificiali. Indicata prevalentemente per il trattamento delle forme croniche, pruriginose e lichenificate, la fototerapia deve inserirsi in un piano di gestione terapeutica globale, come trattamento di secondo livello ¹⁰⁹. Approvata negli adulti, ma non raccomandata in bambini di età inferiore ai 12 anni, essa deve, ovviamente, essere accuratamente evitata anche in quei pazienti che manifestino esacerbazione della dermatite durante l'esposizione solare.

Il meccanismo d'azione della fototerapia è riconducibile, verosimilmente, ad un effetto immuno-modulante, esplicato attraverso l'apoptosi delle cellule infiammatorie, l'inibizione delle cellule di Langerhans e l'alterazione nella produzione di citochine. Inoltre, la fototerapia sembra produrre anche un effetto antimicrobico, riducendo la colonizzazione cutanea da *Staphylococcus aureus*, e un miglioramento dell'integrità della barriera epidermica ¹¹⁰.

Steroidi topici ed emollienti dovrebbero essere utilizzati nelle fasi iniziali della fototerapia, al fine di ridurre il rischio di un possibile *flare-up*; sono, invece, da evitare immunomodulatori topici, come tacrolimus e pimecrolimus.

Nel trattamento della DA trovano indicazione tutte le seguenti opzioni terapeutiche: UVB a banda larga (280-320 nm), UVB a banda stretta (311-313 nm), UVA (320-400 nm), UVA1 (340-400 nm). Inoltre, l'azione della fototerapia può essere potenziata dalla preventiva somministrazione, orale o topica, di farmaci fotosensibilizzanti (psoraleni): foto-chemioterapia o PUVA ¹¹¹.

La fototerapia con UVB a banda stretta e la PUVA-terapia sono risultate efficaci nella maggior parte dei casi trattati. Anche gli UVA da soli, la combinazione di UVA+UVB, gli UVB da soli, e la fotoferesi extracorporea con UVA hanno prodotto risultati incoraggianti ¹¹².

In particolare, gli UVA1 ad alte dosi sono utilizzati per il trattamento della fase acuta e delle esacerbazioni severe; la fototerapia con UVB a banda stretta è impiegata come terapia di mantenimento; la PUVA garantisce un rapido miglioramento, non solo nelle forme moderate, ma anche in quelle severe di DA. La balneo-PUVA-terapia evita le complicanze della PUVA sistemica (alto numero di trattamenti richiesti e fenomeni *rebound* all'interruzione) e sembra anch'essa adatta al trattamento di questi pazienti ¹¹².

Gli effetti avversi più comuni della fototerapia includono nausea, cefalea, astenia, sensazione urente cutanea, eritema, prurito e discromie ¹¹⁴. Preoccupazione destano gli eventi avversi che potrebbero insorgere a seguito di terapie protratte nel tempo; infatti, tutti i trattamenti UV e, in particolare, la foto-chemioterapia, comportano invecchiamento cutaneo precoce ed aumentato rischio a lungo termine di cancro della

cute. Il rapporto rischio/beneficio di questi trattamenti deve, pertanto, essere attentamente valutato in ogni singolo caso, anche in considerazione della giovane età della maggior parte dei pazienti ¹¹⁵.

Sebbene la fototerapia non sia ancora approvata in età inferiore ai 12 anni e ulteriori studi in età pediatrica siano necessari, dati preliminari suggeriscono efficacia e sicurezza terapeutica della fototerapia anche nei bambini che non rispondono ad altri trattamenti ¹¹⁶.

Probiotici e farmaci biologici

Negli ultimi anni, un crescente interesse è stato suscitato dai farmaci probiotici, tuttavia, la loro effettiva utilità nella prevenzione o modificazione del decorso dell'EA è tuttora controversa. Recenti studi controllati ne hanno dimostrato l'assenza di efficacia nel trattamento della DA da lieve a moderata-severa. Nonostante iniziali dimostrazioni, attraverso studi in aperto di un effetto preventivo sull'insorgenza dell'EA, nei primi due anni di vita, indotto dalla somministrazione di probiotici alle madri per 4 settimane durante la gravidanza o l'allattamento, altre pubblicazioni hanno smentito la possibilità di ridurre il rischio di sviluppo di DA nei bambini attraverso la precoce supplementazione o la somministrazione prenatale e postnatale di probiotici ¹¹⁷⁻¹¹⁹.

I farmaci biologici rappresentano la nuova prospettiva terapeutica nel trattamento della DA refrattaria ai trattamenti convenzionali grazie alla capacità di inibire le varie componenti della risposta infiammatoria allergica ¹²⁰. Benché l'IFN- γ ricombinante sembra avere tra i farmaci biologici la maggiore efficacia, presenta alcuni svantaggi che ne limitano l'uso come la parziale risposta terapeutica, la somministrazione giornaliera per via sottocutanea e i costi eccessivi ¹²¹⁻¹²². Gli inibitori del TNF- α (infliximab e etanercept) in un *trial* in aperto ¹²³ e in

due *case report* ¹²⁴⁻¹²⁵ hanno dimostrato poco utili nel migliorare la sintomatologia. Buoni risultati si sono ottenuti in seguito all'uso dell'anticorpo monoclonale anti-IgE omalizumab in pazienti con DA da moderata a severa ¹²⁶. I migliori risultati si raggiungono nei soggetti con livelli sierici di IgE aumentati, presumibilmente quando le dosi del farmaco siano sufficienti per bloccare totalmente questi anticorpi.

L'unico studio eseguito con mepolizumab, anticorpo monoclonale anti-IL-5, randomizzato in doppio cieco contro placebo, ha mostrato un moderato effetto clinico attraverso una terapia a breve termine ¹²⁷. Risultati più interessanti si potrebbero avere probabilmente somministrando il farmaco per oltre due settimane. Lo studio, in aperto, che ha trattato il maggior numero di pazienti adulti affetti da DA severa con efalizumab (anticorpo anti-CD11) ha dimostrato efficacia del farmaco ma con comparsa di trombocitopenia in uno dei dieci casi trattati ¹²⁸.

Considerati i dati preliminari incoraggianti che riguardano un recente *trial* in cui è stata valutata l'efficacia e la tollerabilità di rituximab (anticorpo anti-CD20) ¹²⁹, sarebbero auspicabili ulteriori studi sugli effetti di questa molecola nei pazienti con DA. Non ha mostrato pari efficacia l'alefacept, proteina che lega il CD2 sulle cellule T, in soggetti con DA da moderata a severa ¹³⁰.

In definitiva, i presidi terapeutici tradizionali usati per il trattamento della DA non sempre riportano risposte terapeutiche adeguate e possono presentare significativi effetti indesiderati. I farmaci biologici costituiscono un nuovo approccio terapeutico sebbene sarebbero necessari studi controllati per validarne l'efficacia e la tollerabilità. Una più approfondita conoscenza dei meccanismi patogenetici che sono alla base della DA potrebbe portare allo sviluppo di nuovi agenti biologici più mirati e con minori effetti collaterali che potrebbero trovare impiego nella terapia sistemica della DA.

Bibliografia

- Darsow U, Lubbe J, Taieb A, et al. *Position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis*. J Eur Acad Dermatol Venereol 2005;19:286-95.
- Ellis C, Luger T, Abeck D, et al. *International Consensus Conference on Atopic Dermatitis II (ICCAD II): clinical update and current treatment strategies*. Br J Dermatol 2003;148:3-10.
- Nicol NH, Boguniewicz M. *Understanding and treating atopic dermatitis*. Nurse Pract Forum 1999;10:48-55.
- Loden M. *Biophysical properties of dry atopic and normal skin with special reference to effects of skin care products*. Acta Derm Venereol 1995;192:1-48.
- McHenry PM, Williams HC, Bingham EA. *Management of atopic eczema*. Br Med J 1995;310:843-7.
- Subramanyan K. *Role of mild cleansing in the management of patient skin*. Dermatol Ther 2004;17:26-34.
- Breneman DL, Hanifin JM, Berge CA, et al. *The effect of antibacterial soap with 1,5% triclocarban on Staphylococcus aureus in patients with atopic dermatitis*. Cutis 2000;66:296-300.
- Boguniewicz M, Nicol N, Kelsay K, et al. *A multidisciplinary approach to evaluation and treatment of atopic dermatitis*. Semin Cutan Med Surg 2008;27:115-27.
- Dohil MA, Eichenfield LF. *A treatment approach for atopic dermatitis*. Pediatr Ann 2005;34:201-10.
- Loden M, Andersson AC, Lindberg M. *Improvement in skin barrier function in patients with atopic dermatitis after treatment with a moisturizing cream (Canoderm)*. Br J Dermatol 1999;140:264-7.
- Williams HC. *Atopic dermatitis*. N Engl J Med 2005;352:2314-24.
- Vena GA, Cassano N, Mastrolonardo M, et al. *Management of some inflammatory dermatoses with a cosmetic preparation containing antioxidant/antiinflammatory agents*. G Ital Dermatol Venereol 1998;133:373-80.
- Chamlin SL, Frieden IJ, Fowler A, et al. *Ceramide-dominant, barrier-repair lipids improve childhood atopic dermatitis*. Arch Dermatol 2001;137:1110-2.

- ¹⁴ Kimata H, Igarashi M. *Topical cromolyn (disodium cromoglycate) solution in the treatment of young children with atopic dermatitis*. Clin Exp Allergy 1990;20:281-3.
- ¹⁵ Arndt KA. *Manual of dermatologic therapeutics*. Fifth ed., Boston: Little, Brown and Company 1995.
- ¹⁶ Grimalt R, Meneaud 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.
- ¹⁷ Di Leo E, Nettis E, Cardinale F, et al. *Tomato atopy patch test in adult atopic dermatitis: diagnostic value and comparison among different methods*. Allergy 2009;64:659-63.
- ¹⁸ Sicherer SH, Sampson HA. *Food Allergy*. J Allergy Clin Immunol 2006;117:S470-5.
- ¹⁹ Werfel T, Breuer K. *Role of food allergy in atopic dermatitis*. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2004;4:379-85.
- ²⁰ Sampson HA. *The role of food allergy and mediator release in atopic dermatitis*. J Allergy Clin Immunol 1988;81:635-45.
- ²¹ Kondo N, Fukutomi O, Agata H, et al. *Proliferative responses of lymphocytes to food antigens are useful for detection of allergens in nonimmediate types of food allergy*. J Invest Allergol Clin Immunol 1997;7:122-6.
- ²² May CD. *Objective clinical and laboratory studies of immediate hypersensitivity reactions to foods in asthmatic children*. J Allergy Clin Immunol 1976;58:500-15.
- ²³ Werfel T, Kapp A. *Environmental and other major provocation factors in atopic dermatitis*. Allergy 1998;53:731-9.
- ²⁴ Johnston GA, Bilbao RM, Graham-Brown RA. *The use of dietary manipulation by parents of children with atopic dermatitis*. Br J Dermatol 2004;150:1186-91.
- ²⁵ Personen M, Kallio MJ, Ranki A, et al. *Prolonged exclusive breastfeeding is associated with increased dermatitis: a prospective follow-up study of unselected healthy newborns from birth to age 20 years*. Clin Exp Allergy 2006;36:1011-8.
- ²⁶ Greer FR, Sicherer SH, Burks AW; American Academy of Pediatrics, Committee on Nutrition and Section on Allergy and Immunology. *Effects of early nutritional interventions on the development of atopic disease in infants and children: the role of maternal dietary restriction, breastfeeding, timing, of introduction of complementary foods, and hydrolyzed formulas*. Pediatrics 2008;121:183-91.
- ²⁷ Schafer T, Heinrich J, Wjst M, et al. *Association between severity of atopic eczema and degree of sensitization to aeroallergens in schoolchildren*. J Allergy Clin Immunol 1999;104:1280-4.
- ²⁸ Nettis E, Giordano D, Soccio A, et al. *Frequency of contact allergy to Compositae extracts in patients with atopic dermatitis*. Contact Dermatitis 2002;47:169-70.
- ²⁹ Mudde GC, Van Reijssen FC, Boland GJ, et al. *Allergen presentation by epidermal Langerhans' cells from patients with atopic dermatitis is mediated by IgE*. Immunology 1990;69:335-41.
- ³⁰ Tan BB, Weald D, Strickland I, et al. *Double-blind controlled trial of effect of house dust-mite allergen avoidance on atopic dermatitis*. Lancet 1996;347:15-8.
- ³¹ Ricci G, Patrizi A, Specchia F, et al. *Effect of house dust mite avoidance measures in children with atopic dermatitis*. Br J Dermatol 2000;143:379-84.
- ³² Morren M-A, Przybilla B, Bamelis M, et al. *Atopic dermatitis: Triggering factors*. J Am Acad Dermatol 1994;31:467-73.
- ³³ Akdis CA, Akdis M, Bieber T, et al. *Diagnosis and treatment of atopic dermatitis in children and adults: European Academy of Allergology and Clinical Immunology/American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/PRACTALL Consensus Report. European Academy of Allergology and Clinical Immunology/American Academy of Allergy, Asthma and Immunology*. J Allergy Clin Immunol 2006;118:152-69.
- ³⁴ David TJ. *Steroid scare*. Arch Dis Child 1987;62:876-8.
- ³⁵ McKenzie AW, Stoughton RB. *Method for comparing percutaneous absorption of steroids*. Arch Dermatol 1962;86:608-10.
- ³⁶ Callen J, Chamlin S, Eichenfield LF, et al. *A systematic review of the safety of topical therapies for atopic dermatitis*. Br J Dermatol 2007;156:203-21.
- ³⁷ Hoare C, Li Wan Po A, Williams H. *Systematic review of treatment of atopic eczema*. Health Technol Assess 2000;4:1-191.
- ³⁸ Korting HC, Kerscher MJ, Schafer-Korting M. *Topical glucocorticoids with improved benefit/risk ratio: do they exist?* J Am Acad Dermatol 1992;27:87-92.
- ³⁹ Queille C, Pommarede R, Saurat J-H. *Efficacy versus systemic effects of six topical steroids in the treatment of atopic dermatitis of childhood*. Pediatr Dermatol 1984;1:246-53.
- ⁴⁰ Hanifin JM, Cooper KD, Ho VC, et al. *Guidelines of care for atopic dermatitis*. J Am Acad Dermatol 2004;50:391-404.
- ⁴¹ Charman C, Williams H. *The use of corticosteroids and corticosteroid phobia in atopic dermatitis*. Clin Dermatol 2003;21:193-200.
- ⁴² Charman CR, Morris AD, Williams HC. *Topical corticosteroid phobia in patients with atopic eczema*. Br J Dermatol 2000;142:931-6.
- ⁴³ Ainley-Walker PF, Patel L, David TJ. *Side to side comparison of topical treatment in atopic dermatitis*. Arch Dis Child 1998;79:149-52.
- ⁴⁴ Cubey RB. *Glaucoma following the application of corticosteroid to the skin of the eyelids*. Br J Dermatol 1976;95:207-8.
- ⁴⁵ Howell JB. *Eye diseases induced by topically applied steroids*. Arch Dermatol 1976;112:1529-30.
- ⁴⁶ Long CC, Finlay AY. *The finger tip unit-a new practical measure*. Clin Exp Dermatol 1991;16:444-7.
- ⁴⁷ Norris DA. *Mechanism of action of topical therapies and the rationale for combination therapy*. J Am Acad Dermatol 2005;53:S17-S15.
- ⁴⁸ 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.
- ⁴⁹ Charman CR, Williams HC. *Dermatologists perceived safety of topical corticosteroids in children with atopic eczema*. Br J Dermatol 2001;145:127-8.
- ⁵⁰ Leyden JJ, Marples RR, Kligman AM. *Staphylococcus aureus in the lesions of atopic dermatitis*. Br J Dermatol 1974;90:525-30.
- ⁵¹ Mallon E, Powell S, Bridgman A. *"Wet-wrap" dressings for the treatment of atopic eczema in the community*. J Dermatolog Treat 1994;5:97-8.
- ⁵² Goodyear HM, Spowart K, Harper JJ. *Wet-wrap dressing for the treatment of atopic dermatitis*. Br J Dermatol 1991;125:604.
- ⁵³ Devillers ACA, Oranje AP. *Efficacy and safety of "wet-wrap" dressing as an intervention treatment in children with severe and/or refractory atopic dermatitis: a critical review of the literature*. Br J Dermatol 2006;154:579-85.

- ⁵⁴ Nicol NH. *Atopic dermatitis. The (wet) wrap-up*. Am J Nurs 1987;87:1560-3.
- ⁵⁵ Lee JH, Lee SJ, Kim D, et al. *The effect of wet-wrap dressing on epidermal barrier in patients with atopic dermatitis*. J Eur Acad Dermatol Venereol 2007;21:1360-8.
- ⁵⁶ Breuer K, Werfel T, Kapp A. *Safety and efficacy of topical calcineurin inhibitors in the treatment of childhood atopic dermatitis*. Am J Clin Dermatol 2005;6:65-77.
- ⁵⁷ Wollenberg A, Reitamo S, Girolomoni G, et al. *Proactive treatment of atopic dermatitis in adults with 0.1% tacrolimus ointment*. Allergy 2008;63:742-750.
- ⁵⁸ Thaci D, Reitamo S, Gonzales 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.
- ⁵⁹ Queille-Roussel C, Paul C, Duteil L, et al. *The new topical ascomycin derivate SDZ ASM 981 does not induce atrophy when applied to normal skin for 4 weeks: a randomised, double-blind controlled study*. Br J Dermatol 2001;144:507-13.
- ⁶⁰ *Protopic*. Deerfield, IL: Astellas Pharma US, Inc; 2006.
- ⁶¹ *Elidel*. East Hanover, NJ: Novartis Pharmaceuticals; 2006.
- ⁶² Harper J, Green A, Scott G, et al. *First experience of topical SDZ ASM 981 in children with atopic dermatitis*. Br J Dermatol 2001;144:781-7.
- ⁶³ Kempers S, Boguniewicz M, Carter E, et al. *A randomised investigator-blinded study comparing pimecrolimus cream 1% with tacrolimus 0.03% in the treatment of pediatric patients with moderate atopic dermatitis*. J Am Acad Dermatol 2004;51:515-25.
- ⁶⁴ Wahn U, Bos JD, Goodfield M, et al. *Efficacy and safety of pimecrolimus cream in the long-term management of atopic dermatitis in children*. Pediatrics 2002;110:e2.
- ⁶⁵ Canning MT, Nay SL, Pena AV, et al. *Calcineurin inhibitors reduce nuclear localization of transcription factor NFAT in UV-irradiated Keratinocytes and reduce DNA repair*. J Mol Histol 2006;37:285-91.
- ⁶⁶ Margolis D, Hoffstad O, Bilker W. *Lack of association between exposure to topical calcineurin inhibitors and skin cancer in adults*. Dermatology 2007;214:289-95.
- ⁶⁷ Arellano FM, Wentworth CE, Arana A, et al. *Risk of lymphoma following exposure to calcineurin inhibitors and topical steroids in patients with atopic dermatitis*. J Invest Dermatol 2007;127:808-16.
- ⁶⁸ Berth-Jones J, Graham-Brown RA, Marks R, et al. *Long-term efficacy and safety of cyclosporin in severe adult atopic dermatitis*. Br J Dermatol 1997;136:76-81.
- ⁶⁹ Peeters KABM, Mascini EM, Sanders CJG. *Resistance of Staphylococcus aureus to fusidic acid*. Int J Dermatol 2004;43:235-7.
- ⁷⁰ Lever R, Hadley K, Downey D, et al. *Staphylococcal colonization in atopic dermatitis and the effect of topical mupirocin therapy*. Br J Dermatol 1988;119:189-98.
- ⁷¹ Baeck O, Bartosik J. *Systemic ketoconazole for yeast allergic patients with atopic dermatitis*. J Eur Acad Derm Venereol 2001;15:34-8.
- ⁷² Ricci G, Dondi A, Patrizi A, et al. *Systemic therapy of atopic dermatitis in children*. Drugs 2009;69:297-306.
- ⁷³ Aylett SE, Atherton DJ, Preece MA. *The treatment of difficult atopic dermatitis in childhood with oral beclomethasone dipropionate*. Acta Derm Venereol Suppl 1992;176:23-5.
- ⁷⁴ Akhavan A, Rudikoff D. *The treatment of atopic dermatitis with systemic immunosuppressive agents*. Clin Dermatol 2003;21:225-40.
- ⁷⁵ Salek MS, Finlay AY, Luscombe DK, et al. *Cyclosporin greatly improves the quality of life of adults with severe atopic dermatitis. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial*. Br J Dermatol 1993;129:422-30.
- ⁷⁶ Casolaro V, Spadaro G, Patella V, et al. *In vivo characterization of the antiinflammatory effect of cyclosporin A on human basophils*. J Immunol 1993;151:5563-73.
- ⁷⁷ Nettis E, Colanardi MC, Ferrannini A. *Cyclosporin A: a Therapeutic Strategy in Allergic Diseases*. Letters in Drug Design and Discovery 2004;1:300-7.
- ⁷⁸ Camp RD, Reitamo S, Friedmann PS, et al. *Cyclosporin A in severe, therapy-resistant atopic dermatitis: Report of an international workshop*. Br J Dermatol 1993;129:217-20.
- ⁷⁹ Sepp N, Fritsch PO. *Can cyclosporin A induce permanent remission of atopic dermatitis?* Br J Dermatol 1993;128:213-6.
- ⁸⁰ Munro CS, Levell NJ, Shuster S, et al. *Maintenance treatment with cyclosporin in atopic eczema*. Br J Dermatol 1994;130:376-80.
- ⁸¹ Zaki I, Emerson R, Allen BR. *Treatment of severe atopic dermatitis in childhood with cyclosporin*. Br J Dermatol 1996;135:21-4.
- ⁸² Younger IR, Harris DWS, Colver GB. *Azathioprine in dermatology*. J Am Acad Dermatol 1992;25:281-6.
- ⁸³ Meggitt SJ, Reynolds NJ. *Azathioprine for atopic dermatitis*. Clin Exp Dermatol 2001;26:369-75.
- ⁸⁴ Heller M, Shin HT, Orlov SJ, Schaffer JV. *Mycophenolate mofetil for severe childhood atopic dermatitis: experience in 14 patients*. Br J Dermatol 2007;157:127-32.
- ⁸⁵ Wright S, Burton JL. *Oral evening primrose seed oil improves atopic eczema*. Lancet 1982;ii:1120-2.
- ⁸⁶ Stewart JCM, Morse PF, Moss M, et al. *Treatment of severe and moderately severe atopic dermatitis with evening primrose oil (Epogam); a multi-centre study*. J Nutr Med 1991;2:9-15.
- ⁸⁷ Koch C, Dölle S, Metzger M, et al. *Docosahexaenoic acid (DHA) supplementation in atopic eczema: a randomized, double-blind, controlled trial*. Br J Dermatol 2008;158:786-92.
- ⁸⁸ Mayser P, Mayer K, Mahloudjian M, et al. *A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of n-3 versus n-6 fatty acid-based lipid infusion in atopic dermatitis*. JPEN J Parenter Enteral Nutr 2002;26:151-8.
- ⁸⁹ Stewart AC, Thomas SE. *Hypnotherapy as a treatment for atopic dermatitis in adult and children*. Br J Dermatol 1995;132:778-83.
- ⁹⁰ Nettis E, Pannofino A, Fanelli M, Ferrannini A, Tursi A. *Efficacy and tolerability of montelukast as a therapeutic agent for severe atopic dermatitis in adults*. Acta Derm Venereol 2002;82:297-8.
- ⁹¹ Nettis E, Aloia AM, Di Leo E, D'Erasmo M, Calogiuri G, Ferrannini A, Vacca A. *Qualità della vita nelle malattie cutanee d'interesse allergologico Quality of life in cutaneous diseases belonging to allergological field*. It J Allergy Clin Immunol 2009;19:84-91.
- ⁹² Wahlgren C-F, Hagermark O, Bergstrom R. *The antipruritic effect of a sedative and a non-sedative antihistamine in atopic dermatitis*. Br J Dermatol 1990;122:545-51.
- ⁹³ Kraus L, Shuster S. *Mechanism of action of antipruritic drugs*. Br Med J 1983;287:1199-200.

- ⁹⁴ Nettis E, Colanardi MC, Ferrannini A, et al. *Antihistamines as important tools for regulating inflammation*. Curr Med Chem-Anti-Inflammatory & Anti-Allergy Agents. 2005;4:81-9.
- ⁹⁵ Doherty V, Sylvester DGH, Kennedy CTC, et al. *Treatment of itching in atopic eczema with antihistamines with a low sedative profile*. Br Med J 1989;298:96.
- ⁹⁶ Fiocchi A, Riva E, Borella E, et al. *Ketotifen treatment of atopic dermatitis in childhood*. Curr Ther Res 1985;37:1113-23.
- ⁹⁷ Maddin S. *Efficacy and safety of antihistamines in allergic skin disorders*. Book of abstracts of Clinical Dermatology 2000, Vancouver, 1996.
- ⁹⁸ Kemp JP. *Tolerance to antihistamines: is it a problem?* Ann Allergy 1989;63:621-3.
- ⁹⁹ Bonifazi E. *Infantile eczema*. Acta Derm Venereol 1994 (Suppl. 196):12.
- ¹⁰⁰ Lubbe J. *Secondary infections in patients with atopic dermatitis*. Am J Clin Dermatol 2003;4:641-54.
- ¹⁰¹ Breuer K, Haussler S, Kapp A, et al. *Staphylococcus aureus: colonizing features and influence of an antibacterial treatment in adults with atopic dermatitis*. Br J Dermatol 2002;147:55-61.
- ¹⁰² Hoeger PH. *Antimicrobial susceptibility of skin-colonizing S. aureus strains in children with atopic dermatitis*. Pediatr Allergy Immunol 2004;15:474-7.
- ¹⁰³ Boguniewicz M, Sampson H, Leung S, et al. *Effects of cefuroxime axetil on Staphylococcus aureus colonization and superantigen production in atopic dermatitis*. J Allergy Clin Immunol 2001;108:651-2.
- ¹⁰⁴ Sporik R, Kemp AS. *Topical triclosan treatment of atopic dermatitis*. J Allergy Clin Immunol 1997;99:861.
- ¹⁰⁵ 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.
- ¹⁰⁶ Baek O, Bartosik J. *Systemic ketoconazole for yeast allergic patients with atopic dermatitis*. J Eur Acad Derm Venerol 2001;15:34-8.
- ¹⁰⁷ Rokugo M, Tagami H, Usuba Y, et al. *Contact sensitivity to Pityrosporum ovale in patients with atopic dermatitis*. Arch Dermatol 1990;126:627-32.
- ¹⁰⁸ Novak N. *Allergen specific immunotherapy for atopic dermatitis*. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2007;7:542-6.
- ¹⁰⁹ Scheinfeld NS, Tutrone WD, Weinberg JM, et al. *Phototherapy of atopic dermatitis*. Clin Dermatol 2003;21:241-8.
- ¹¹⁰ Abeck D, Schmidt T, Fesq H, et al. *Long-term efficacy of medium-dose UVA1 phototherapy in atopic dermatitis*. J Am Acad Dermatol 2000;42:254-7.
- ¹¹¹ Krutman J, Diepgen TL, Luger TA, et al. *High-dose UVA1 therapy for atopic dermatitis: results of a multicenter trial*. J Am Acad Dermatol 1998;38:589-93.
- ¹¹² Morison WL, Parrish JA, Fitzpatrick TB. *Oral phototherapy in atopic eczema*. Br J Dermatol 1978;98:25-30.
- ¹¹³ Falk ES. *UV-light therapies in atopic dermatitis*. Photodermatol 1985;2:241-6.
- ¹¹⁴ Leung D, Eichenfield L. *Pediatric Eczemas*. Armonk, NY: Summit Communications, LLC; 2004.
- ¹¹⁵ Reynolds NJ, Franklin V, Gray JC, et al. *Narrow-band ultraviolet B and broad-band ultraviolet A phototherapy in adult atopic eczema: a randomised controlled trial*. Lancet 2001;357:2012-6.
- ¹¹⁶ Tay YK, Morelli JG, Weston WL. *Experience with UVB phototherapy in children*. Pediatr Dermatol 1996;13:406-9.
- ¹¹⁷ Rautava S, Kalliomäki M, Isolauri E. *Probiotics during pregnancy and breast-feeding might confer immunomodulatory protection against atopic disease in the infant*. J Allergy Clin Immunol 2002;109:119-21.
- ¹¹⁸ Taylor AL, Dunstan JA, Prescott SL. *Probiotics supplementation for the first 6 months of life fails to reduce the risk of atopic dermatitis and increases the risk of allergen sensitization in high-risk children: a randomized controlled trial*. J Allergy Clin Immunol 2007;119:184-91.
- ¹¹⁹ Lee J, Seto D, Bielory L. *Meta-analysis of clinical trials of probiotics for prevention and treatment of pediatric atopic dermatitis*. J Allergy Clin Immunol 2008;121:116-21.
- ¹²⁰ Bremmer MS, Bremmer SF, Baig-Lewis S, et al. *Are biologics safe in the treatment of atopic dermatitis? A review with a focus on immediate hypersensitivity reactions*. J Am Acad Dermatol 2009;61:666-76.
- ¹²¹ Chang TT, Stevens SR. *Atopic dermatitis: the role of recombinant interferon-gamma therapy*. Am J Clin Dermatol 2002;3:175-83.
- ¹²² Stevens SR, Hanifin JM, Hamilton T, et al. *Long-term effectiveness and safety of recombinant human interferon gamma therapy for atopic dermatitis despite unchanged serum IgE levels*. Arch Dermatol 1998;134:799-804.
- ¹²³ Jacobi A, Antoni C, Manger G, et al. *Infliximab in the moderate to severe atopic dermatitis*. J Am Acad Dermatol 2005;52:522-6.
- ¹²⁴ Cassano N, Loconsole F, Coviello C, et al. *Infliximab in recalcitrant severe atopic eczema associated with contact allergy*. Int J Immunopathol Pharmacol 2006;19:237-40.
- ¹²⁵ Buka RL, Resh B, Roberts B, et al. *Etanercept is minimally effective in 2 children with atopic dermatitis*. J Am Acad Dermatol 2005;53:358-9.
- ¹²⁶ Vigo PG, Girgis KR, Pfuete BL, et al. *Efficacy of anti-IgE therapy in patient with atopic dermatitis*. J Am Acad Dermatol 2006;55:168-70.
- ¹²⁷ Oldhoff JM, Darsow U, Werfel T, et al. *Anti-IL-5 recombinant humanized monoclonal antibody (mepolizumab) for the treatment of atopic dermatitis*. Allergy 2005;60:693-6.
- ¹²⁸ Takiguchi R, Tofte S, Simpson B, et al. *Efalizumab for severe atopic dermatitis*. J Am Acad Dermatol 2007;56:222-7.
- ¹²⁹ Simon D, Hösli S, Kostylina G, et al. *Anti-CD20 (rituximab) treatment improves atopic eczema*. J Allergy Clin Immunol 2008;121:122-8.
- ¹³⁰ Moul DK, Routhouska SB, Robinson MR, et al. *Alefacept for moderate to severe atopic dermatitis: a pilot study in adults*. J Am Acad Dermatol 2008;58:984-9.