

Overview sui trattamenti topici per la Dermatite Atopica

Smit A¹, Kittner P², Nowicki RJ³

¹ Biologische Heilmittel Heel GmbH, Baden-Baden, Germania

² PK Pharmakommunikation, Heidelberg, Germania

³ Department of Dermatology, Venereology and Allergology, Medical University of Gdansk, Gdansk, Polonia



Parole chiave

dermatite atopica, trattamento topico, effetto barriera, ectoina, estratto di corteccia di nocciolo, crema lamellare

Key words

atopic dermatitis, topical treatment, barrier effect, ectoine, hazelnut bark extract, lamellar cream

Riassunto

La Dermatite Atopica (DA) è una patologia complessa e frequente soprattutto nei bambini al di sotto dei due anni. Nel presente articolo vengono analizzati gli aspetti clinici più importanti delle strategie terapeutiche per questa patologia, con particolare attenzione alle alterazioni della barriera cutanea e alla terapia topica nei pazienti in età pediatrica. Gli Autori evidenziano come, a fronte di un'evidente lacuna tra i protocolli terapeutici disponibili per la terapia locale (emollienti, corticosteroidi e immunomodulatori topici) e di mancanza di Linee Guida comuni nei vari Paesi europei, vi sia la necessità di trattamenti topici innovativi che siano ben tollerati e indicati per una terapia prolungata nei bambini di tutte le età. Alla luce di queste considerazioni si impone la necessità di esplorare nuovi approcci atti, in particolare, a preservare e/o ripristinare l'effetto barriera della cute. A tale scopo, prodotti di origine naturale a base di estratti di corteccia di nocciolo in associazione con ectoina e crema lamellare si sono dimostrati efficaci e sicuri nel trattamento, anche *long-term*, della DA.

Abstract

Management of Atopic Dermatitis (AD) can be challenging, especially in children younger than 2 years old. This article reviews important clinical questions regarding the management of AD in children with a special focus on the skin barrier and topical therapy. Main treatment guidelines in Europe vary between the countries. Furthermore, the Authors suggest that there is an obvious gap in the current local treatment options between emollients and topical corticosteroids or topical immunomodulators. This creates a medical need for innovative topical solutions, which are well tolerated and suitable for long-term therapy in children of any age. A novel topical product containing ectoine, hazelnut bark extract and lamellar cream, has demonstrated effectiveness and safety in the treatment, also long term, of AD.

Introduzione

La Dermatite Atopica è una malattia cutanea infiammatoria, pruriginosa, cronica o cronica-recidivante¹ che colpisce il 2-5% dei giovani adulti e fino al 20% dei bambini. Con un tasso di incidenza così alto nei bambini, la DA è una delle malattie cutanee più comuni² ed è considerata la dermatosi cronica più diffusa in età pediatrica.^{3,4} La DA esordisce solitamente nella prima infanzia^{5,6} e può coesistere con altre malattie atopiche IgE-dipendenti come l'asma bronchiale, la rinite allergica o le allergie alimentari.^{5,6} L'eziologia della DA è determinata da fattori genetici, ambientali e fisiologici, infettivi e immunologici.

Le manifestazioni cutanee variano in base all'età e allo stadio della malattia (acuta o cronica)^{3,6} e nella maggior parte dei casi sono di lieve entità, ma il 10-20% dei pazienti presenta lesioni cutanee severe.¹ La DA riduce significativamente la qualità di vita dei pazienti e dei loro familiari.^{4,5}

Può manifestarsi con modalità differenti e tipicamente con prurito, eritema, edema, xerosi, erosioni/escoriazioni, essudazione superficiale con formazione di escare e lichenificazione. L'esordio avviene principalmente tra i 3 e i 6 mesi

di vita e nel 90% dei pazienti la malattia si manifesta entro i 5 anni d'età.⁶ Le complicanze comprendono le infezioni secondarie batteriche (ad esempio, da *Staphylococcus*) e virali (ad esempio, da virus erpetici) e le infezioni micotiche.³ Nell'eziopatogenesi della DA si osserva sempre un'alterazione della funzione barriera della cute; per questo motivo, una componente essenziale del trattamento della DA deve mirare al ripristino e al mantenimento della barriera cutanea.⁷ Anomalie della barriera cutanea, infatti, facilitano la sensibilizzazione allergica, le infezioni microbiche, le irritazioni e, successivamente, l'infiammazione (Figura 1). L'alterazione della componente lipidica dello strato corneo (SC) e i deficit genetici della filaggrina favoriscono la perdita di acqua transepidermica (*Transepidermal Water Loss*, TEWL).² La barriera cutanea è composta da diversi strati e un ruolo cruciale è giocato dallo strato corneo, fondamentale per l'integrità dell'epidermide.^{7,8} Dei suoi due strati, quello extracellulare lamellare, ricco di lipidi, costituisce, da un lato, la principale barriera protettiva nei confronti degli allergeni ambientali e degli agenti microbici e, dall'altro lato, rappresenta un'efficace barriera contro la TEWL.⁷ Lo SC, inoltre, svolge un fonda-

mentale effetto antiossidante.⁹

Alterazioni della funzione barriera cutanea conducono a modificazioni della permeabilità e conseguente perdita di acqua transepidermica che conduce a disfunzioni e alterazioni di diversi sistemi enzimatici che partecipano al fisiologico *turnover* delle cellule e ai meccanismi di autoriparazione dell'epidermide.⁹ Tra le conseguenze più gravi della TEWL si osserva l'induzione della sovraespressione di citochine proinfiammatorie (TNF- α , IL-1 e IL-6) responsabili dello stato infiammatorio locale e dell'iperproliferazione cutanea;⁹ in risposta a insulti ambientali, in condizione di TEWL, anche i cheratinociti diventano fonte di citochine proinfiammatorie come IL-33 e la linfopoietina stromale timica, con conseguente *shift* immunitario verso un profilo di tipo Th2. Questa complessa condizione potenzia e perpetua la disregolazione immunitaria tipica dei pazienti con DA.⁷

In questo articolo particolare attenzione è dedicata allo studio delle cause e delle conseguenze dell'alterazione della barriera cutanea e alle possibili terapie locali per il trattamento della DA. Insieme alla rassegna delle principali Linee Guida europee per la DA vengono illustrati e valutati nuovi trattamenti.

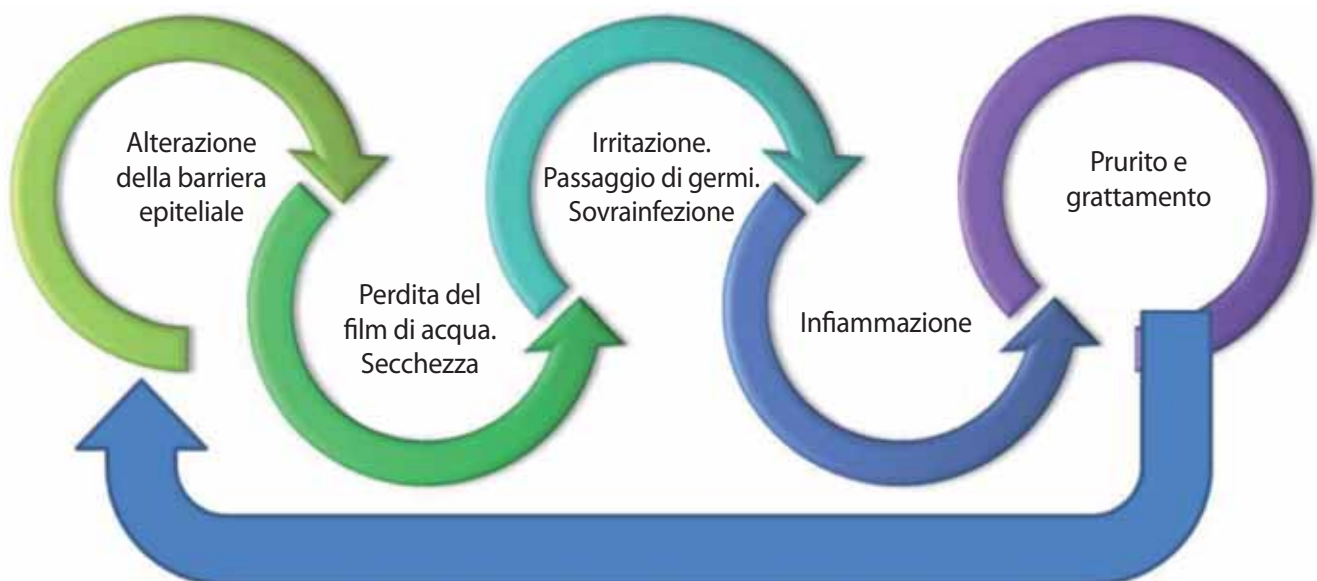


Figura 1. Il "circolo vizioso" della Dermatite Atopica

Overview sui trattamenti topici della DA

La DA richiede misure terapeutiche personalizzate e adattate a ogni singolo paziente.³ Il mantenimento della funzione barriera della cute è un importante obiettivo terapeutico e costituisce una priorità del trattamento, raccomandato da molte società scientifiche di tutto il mondo.¹⁰ Nei casi lievi e moderati, un regime terapeutico topico è in genere sufficiente per un buon controllo della malattia.¹⁰

Gli Autori esaminano i protocolli terapeutici per la DA presenti nelle principali Linee Guida europee (italiane,¹⁰ spagnole,^{11,12} tedesche,³ polacche⁵ e comunitarie^{1,2}) e analizzano e confrontano, in particolare, i differenti trattamenti topici.

La DA richiede un trattamento personalizzato in base all'età del paziente, alla severità e alla localizzazione delle lesioni.³ L'approccio terapeutico dev'essere graduale, secondo le Linee Guida del Regno Unito e della Germania e, in accordo con le raccomandazioni europee, sono proposti quattro stadi di intervento terapeutico, simili per adulti e bambini (Tabella 1).

Interventi non-farmacologici/Strategie di evitamento dei fattori scatenanti

Per affrontare efficacemente i sintomi della DA è fondamentale, innanzitutto, identificare i fattori scatenanti e approntare misure terapeutiche personalizzate.¹ È fondamentale informare il paziente circa i possibili fattori irritanti aspecifici di natura meccanica, chimica o biologica e circa le corrette misure igieniche di cura e pulizia della pelle. Nei pazienti pediatrici i più comuni fattori eziologici per lo sviluppo e l'esacerbazione delle forme eczematose atopiche sono gli allergeni alimentari, e in particolare il latte vaccino, le uova, il frumento, la soia e la frutta secca.

Nei bambini più grandi e negli adulti l'allergia alimentare è spesso associata a un'eventuale allergia ai pollini.^{1,2} Le attuali Linee Guida europee e tedesche sono a favore di una dieta a esclusione mirata per un breve periodo e solo in caso di correlazione accertata tra l'alimento e le reazioni cliniche precoci o tardive nei test di provocazione orali controllati.^{1,3}

Significativi miglioramenti sono correlati all'eliminazione degli acari della polvere,



alla riduzione dei pollini e degli allergeni da contatto (quando ci sia positività al *patch test*).¹ In selezionati pazienti, altamente sensibilizzati, l'immunoterapia specifica può avere effetti positivi.¹

Pulizia della pelle e bagni

La terapia di base per la DA prevede un'accurata pulizia della pelle,^{1-3,10} si raccomandano bagni brevi in acqua tiepida con detergenti delicati e privi di conservanti e profumi.¹⁰ Le Linee Guida spagnole consigliano saponi contenenti farina d'avena a pH acido o olio, per un massimo di 2-3 bagni/docce alla settimana.¹¹ Per prevenire la disidratazione dell'epidermide si consiglia un bagno breve (solo 5 minuti) e l'aggiunta di olii da bagno.^{1,2,11,12} Il paziente deve asciugarsi delicatamente con asciugamani morbidi e applicare emollienti sulla pelle umida.^{1,2,10-12}

È necessaria una detersione profonda della pelle, ma delicata, per eliminare le escare e rimuovere meccanicamente le contaminazioni batteriche in caso di sovrainfezione batterica. Sono consentiti detergenti non irritanti e scarsamente allergenici, con o senza antisettici. Nel trattamento della DA è sempre consigliabile l'aggiunta di ipoclorito di sodio

Fase	Stadio	Approccio terapeutico
1	Cute secca	<ul style="list-style-type: none"> • Terapia topica di base • Idratazione della cute • Emollienti • Eliminazione/riduzione di fattori scatenanti
2	Eczema lieve	<ul style="list-style-type: none"> • Azioni necessarie della fase precedente • Antipruriginosi e antisettici • Corticosteroidi topici di classe I-II e/o inibitori topici della calcineurina (TCI) (a partire dai 3 anni)
3	Eczema moderato	<ul style="list-style-type: none"> • Azioni necessarie della fase precedente • Corticosteroidi topici di classe II-III e/o inibitori topici della calcineurina (TCI) (a partire dai 3 anni)
4	Eczema severo persistente	<ul style="list-style-type: none"> • Azioni necessarie della fase precedente • Immunomodulatori sistemici (ad es. ciclosporina A)

Tabella 1. Intervento terapeutico graduale secondo Linee Guida^{3,13}

nell'acqua del bagno¹ (Linee Guida spagnole) per prevenire la proliferazione di *S. aureus*.¹² I sali da bagno possono essere utili per rimuovere il materiale cheratolitico necrotico e nei casi di cute fortemente impetiginizzata o ittiosa.¹

Opzioni terapeutiche topiche

Il trattamento topico dev'essere sempre applicato sulla pelle idratata, soprattutto quando si utilizzino unguenti. I pazienti con lesioni acute essudative ed erosive, e in particolare i bambini, possono essere trattati inizialmente con "impacchi umidi" fino all'arresto dell'essudazione.^{1,2} Questi impacchi sono altamente efficaci nell'eczema acuto e migliorano la tolleranza.¹

Emollienti

L'uso di emollienti è essenziale nel trattamento e nella prevenzione della DA ed è raccomandato da molte Linee Guida.^{1,3,5,10,11} Gli emollienti riducono la secchezza e quindi il prurito durante la recidiva della malattia e migliorano in particolare la funzione barriera² e, anche in assenza di infiammazione, viene raccomandato il loro uso.^{3,10,12} L'utilizzo corretto degli emollienti può ridurre l'uso dei CST (corticosteroidi topici).^{1,2,5,10}

Negli adulti, idratanti a base di glicerolo o di urea al 5% devono essere utilizzati con frequenza (almeno due volte al giorno) e in quantità adeguata per preservare l'idratazione cutanea.² Anche le Linee Guida tedesche raccomandano l'aggiunta di urea e glicerina alla terapia di base, benché l'urea non sia raccomandata nei bambini.³ Gli agenti terapeutici di base non devono inoltre contenere gli allergeni da contatto più frequenti.³ Devono essere utilizzati esclusivamente emollienti privi di allergeni proteici e apteni (allergia da contatto), in particolare nei bambini sotto i 2 anni.^{1,2}

In base alla loro composizione e all'effetto sulla cute¹⁰ gli emollienti possono essere classificati in:

- Emollienti di prima generazione, come vaselina, olio di paraffina, alcoli grassi e polimeri idrofili (ad es. collagene, acido ialuronico, chitosano o gel di polisaccaridi), con effetto igroscopico e occlusivo.
- Emollienti di seconda generazione come glicerolo, sorbitolo, analoghi del fattore umidificante naturale, urea (5-10%), acido lattico e ammonio lattato, con effetto di ripristino dell'idratazione e della funzione barriera.
- Emollienti di terza generazione: lipidi fisiologici (ad es. ceramidi, colesterolo e acidi grassi polinsaturi), con effetto di riparazione della barriera cutanea.

Secondo le Linee Guida italiane, quando possibile, è comunque preferibile l'uso degli emollienti di terza generazione.¹⁰

Anche alcuni cosmeceutici possono essere utili grazie al loro elevato contenuto in vitamine, minerali, acidi grassi insaturi, antiossidanti, estratti vegetali, fitoestrogeni, β -carotene, principi attivi antinfiammatori, e possono trovare indicazione nel ripristino dell'integrità della barriera epidermica.

Sia negli emollienti sia nei cosmeceutici è estremamente importante la completa assenza di ingredienti potenzialmente irritanti e sensibilizzanti.

Infatti, a causa dell'alterazione della barriera epidermica nei pazienti con DA, anche basse concentrazioni di sostanze esogene possono indurre reazioni locali, i cui meccanismi non sono completamente noti. I pazienti con DA sono maggiormente predisposti all'ipersensibilità ai conservanti e alle fragranze, spesso presenti nella maggior parte dei cosmetici.^{14,15}

Corticosteroidi topici

I corticosteroidi topici (CST) rappresentano il trattamento farmacologico topico di riferimento per la DA, poiché indicati in ogni stadio della malattia e per la loro azione antinfiammatoria e antipruriginosa.^{1,4,10,11} In Europa, i corticosteroidi topici disponibili sono classificati in quattro classi secondo scale di potenza in relazione alla loro intensità terapeutica (classe I: bassa potenza; classe IV: alta potenza).^{1-3,10} La potenza del preparato corticosteroidico e il veicolo utilizzato (unguento, crema, lozione, latte o schiuma) devono essere scelti in considerazione di parametri quali età del paziente, sede di applicazione e tipo di lesione cutanea. Generalmente si consiglia un'applicazione una volta al giorno fino alla completa risoluzione delle lesioni.^{3,10} Per il trattamento di mantenimento è indicata un'applicazione al giorno, in genere per 3-6 giorni, in particolare per i CST di classe IV.² Le Linee Guida spagnole raccomandano l'applicazione di un CST una o due volte al giorno per un massimo di 4 settimane consecutive.¹² Alcune raccomandazioni suggeriscono l'uso di



una piccola quantità di CST due o tre volte alla settimana in caso di bassa attività della malattia, insieme all'uso libero di emollienti.^{1,2,5,12} Questo regime intermittente è raccomandato anche per evitare potenziali effetti indesiderati.⁵ L'efficacia dei CST può essere aumentata con impacchi umidi,^{1,4} un trattamento di seconda linea raccomandato per la DA severa o refrattaria in pazienti di età superiore a 6 mesi, di cui però occorre considerare il rischio di assorbimento sistemico.¹⁰

In caso di DA recidivante va incoraggiata una terapia "proattiva" anticipando il trattamento alla prima manifestazione della lesione, con applicazione intermittente di CST sulle aree precedentemente interessate dalla malattia.^{1,3,10} La frequenza di applicazione raccomandata varia da una volta a tre volte alla settimana.

Effetti indesiderati/reazioni avverse dei CST

I corticosteroidi di classe III e IV possono favorire una riduzione della funzione surrenalica più frequentemente rispetto ai preparati di classe I (bassa potenza) e classe II (potenza moderata), ma i loro effetti sistemici regrediscono al progressivamente ridotto assorbimento del farmaco, secondario alla rigenerazione della barriera cutanea.^{1,2} Il trattamento prolungato con CST, in particolare con quelli di classi ad alta potenza, è associato a effetti indesiderati locali come *striae rubrae*, atrofia cutanea, telangectasia, bruciore, eritema e acne.¹⁰ Inoltre gli steroidi topici, nonostante la capacità di ridurre l'infiammazione, inducono anomalie della sintesi lipidica e dello strato bi-lipidico intercellulare dello strato corneo, ritardando apparentemente la guarigione dell'epidermide.⁹

Anche l'applicazione locale di CST ad alta potenza su superfici ampie nei bambini, in particolare nei lattanti, può causare sintomi sistemici indesiderati.^{5,10} Per i CST, la dose massima mensile è stabilita

in 15 g nei lattanti, 30 g nei bambini e 60-90 g negli adolescenti e negli adulti.^{1,2,10} I CST di nuova generazione (ad esempio, fluticasone o mometasone) hanno un buon profilo di sicurezza, soprattutto se usati correttamente.^{2,10} Tuttavia, più della metà dei pazienti con DA mostra una scarsa *compliance* verso i CST; questo è un problema diffuso in Europa ed è responsabile della mancata aderenza alla terapia e dunque della ridotta efficacia del trattamento.⁵

Aspetti terapeutici in età pediatrica

In Germania l'uso prolungato di corticosteroidi ad alta potenza (classe III) è in genere sconsigliato soprattutto nelle popolazioni più sensibili come i lattanti e i bambini piccoli, mentre è sconsigliata in tutte le fasce di età una terapia a lungo termine con corticosteroidi di classe IV (a eccezione di alcune zone come mani o piedi).³ Nell'*ETFAD/EADV eczema task force 2015 position paper*, i CST superpotenti (gruppo IV) sono in genere sconsigliati per il trattamento della DA, in particolare nei bambini. I CST molto potenti o superpotenti sono raccomandati, ma solo nelle Linee Guida spagnole, una volta al giorno anche nei bambini, fino alla regressione dell'esacerbazione acuta.¹¹

In Polonia solo l'idrocortisone acetato e l'idrocortisone butirato possono essere somministrati ai bambini sotto 1 anno di età, mentre mometasone furoato, fluticasone propionato e metilprednisolone aceponato sono consigliati solo nei bambini sopra i 2 anni. Altri CST sono approvati soltanto per pazienti a partire dai 12 anni.⁵

Il trattamento con CST risulta problematico per il maggiore assorbimento che avviene in alcune aree della pelle più delicate e sottili come il viso, il collo, le aree intertriginose e lo scroto, soprattutto nei lattanti e nei bambini più piccoli a causa del minor spessore della loro pelle. Per diminuire il rischio di effetti indesiderati, le Linee Guida tedesche raccomandano

i CST, in queste aree, al massimo per alcuni giorni.³

Immunomodulatori topici

Tacrolimus e pimecrolimus sono due molecole di recente introduzione nella terapia della DA appartenenti alla classe degli immunomodulatori topici (TIM) e agiscono inibendo l'attività della calcineurina.¹⁰ L'effetto antinfiammatorio è dovuto all'inibizione della produzione di citochine proinfiammatorie da parte delle cellule T, mentre l'effetto antipruriginoso è riconducibile all'inibizione della degranolazione dei mastociti.² Questi farmaci sono particolarmente utili quando sia necessaria una terapia prolungata o per evitare di utilizzare CST su zone estremamente sensibili (per esempio, sulle palpebre) nelle quali è maggiore il rischio di effetti indesiderati.^{1,2,10} Le Linee Guida italiane¹⁰ consigliano i TIM nei bambini di età superiore ai 2 anni affetti da DA lieve/moderata (pimecrolimus) o moderata/severa (tacrolimus) che soddisfino uno dei seguenti criteri: a) nessuna risposta alla terapia di prima linea con CST; b) controindicazioni al trattamento con CST; c) effetti indesiderati indotti dall'uso di CST, come atrofia cutanea o telangectasia; d) necessità di una terapia di mantenimento a lungo termine.¹⁰

Benché entrambi i TIM siano approvati nell'UE a partire dai 2 anni di età, essi vengono comunemente utilizzati *off-label* in pazienti di età inferiore ai 2 anni.² I TIM devono essere applicati due volte al giorno per 2-3 settimane, quindi una volta al giorno fino alla risoluzione delle lesioni cutanee e del prurito. In assenza di miglioramento, dopo 2 settimane di trattamento devono essere prese in considerazione opzioni terapeutiche alternative.¹⁰

Anche le Linee Guida comunitarie¹ considerano i TIM una terapia di seconda scelta per la DA e li raccomandano per il trattamento a breve termine e non prolungato in pazienti che non rispondono adeguatamente ai CST o nei quali i CST sono controindicati.¹ Le Linee Guida



polacche raccomandano pimecrolimus sotto forma di crema all'1% come terapia di prima linea nella DA lieve e lo considerano il trattamento d'elezione per la DA da lieve a moderata nei bambini e negli adulti, in particolare per le aree cutanee sensibili. Tacrolimus sotto forma di unguento allo 0,03% e 0,1% è raccomandato nell'eczema atopico da moderato a severo. Il loro uso si è dimostrato sicuro nelle terapie *long-term* (molti mesi) su tutte le aree cutanee.⁵ In Germania, i TIM sono raccomandati come terapia di prima linea per le "aree problematiche" (ad es. viso, aree intertriginose, genitali e cuoio capelluto nei lattanti).³ Le Linee Guida spagnole non raccomandano tacrolimus o pimecrolimus per il trattamento della DA lieve o come trattamento di prima linea della DA di qualsiasi grado di severità nei bambini¹² ma, secondo Aragonés et al., vanno considerati come trattamento di scelta per le aree sensibili ai corticosteroidi come il viso, in particolare le palpebre, o le aree intertriginose.¹¹

Analogamente ai cortisonici topici, gli inibitori topici della calcineurina possono essere utilizzati nella terapia proattiva.^{1,3,5,10,12}

L'effetto indesiderato osservato più frequentemente è una sensazione transitoria di calore o bruciore nella sede di applicazione nei primi giorni d'impiego.

Altre terapie topiche

Le esacerbazioni della DA possono essere associate a infezioni batteriche, e tra le più comuni si osservano le infezioni stafilococciche.^{1-3,5,10} L'uso di una terapia antimicrobica aggiuntiva (antisettici topici) è consigliato dalle Linee Guida tedesche nell'eczema cronico o cronico recidivante, qualora non si ottenga risposta ai CST/TIM e/o in caso di superinfezione evidente.³ Inoltre, le Linee Guida europee affermano che gli antisettici sono vantaggiosi quando le esacerbazioni acute della DA sono associate a segni clinici di impetiginizzazione batterica.² Tuttavia, l'uso a lungo termine di antibiotici topici (tra cui l'acido fusidico) non è raccomandato a causa del rischio di resistenza^{1,2} e sensibilizzazione, soprattutto per alcuni antibiotici topici.¹

Le Linee Guida italiane raccomandano gli antibiotici topici, acido fusidico e mupirocina, per il trattamento di una superinfezione batterica monofocale (2-3

applicazioni/die per 7-10 giorni).¹⁰ Anche le Linee Guida spagnole raccomandano l'acido fusidico per uso topico nei casi localizzati a causa della sua minima concentrazione inibente e della buona penetrazione nella cute¹¹, e consigliano mupirocina per uso topico.¹²

La terapia antimicotica (topica) può essere presa in considerazione nei casi di dermatite di testa-collo-spalla.^{1,3}

I tannini vengono consigliati dalle Linee Guida polacche, nel trattamento delle malattie cutanee infiammatorie ed essudative come la DA, per le loro proprietà astringenti, antinfiammatorie, antipruriginose, antimicotiche ed essiccanti e soprattutto per il mancato assorbimento dopo l'applicazione, che consente l'uso regolare senza limiti di età.⁵ Anche le Linee Guida tedesche, considerando i risultati di studi clinici in aperto e l'esperienza clinica, consigliano l'uso di tannini come trattamento antipruriginoso di supporto da non sostituire alla terapia antinfiammatoria.³

Attualmente l'uso di altre terapie topiche come gli anestetici (solo a breve termine), gli agonisti dei recettori cannabinoidi, la capsaicina, la doxepina o gli stabilizzatori dei mastociti non è raccomandato per mancanza di evidenti prove di efficacia.¹ Solo in determinati casi, ad esempio in caso di lichenificazione nella fase cronica degli adulti, viene usata la fototerapia, che è un'opzione terapeutica fortemente sconsigliata nei bambini in età prepuberale.²

Recentemente sono stati introdotti nuovi prodotti per il trattamento e la cura della DA.

Di particolare interesse un nuovo dispositivo medico nella formulazione in crema, registrato in Italia per il trattamento della DA. Si tratta di una combinazione di tre componenti attivi: ectoina, cortecia di nocciolo e crema lamellare.

Ogni componente attivo del prodotto citato ha un campo d'azione specifico per il sollievo dei sintomi della DA,¹⁶ il ripristino della barriera cutanea e il potenziamento della sua funzione¹⁷⁻²¹ durante

l'intero ciclo di esacerbazione-remissione della DA.

Il primo componente, l'ectoina, aminoacido ciclico prodotto naturalmente dai microrganismi estremofili per proteggere la cellula e i suoi organelli dai fattori ambientali nocivi, è stato isolato per la prima volta dai batteri *Ectothiorhodospira halochloris*.¹⁶ Nel trattamento della DA l'ectoina mostra effetti positivi poiché protegge le cellule dalla disidratazione trattenendo acqua, possiede un effetto stabilizzante sulla membrana cellulare, riduce la TEWL,^{17,18} possiede proprietà antinfiammatorie¹⁹ e preserva le cellule di Langerhans.²⁰ L'ectoina, inoltre, protegge i cheratinociti dai raggi UV, dalle temperature elevate e dalla disidratazione⁵ ed è particolarmente utile nella prevenzione della perdita di acqua nella pelle secca anche del soggetto atopico, nel recupero della vitalità cutanea e nella prevenzione dell'invecchiamento cutaneo.¹⁸

L'ectoina è utilizzata in medicinali per la DA, per esempio in Germania e in Svizzera.

Il secondo componente, l'estratto di corteccia di nocciolo, contenente tannini, flavonoidi e fitosteroli,¹⁶ viene tradizionalmente utilizzato in garze medicate per il trattamento topico delle infiammazioni cutanee, delle ulcere da pressione, delle ustioni, degli edemi, dei foruncoli e della scabbia. Gli estratti di corteccia di nocciolo, inoltre, sostengono le difese antimicrobiche, aiutano ad alleviare il prurito²² e possono favorire le proprietà antiossidanti e antinfiammatorie grazie alla presenza dei flavonoidi.^{23,24}

Il terzo componente è una crema lamellare a base di lipidi, contenente ceramidi, in grado di ripristinare l'integrità cutanea.^{21,25} La crema lamellare esercita uno spiccato effetto barriera migliorando lo strato lipidico,²⁵ riduce la TEWL e previene la penetrazione di sostanze estranee nella pelle.^{21,25}

Il dispositivo medico nella formulazione in crema, a base di ectoina, corteccia di nocciolo e crema lamellare è attivo sulla

pelle secca (xerosi), promuove la riparazione cutanea, contrasta l'arrossamento (eritema/infiammazione) e il prurito, e può essere utilizzato in trattamenti a lungo termine.

I risultati di uno studio clinico in aperto confermano che il dispositivo medico nella formulazione in crema, a base di ectoina, corteccia di nocciolo e crema lamellare costituisce un trattamento topico efficace, sicuro e ben tollerato per adulti e bambini affetti da DA. L'applicazione del prodotto oggetto dello studio due volte al giorno per 4 settimane consecutive riduce in modo statisticamente significativo il punteggio SCORAD medio così come l'intensità del prurito e dei disturbi del sonno. Lo studio ha inoltre evidenziato che la sintomatologia cutanea individuale (eritema, escoriazioni, papule, gonfiore, essudazione, escare, lichenificazione e xerosi) si riduce significativamente. Le proprietà cosmetiche del prodotto sono state in genere giudicate buone o ottime. Il prodotto è ben tollerato e solo 4 pazienti su 242 hanno terminato il trattamento prematuramente a causa di effetti indesiderati (rispettivamente sensazione di bruciore ed esacerbazione delle lesioni cutanee) o per cause indipendenti dall'applicazione del prodotto.¹⁶

Il prodotto può essere applicato con un approccio graduale nella DA da lieve a moderata (stadio II e III), come trattamento di prima linea nei casi più lievi, o come trattamento complementare dei corticosteroidi. Gli Autori dello studio descritto raccomandano ulteriori approfondimenti per stabilire se l'utilizzo regolare del succitato dispositivo medico in crema possa ridurre l'uso di CST.¹⁶

Discussione

Per i bambini di età pari o inferiore a 2 anni colpiti da DA la scelta di un protocollo terapeutico richiede una valutazione molto attenta. È necessario valutare il quadro clinico e considerare l'età del bambino, poiché egli presenta una

barriera cutanea ancora incompleta, un sistema immunitario immaturo e un rapporto superficie/volume corporeo più elevato.² In Europa non esistono Linee Guida comuni per la cura della DA e sono numerose le differenze tra i trattamenti consigliati dai vari Paesi. Esiste, inoltre, una lacuna nelle opzioni terapeutiche locali per i bambini affetti da DA da lieve a moderata. Infatti, gli emollienti costituiscono la terapia di mantenimento standard per la DA in qualsiasi stadio, ma in genere non sono sufficientemente efficaci in caso di esacerbazione acuta, mentre i CST e i TIM sono terapie locali efficaci ma mostrano criticità che conducono spesso all'abbandono della terapia; infatti:

- le attuali terapie locali come i CST e i TIM migliorano i sintomi della DA e hanno un effetto antinfiammatorio, ma non agiscono profondamente sull'eziologia della malattia;
- a causa del decorso cronico o cronicorecidivante, può essere necessario un trattamento a lungo termine; pertanto, è importante valutare attentamente gli aspetti di sicurezza ed efficacia di un trattamento prolungato;
- i pazienti e i genitori dei bambini affetti da Dermatite Atopica sono in genere preoccupati degli effetti indesiderati dei CST e questo timore compromette spesso l'aderenza e l'efficacia della terapia;
- l'uso cronico di CST può compromettere la funzione della barriera cutanea;
- vanno considerate le limitazioni all'uso dei CST e dei TIM:
 - i corticosteroidi non devono essere usati nei bambini sotto i 12 mesi senza la supervisione di un dermatologo e devono essere usati solo per breve tempo;
 - nei bambini devono essere considerate le diverse limitazioni relative all'età per le diverse classi di CST;
 - nelle aree "problematiche" come il viso, il collo o le palpebre, i CST devono essere usati con cautela;
 - tacrolimus e pimecrolimus per uso

topico non sono raccomandati nei bambini sotto i 2 anni e per l'eczema atopico lieve, o come trattamento di prima linea;

- entrambi i TIM sono indicati soltanto per il trattamento a breve termine e non prolungato della malattia.

Sono richieste, dunque, nuove soluzioni terapeutiche, adatte al trattamento a lungo termine della DA da lieve a mo-

derata nei bambini di tutte le età, e ben tollerate.

Conclusioni

Il ripristino e il mantenimento della barriera cutanea, in particolare, sembra essere una strategia valida per favorire la riparazione cutanea e ridurre le recidive della DA.

Di particolare interesse l'uso topico di

nuovi preparati su base naturale come la combinazione di ectoina, estratto di corteccia di nocciolo e crema lamellare che, grazie al loro spiccato effetto barriera, possono riuscire a colmare la lacuna esistente tra l'uso degli emollienti e i CST/TIM, agendo simultaneamente sul sollievo dei sintomi principali della DA, sul ripristino della barriera cutanea e sul rafforzamento e mantenimento della sua funzione.

Bibliografia

1. 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.
2. Wollenberg A, Oranje A, Deleuran M et al. ETFAD/EADV Eczema task force 2015 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adult and paediatric patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2016;30:729-47.
3. Werfel T, Heratizadeh A, Aberer W et al. S2k guideline on diagnosis and treatment of atopic dermatitis – short version. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2016;92:105.
4. Garnacho-Saucedo G, Salido-Vallejo R, Moreno-Giménez JC. Atopic dermatitis: update and proposed management algorithm. *Actas Dermosifiliogr.* 2013;104:4-16.
5. Nowicki R, Trzeciak M, Wilkowska A et al. Atopic dermatitis: current treatment guidelines. Statement of the experts of the Dermatological Section, Polish Society of Allergology, and the Allergology Section, Polish Society of Dermatology. *Postepy Dermatol Alergol.* 2015;32:239-49.
6. Eichenfield LF, Tom WL, Chamlin SL et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 1. Diagnosis and assessment of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol.* 2014;70:338-51.
7. Smith AR, Knaysi G, Wilson JM, Wisniewski JA. The skin as a route of allergen exposure: Part I. Immune components and mechanisms. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2017;17:6.
8. Del Rosso JQ, Levin J. The clinical relevance of maintaining the functional integrity of the stratum corneum in both healthy and disease-affected skin. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2011;4:22-42.
9. Del Rosso JQ, Cash K. Topical corticosteroid application and the structural and functional integrity of the epidermal barrier. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2013;6:20-7.
10. Galli E, Neri I, Ricci G et al. Consensus Conference on Clinical Management of pediatric Atopic Dermatitis. *Ital J Pediatr.* 2016;42:26.
11. Aragonés AM, Calatayud AM. Actitud ante el niño afecto de dermatitis atópica. *Protoc Diagn Ter Pediatr.* 2013:25-36.
12. Caceres JR-C, Wittel JB. Dermatitis atópica. Atlas de Alergia e Inmunología Clínica. Vol 2015. Barcelona, Spain: Elsevier Spain; 2007:243-57.
13. Nice. Atopic eczema in children: management of atopic eczema in children from birth up to the age of 12 years. 2007; www.siaip.it/site/api/vue/download/file/572.pdf. Accessed April 20th, 2017.
14. Nardelli A, Morren MA, Goossens A. Contact allergy to fragrances and parabens in an atopic baby. *Contact Dermatitis.* 2009;60:107-9.
15. Macioł D, Kordus K, Śpiewak R. Kosmetyki do cery trądzikowej dostępne w drogeriach: Analiza deklarowanych składników aktywnych oraz substancji potencjalnie niebezpiecznych. *Estetol Med Kosmetol.* 2012:83-8.
16. Wilkowska A, Grubska-Suchanek E, Nowicki R. Evaluation of safety and efficacy of Dermaveel in treatment of atopic dermatitis. *Alergol Polska.* 2015;2:128-33.
17. Harishchandra RK, Wulff S, Lentzen G et al. The effect of compatible solute ectoines on the structural organization of lipid monolayer and bilayer membranes. *Biophys Chem.* 2010;150:37-46.
18. Graf R, Anzali S, Buenger J et al. The multifunctional role of ectoine as a natural cell protectant. *Clin Dermatol.* 2008;26:326-33.
19. Buommino E, Schiraldi C, Baroni A, et al. Ectoine from halophilic microorganisms induces the expression of hsp70 and hsp70B' in human keratinocytes modulating the proinflammatory response. *Cell Stress Chaperones.* 2005;10:197-203.
20. Buenger J, Driller H. Ectoin: An effective natural substance to prevent UVA-induced premature photoaging. *Skin Pharmacol Physiol.* 2004;17:232-7.
21. Valdman-Grinshpoun Y, Ben-Amitai D, Zvulunov A. Barrier-restoring therapies in atopic dermatitis: Current approaches and future perspectives. *Dermatol Res Pract.* 2012;2012.
22. Tunon H, Olavsdotter C, Bohlin L. Evaluation of anti-inflammatory activity of some Swedish medicinal plants. Inhibition of prostaglandin biosynthesis and PAF-induced exocytosis. *J Ethnopharmacol.* 1995;48:61-76.
23. Calderón-Montaña J, Burgos-Morón E, Pérez-Guerrero C, López-Lázaro M. A review on the dietary flavonoid kaempferol. *Mini Rev Med Chem.* 2011;11:298-344.
24. Araújo JR, Gonçalves P, Martel F. Chemopreventive effect of dietary polyphenols in colorectal cancer cell lines. *Nutr Res.* 2011;31:77-87.
25. Wohlrab J, Klapperstück T, Reinhardt HW, Albrecht M. Interaction of epicutaneously applied lipids with stratum corneum depends on the presence of either emulsifiers or hydrogenated phosphatidylcholine. *Skin Pharmacol Physiol.* 2010;23:298-305.
26. Dermaveel: Summary of Product Characteristics.

Per contattare l'Autore **Petra Kittner:**
info@pk-pharmakommunikation.de