

REGIONE
ABRUZZO



ASR ABRUZZO
AGENZIA SANITARIA REGIONALE

PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE PER LA DERMATITE ATOPICA



REGIONE ABRUZZO

Anno 2024



Gruppo Regionale

Prof.ssa Maria Concetta Fagnoli

UOSD Dermatologia Generale ed Oncologica, Università degli Studi dell'Aquila

Prof. Paolo Amerio

UOC Dermatologia, Università degli Studi di Chieti-Pescara

Dott. Giampiero Mazzocchetti

UOSD Dermatologia, Ospedale "Santo Spirito" Pescara

Dott.ssa Patrizia Nespoli

UOS Dermatologia, Ospedale "Mazzini" Teramo

Prof.ssa Lia Ginaldi

Referente regionale Medicina di genere

ASR Abruzzo

Dott.ssa Giorgia Fragassi

Dott.ssa Anita Saponari

Dott. Vito Di Candia

Direttore ASR Abruzzo

Dott. Pierluigi Cosenza

INDICE

| | |
|---|----|
| 1. INTRODUZIONE | 4 |
| 2. EPIDEMIOLOGIA | 5 |
| 3. NODI DELLA RETE PER LA DERMATITE ATOPICA | 5 |
| 4. FASI DEL PERCORSO | 6 |
| 4.1 DIAGNOSI | 7 |
| 4.2 TRATTAMENTO E FOLLOW-UP | 10 |
| 5. MALATTIA DI GENERE | 13 |
| 6. FORMAZIONE | 15 |
| 7. INDICATORI | 15 |
| | |
| ALLEGATO A..... | 16 |

1. INTRODUZIONE

La dermatite atopica (DA) è una malattia infiammatoria cronica ricorrente della cute con una patogenesi complessa che coinvolge suscettibilità genetica, disfunzione immunologica, barriera epidermica e fattori ambientali.

Si presenta clinicamente con prurito e diverse manifestazioni cutanee fra le quali eritema, papule-vescicole, lichenificazione e secchezza cutanea. Può interessare la fascia infantile, adolescenziale o quella dell'adulto. Si associa spesso ad un elevato livello sierico di immunoglobuline E (IgE) ed a una storia personale o familiare di atopica, che delinea un gruppo di disturbi che comprendono l'eczema, l'asma, la rinite e la congiuntivite allergica.

L'origine della DA può essere ricondotta sia a fattori genetici che ambientali. Da un punto di vista immunologico è considerata una reazione di ipersensibilità ritardata da contatto in cui coesistono, soprattutto nelle fasi iniziali, fenomeni di ipersensibilità IgE mediati. Per quanto riguarda la componente genetica distinguiamo due famiglie:

- Geni coinvolti nella struttura e nella regolazione della barriera epidermica;
- Geni coinvolti nella regolazione della risposta immunitaria.

La predisposizione genetica alla malattia è un fattore necessario, ma non sufficiente alla sua manifestazione, per tale motivo il ruolo di vari fattori triggers è fondamentale per la comparsa della dermatite atopica. Tra i fattori ambientali più spesso coinvolti vi sono i prodotti che vengono applicati direttamente sulla cute, ed è per questo che i pazienti affetti da DA devono prestare particolarmente attenzione ai saponi e ai detersivi che utilizzano. Discorso analogo riguarda l'esposizione ad allergeni alimentari, ad aeroallergeni (polveri e pollini) e allergeni di origine animale (peli). Il microbioma cutaneo consiste nella totalità del patrimonio genetico posseduto dai microrganismi ospiti che colonizzano la nostra cute. Questo microbioma può essere considerato un vero e proprio secondo genoma che, quando è caratterizzato da un corretto rapporto tra le varie specie di microrganismi contribuisce alla corretta omeostasi dell'individuo. Nel soggetto affetto da DA questo rapporto risulta essere costantemente alterato e caratterizzato da iperproliferazione di germi potenzialmente dannosi, come ad esempio lo *Staphylococcus aureus*.

Nella DA a causa della non corretta funzione della barriera epidermica vari antigeni riescono a penetrare per via transepidermica o attraverso la mucosa intestinale e respiratoria.

La DA, specie in età infantile, può comportare complicazioni batteriche, soprattutto da stafilococco, favorite dal grattamento, che si osservano nelle zone escoriate sotto forma di una impetiginizzazione con crosta mieliceriche e che si riconoscono anche per una intensa reazione eritematoedematosa perilesionale.

Grazie all'utilizzo di una scala validata clinicamente (SCORAD) si può avere una classificazione di dermatite atopica in Lieve, Moderata e Grave, che tiene conto di 3 elementi:

- 1) Estensione della superficie cutanea colpita;
- 2) Intensità della manifestazione cutanea;
- 3) Intensità dell'impatto sul paziente (in termini di prurito e/o disturbi del sonno).

Obiettivo del presente documento è quello di costruire un percorso per la presa in carico globale del paziente affetto da DA, al fine di ottimizzare l'assistenza dermatologica ed un corretto uso delle risorse attraverso la realizzazione di una rete assistenziale integrata che individua, nella cooperazione e collaborazione dello specialista dermatologo, del MMG e del PLS, un convergente processo diagnostico-terapeutico, rendendo possibile l'accesso a strutture di ricovero e cura adeguate alle necessità del malato.

La costruzione di un processo tecnico-gestionale consente di definire meglio i ruoli e gli ambiti di intervento, garantisce chiarezza delle informazioni all'utente; aiuta a migliorare la costanza, la riproducibilità e l'uniformità delle prestazioni erogate.

In tal senso il PDTA rappresenta la contestualizzazione di linee guida su una specifica patologia e come tale esso rappresenta uno strumento che permette alla struttura sanitaria di delineare il miglior percorso praticabile per il paziente.

Il presente documento si applica in tutte le unità operative coinvolte nella diagnosi, terapia ed assistenza dei pazienti con DA in età pediatrica ed adulta.

2. EPIDEMIOLOGIA

La DA è una malattia molto comune nei paesi occidentali, dove interessa circa il 10-25% dei bambini e il 5-8% degli adulti con una prevalenza in continuo aumento. Esordisce spesso in età pediatrica: circa il 45% di tutti i casi entro i primi 6 mesi di vita, il 60% durante il primo anno e l'85% prima dei 5 anni di età. Una elevata percentuale di casi pediatrici mostra una remissione della malattia dopo l'adolescenza, mentre circa un 10% mostra persistenza in età adulta. Spesso i pazienti con DA sono affetti anche da altre comorbidità con lo stesso spettro di patogenesi: rinite, congiuntivite ed asma.

Le comorbidità atopiche possono arrivare ad interessare il 30% dei pazienti con DA. Nel 50-70% dei casi esiste una storia familiare di atopia: il rischio di sviluppare una malattia atopica è molto più alto se sono atopici entrambi i genitori. Circa il 10% dei pazienti affetti da DA necessitano di una terapia sistemica.

3. NODI DELLA RETE PER LA DERMATITE ATOPICA

La definizione della Rete per la DA tiene conto delle fasi assistenziali:

- Fase 1: formulazione del sospetto clinico e selezione dei soggetti da inviare alle strutture ambulatoriali per conferma diagnostica e trattamento;
- Fase 2: definizione del trattamento;
- Fase 3: follow-up.

L'articolazione di una rete assistenziale che tenga conto di queste fasi deve necessariamente prevedere l'integrazione tra i servizi ospedalieri e quelli territoriali, con lo scopo di rendere più specifica la missione assistenziale affidata agli ospedali, a vantaggio di una gestione ambulatoriale e territoriale della patologia.

La rete regionale basata sull'integrazione ospedale-territorio consente di ottimizzare la tempistica delle prestazioni e l'impiego del personale, migliorare la qualità dell'assistenza e ridurre le complicanze, con evidente riduzione a medio termine dei costi dell'assistenza sanitaria.

Tenuto conto dell'intervenuto Decreto 23 maggio 2022, n. 77 con il quale viene promosso un modello organizzativo di assistenza sanitaria territoriale che mira a potenziare e riorientare il SSN per migliorarne l'efficacia nel rispondere ai bisogni di cura della persona e tenuto conto che le reti per la DA non sono state formalizzate e riconosciute con provvedimenti specifici che definiscano nodi, processi e attività, la Regione Abruzzo programma una Rete per la DA articolata secondo i seguenti nodi:

- a. **Ambulatorio di DA di I livello a valenza territoriale**
- b. **Ambulatorio di DA di II livello a valenza ospedaliera**

L'organizzazione regionale, pertanto, deve prevedere l'attivazione di Ambulatori di DA sia territoriali che ospedalieri. Entrambi gli Ambulatori devono essere in grado di garantire la conferma diagnostica, il trattamento e il successivo follow-up. Le differenze tra gli Ambulatori di I e II livello sono legate ai destinatari degli ambulatori e quindi al grado di complessità sia diagnostica che terapeutica.

Nell'Ambulatorio di DA di I livello a valenza territoriale deve essere presente la figura professionale del dermatologo e un infermiere dedicato. Le attività che vengono condotte nell'Ambulatorio di DA di I livello sono:

- Anamnesi clinica;
- Inquadramento diagnostico;
- Presa in carico delle forme di DA lieve;
- Prescrizione del piano terapeutico;
- Follow-up.

Nell'Ambulatorio di DA di II livello a valenza ospedaliera deve essere presente la figura professionale del dermatologo, di un infermiere dedicato, con la possibilità di richiedere consulenza di un pediatra per i pazienti in età infantile che presentino manifestazioni extracutanee di atopia, di un pneumologo/allergologo per pazienti adulti con DA e con manifestazioni respiratorie di atopia e di uno psicologo per i pazienti adulti e pediatrici che presentino alterazioni della salute mentale correlate alla DA. Le attività che vengono condotte nell'Ambulatorio di DA di II livello sono:

- Anamnesi clinica;
- Inquadramento diagnostico coadiuvato da indagini strumentale;
- Presa in carico delle forme di DA moderata-grave, forme con manifestazioni in zone "speciali": mani, viso, genitali, cuoio capelluto, forme con resistenza ai trattamenti topici
- Prescrizione del piano terapeutico e somministrazione di farmaci che richiedono infusione in ambiente ospedaliero;
- Follow-up.

Si programma l'individuazione nella Regione Abruzzo di:

- Ambulatori di DA di I livello presso distretti, almeno 1 per ogni ASL;
- Ambulatori di DA di II livello presso Presidi Ospedalieri, almeno 1 per ogni ASL.

Si rende di conseguenza necessario un riconoscimento formale degli Ambulatori di DA di I e II livello da parte di ogni ASL, attraverso atto deliberativo aziendale, da effettuarsi entro 90 giorni dall'avvenuto recepimento da parte della ASL del PDTA regionale.

4. FASI DEL PERCORSO

Il percorso diagnostico inizia dal medico di medicina generale (MMG) o dal pediatra di libera scelta (PLS) o altro specialista (allergologo, dermatologo privato) che, nel sospetto di DA, inviano il paziente allo specialista dermatologo per il corretto inquadramento diagnostico.

Si fornisce una check-list per facilitare il MMG o il PLS nell'identificazione dei potenziali pazienti. La diagnosi di DA è probabile con 3 su 5 risposte positive.



CHECK-LIST DOMANDE:

- 1) Il paziente ha mai ricevuto una **diagnosi di Dermatite Atopica (DA)** e/o ha una **storia personale di comorbidità atopiche** (asma, rinite, congiuntivite)?
- 2) Il paziente soffre di **episodi di arrossamento cutaneo** con la presenza di **macchie rosse**?
- 3) Il paziente soffre di **episodi ricorrenti di desquamazione cutanea**, che persistono da mesi/anni?
- 4) Le lesioni sono accompagnate da **prurito più o meno intenso**?
- 5) Il paziente presenta una **storia familiare di dermatite atopica** e/o di **comorbidità atopiche** (asma, rinite, congiuntivite)?

RISPOSTE

SI NO

SI NO

SI NO

SI NO

SI NO

L'accesso all'Ambulatorio di DA di I livello avviene tramite prescrizione su ricettario SSR da parte del MMG/PLS/specialista di "Prima visita presso Ambulatorio di Dermatite Atopica" con classe di priorità D, secondo quanto previsto nell'Allegato A e successiva prenotazione tramite CUP di I livello.

L'accesso all'Ambulatorio di DA di II livello può avvenire tramite:

- Invio e prescrizione SSR da parte del MMG/PLS/specialista di "Prima visita presso Ambulatorio di Dermatite Atopica" con classe di priorità D, secondo quanto previsto nell'Allegato A e successiva prenotazione tramite CUP di I livello;
- Invio e prescrizione SSR da parte del Dermatologo dell'Ambulatorio di DA di I livello con prenotazione al CUP di II livello o tramite agenda interna.

La prescrizione su ricettario SSR di "Visita di controllo presso Ambulatorio di Dermatite Atopica" sia di I che di II livello è competenza del dermatologo dell'Ambulatorio con prenotazione tramite CUP di II livello o tramite agenda interna.

4.1 DIAGNOSI

Nella maggioranza dei casi la diagnosi di DA è clinica, basata sull'anamnesi, sulla morfologia e sulla distribuzione delle lesioni cutanee e sui segni e sintomi clinici associati. L'anamnesi e l'esame obiettivo completo tiene conto di diversi criteri di valutazione:

- Morfologici: eczema (acuto/cronico); xerosi; lichenificazione; noduli e papule con escoriazioni; segni facciali (cheillite, plica infraorbitaria di Dennie-Morgan, pigmentazione periorbitaria, segno di Hertoghe);
- Localizzazioni: mani; viso/collo; pieghe; tronco; capezzoli; simmetrica/diffusa;
- Storia clinica: familiarità positiva; storia o episodi precedenti di DA; storia di rinocongiuntivite o asma;
- Diagnosi differenziali principali: dermatite da contatto; linfoma cutaneo a cellule T; scabbia; reazioni avverse a farmaci; psoriasi; tinea; pitiriasi rosa; dermatite seborroica.

A causa dell'elevata variabilità della presentazione clinica, correlata all'età, all'etnia ed alla gravità, la diagnosi può essere difficile, soprattutto nei neonati e negli anziani. Inoltre, nei pazienti con pelle scura, i segni clinici della DA differiscono da quelli osservati nei pazienti con pelle chiara.

La localizzazione nella DA cambia in funzione dell'età del paziente e dell'attività di malattia. Vi sono tre distinte fasi cliniche di DA che possono sovrapporsi o essere separate da periodi di remissione.

Prima fase infantile (fino ai 2 anni di età): durante la prima infanzia la DA è di solito più acuta e inizia alle guance, al capillizio e alla superficie estensoria degli arti inferiori, anche se altre aree possono essere interessate. L'area del pannolino è di solito risparmiata. Le lesioni sono simmetriche, mal definite, desquamanti, eritematose ed essudanti con croste. Vi può essere linfadenopatia. Il prurito può interferire con il sonno.

Seconda fase infantile (dai 2 anni fino alla pubertà): nella seconda infanzia si osserva la DA come forma cronica con lichenificazione e localizzazione preferenziale alle pieghe flessurali degli arti. Può apparire anche al collo, alle flessure dei polsi e delle caviglie. Le unghie possono apparire più lucide e arrotondate per il reiterato grattamento.

Terza fase dell'adulto (dalla pubertà in poi): nella fase dell'adulto la DA si accentua al volto, al collo e alla parte alta del tronco con desquamazione e lichenificazione. Anche le aree corporee non coinvolte dalla dermatite appaiono secche e desquamanti.

Nei pazienti affetti da DA, il grattamento e lo sfregamento possono favorire le infezioni batteriche (*S. Aureus*), virali (herpes simplex, mollusco contagioso, verruche) e micotiche.

Secondo la European Task Force on Atopic Dermatitis della European Academy of Dermatology and Venereology, la capacità diagnostica di un clinico esperto è superiore a tutti i criteri diagnostici disponibili. Tuttavia, l'uso di parametri standardizzati è fondamentale per la ricerca epidemiologica, per gli studi clinici e quando un paziente non mostra il fenotipo tipico della malattia. Per supportare la diagnosi, nel tempo sono state proposte diverse serie di criteri diagnostici, la maggior parte dei quali si basa sui segni cutanei dell'atopia; ma i criteri originali di Hanifin e Rajka, pubblicati nel 1980 con la suddivisione in criteri maggiori e minori, rimangono i più utilizzati a livello mondiale. Secondo i Criteri di Hanifin e Rajka, per la diagnosi di DA è necessaria la presenza di almeno 3 criteri maggiori e 3 criteri minori. La tabella di seguito riporta i criteri suddivisi in maggiori e minori.

Tabella 1. Criteri di Hanifin e Rajka.

| |
|---|
| CRITERI MAGGIORI |
| Prurito |
| Morfologia e distribuzione tipiche compatibilmente con l'età (coinvolgimento facciale ed estensorio degli arti nei primi due anni di vita e successivamente delle pieghe degli arti superiori e inferiori; lichenificazione flessurale nei bambini più grandi e negli adulti) |
| Dermatite cronica o cronicamente recidivante |
| Storia personale o familiare di atopia (asma, rinite allergica, dermatite atopica) |
| CRITERI MINORI |
| Xerosi |
| Ittiosi/ iperlinearità palmare, cheratosi pilare |
| Reazione immediata (tipo I) al test cutaneo |
| IgE sieriche elevate |
| Età di insorgenza precoce |

| |
|--|
| Tendenza alle infezioni cutanee (soprattutto da Staphylococcus aureus e herpes simplex virus) e immunità cellulo-mediata compromessa |
| Tendenza alla dermatite aspecifica di mani e piedi |
| Eczema del capezzolo |
| Cheilite |
| Congiuntivite ricorrente |
| Piega infraorbitale di Dennie-Morgan |
| Cheratocono |
| Cataratta subsolare anteriore |
| Pigmentazione orbitale |
| Pallore del viso, eritema del viso |
| Pitiriasi alba |
| Pieghe anteriori del collo |
| Prurito durante la sudorazione |
| Intolleranza alla lana e ai solventi lipidici |
| Accentuazione perifollicolare |
| Intolleranza alimentare |
| Decorso influenzato da fattori ambientali ed emotivi |
| Dermografismo bianco, scottature solari ritardate |

Lo specialista durante la visita, a seguito della raccolta dei dati anamnestici e clinici può, ove necessario, procedere all'esecuzione di test utili ai fini dell'inquadramento diagnostico, quali:

- Test epicutanei (patch test) per valutare un'eventuale allergia da contatto che può associarsi alla DA;
- Dosaggio IgE totali (PRIST) e/o specifiche (mediante skin prick tests o RAST) verso allergeni inalanti o alimentari;
- Tamponi cutanei per batteri e miceti qualora il paziente presenti segni di sovrainfezione;
- Biopsia cutanea in casi dubbi per dirimere la diagnosi rispetto alle diagnosi differenziali.

Ai fini della valutazione della gravità della malattia possono essere utilizzati i seguenti Score:

EASI (Eczema Area Severity Index): valuta i segni chiave dell'eczema sulle quattro divisioni anatomiche naturali del corpo quali testa e il collo, il tronco e le estremità superiori e inferiori. Registra i principali segni acuti e cronici dell'infiammazione (eritema, indurimento/papulazione, escoriazione e lichenificazione). E' una scala adattabile ai bambini. Range: 0 (assenza di malattia) - 72 (gravità massima). A fini della valutazione dell'efficacia della terapia si definisce EASI75 ed EASI 90 un miglioramento rispettivamente del 75% e del 90% rispetto all' EASI iniziale;

NRS prurito: livello soggettivo massimo di prurito (scala 0-10);

NRS sonno: livello soggettivo massimo di alterazione del sonno (scala 0-10);

DLQI (Dermatology Life Quality Index): test autosomministrato dal paziente per la valutazione della qualità della vita. Range: 0 (nessun impatto sulla qualità della vita) - 30 (massimo impatto sulla qualità della vita).

4.2 TRATTAMENTO E FOLLOW-UP

A seconda della gravità della malattia possono essere proposti diverse tipologie di trattamento. Generalmente le forme lievi richiedono terapia unicamente topica per la quale non sono richiesti esami ematochimici. Le forme moderate e gravi richiedono trattamento sistemico tradizionale e sono necessari test di laboratorio per valutare l'eleggibilità del paziente al trattamento. Le forme moderate e gravi resistenti ai trattamenti sistemici tradizionali o con controindicazione agli stessi, ove sia prevista una prescrizione con farmaci a dispensazione ospedaliera necessitano di esami ematochimici ed in alcuni casi strumentali, diversi in funzione della classe di farmaco scelta, per valutare l'eleggibilità al trattamento.

Terapia di base

La terapia di base della DA consiste nell'educazione del paziente, nel ripristino della funzione di barriera epidermica e nella prevenzione delle recidive. Nella DA vi è un'alterata funzione della barriera dello strato corneo, responsabile della perdita eccessiva di acqua, che rende la xerosi cutanea una delle caratteristiche principali della malattia. Per tale motivo l'applicazione di creme emollienti ed idratanti è alla base di qualsiasi trattamento, rivestendo un ruolo di fondamentale importanza nella gestione della malattia. Inoltre, è importante allontanare gli agenti irritanti (fumo di tabacco, detergenti troppo aggressivi o abbigliamento con fibre di lana), e gli allergeni clinicamente rilevanti (pollini, acari della polvere e forfore animali), i quali potrebbero esacerbare il quadro clinico.

Terapie topiche

Le terapie topiche attualmente disponibili comprendono i glucocorticoidi e gli inibitori della calcineurina:

I glucocorticoidi topici riducono l'infiammazione ed il prurito. Per evitarne i più comuni effetti avversi come l'atrofia cutanea, le teleangectasie, le striae distensae e l'ipertricosi, è consigliabile utilizzarli per brevi periodi solo durante le fasi di riacutizzazione, evitando di applicarli su aree cutanee sensibili quali volto o pieghe.

Gli inibitori della calcineurina sono tacrolimus e pimecrolimus, indicati anche per le zone cutanee sensibili. Il tacrolimus allo 0,03% è approvato per bambini tra i 2 e 16 anni di età; dopo i 16 anni e negli adulti viene utilizzato a concentrazioni dello 0,1%. L'utilizzo del pimecrolimus è stato recentemente approvato anche a partire dai 3 mesi di età (GU n.218 del 18/09/2023). È consigliabile utilizzare gli inibitori della calcineurina dopo la fase acuta, una volta risolta con i corticosteroidi topici. La terapia proattiva con tacrolimus o pimecrolimus (applicato 2 volte a settimana per 12 mesi) risulta efficace anche come terapia di mantenimento, riducendo la frequenza delle riacutizzazioni.

Fototerapia

La fototerapia (UVB a banda stretta, UVA1) può essere presa in considerazione come alternativa nei pazienti con DA resistente ai trattamenti topici, in particolare per le forme subacute e croniche. I protocolli di fototerapia prevedono solitamente 3 sedute settimanali, con dosaggio scelto sulla base del fototipo cutaneo. Gli effetti collaterali acuti sono correlati alla sensibilità alle radiazioni UV del soggetto, mentre i più rilevanti eventi avversi (foto-invecchiamento, cheratosi attiniche, e tumori cutanei) si associano a trattamenti cronici. La fototerapia è sconsigliata in pazienti che fanno uso di immunosoppressori sistemici, per via dell'aumentato rischio di co-carcinogenesi (Davis DMR et al, 2024).

Terapia sistemica

La terapia sistemica della dermatite atopica è indicata qualora le manifestazioni cliniche della malattia non possano essere sufficientemente controllate con trattamenti topici e/o fototerapia. Nella scelta del trattamento sistemico è necessario considerare eventuali comorbidità atopiche e non atopiche associate, così come l'età e la gravidanza o l'intenzione di un concepimento, condividendo le decisioni terapeutiche con i pazienti. I farmaci sistemici tradizionali sono:

- **Ciclosporina A:** indicata in pazienti con DA cronica e grave, per una durata massima di 2 anni di trattamento. Un eventuale ulteriore ciclo si può prendere in considerazione, ma non dovrebbe essere iniziato prima di almeno 3-6 mesi dalla fine del primo ciclo. È indicata in pazienti di età pari o superiore a 16 anni al dosaggio di 2,5-5 mg/kg/die in due dosi quotidiane. È consigliabile iniziare con il dosaggio più alto al fine di raggiungere una risposta più rapida e, una volta raggiunto il miglioramento clinico, ridurre la dose per il mantenimento della risposta.

Prima dell'inizio della terapia è necessario indagare la funzionalità renale ed effettuare uno screening per le infezioni croniche (HBV, HCV, HIV) ed ipertensione. Nel follow-up si raccomandano stretto monitoraggio dei valori pressori, controllo dell'emocromo e della funzionalità epatica e renale ad un mese dall'inizio della terapia e successivamente ogni tre mesi.

- **Glucocorticoidi orali:** indicati per la terapia a breve termine in caso di riacutizzazioni, al dosaggio di 0,5-1 mg/kg/die, ridotto gradualmente appena possibile. L'uso a lungo termine è fortemente sconsigliato per i numerosi effetti collaterali come diabete, ipertensione, ulcera peptica, osteoporosi e aumentata suscettibilità alle infezioni. Non inducono la remissione a lungo termine e bisogna inoltre considerare il rischio di un peggioramento del quadro clinico dopo la sospensione.
- **Metotrexate:** è un farmaco spesso utilizzato come alternativa terapeutica, sebbene in "off-label", sia negli adulti che nei bambini, in modalità di somministrazione orale o sottocutanea. Si raccomanda di iniziare il trattamento al dosaggio di 5-15 mg/settimana fino ad un massimo di 25 mg/settimana negli adulti (nei bambini 0,3-0,4 mg/kg/settimana), con concomitante assunzione di acido folico per ridurre gli effetti indesiderati. La sua azione si manifesta dopo diverse settimane di trattamento. E' generalmente ben tollerato e considerato sicuro per trattamenti a lungo termine. Effetti collaterali comuni sono nausea, astenia e innalzamento degli enzimi epatici, più raramente pancitopenia e fibrosi polmonare idiopatica. Il Metotrexato influisce inoltre sulla fertilità ed è teratogeno.

Prima della somministrazione sono indicati lo screening per le infezioni croniche (HBV, HCV, HIV, TBC), il controllo dell'emocromo, della funzionalità renale ed epatica, ed il test di gravidanza nelle donne in età fertile. Nel monitoraggio si ripetono gli esami ogni 4 settimane per i primi 3 mesi o dopo eventuale aumento della dose, successivamente ogni 8-12 settimane.

Farmaci biologici

Dupilumab: anticorpo monoclonale diretto contro il recettore dell'IL-4 che inibisce l'attività delle interleuchine 4 e 13. E' stato il primo farmaco biologico approvato nel trattamento della DA moderata-grave, e viene somministrato per via sottocutanea. Le indicazioni rimborsate dal SSN sono DA grave in pazienti adulti per i quali il trattamento con ciclosporina risulta essere controindicato, inefficace o non tollerato; DA grave in bambini e adolescenti, con età compresa tra i 6 e i 17 anni, eleggibili a terapia sistemica, che presentano un punteggio EASI > 24, oppure una delle seguenti caratteristiche: localizzazioni in zone visibili/sensibili, NRS prurito >7, DLQI >10. Si è dimostrato efficace nella riduzione del prurito e nel miglioramento delle manifestazioni cutanee entro le prime 16 settimane di terapia. Negli adulti è raccomandata una prima dose di carico di 600 mg, seguita da dosi di mantenimento di 300 mg a settimane alterne. Per i bambini vengono

utilizzati regimi posologici stabiliti in relazione all'età e al peso: 300 mg al primo e al quindicesimo giorno, seguiti da 300 mg ogni 4 settimane per l'età compresa tra i 6 e gli 11 anni; 400 mg seguiti da 200 mg ogni 2 settimane per l'età compresa tra i 12 e i 17 anni; quando il peso è ≥ 60 kg è indicato lo stesso dosaggio raccomandato per gli adulti.

È generalmente ben tollerato e non sono necessari esami di laboratorio o strumentali per il monitoraggio della terapia. Il più comune effetto collaterale è la congiuntivite, nella maggior parte dei casi da lieve a moderata, per la quale è spesso sufficiente il trattamento topico con colliri antinfiammatori. I pazienti con dermatite atopica e comorbidità come asma, rinocongiuntivite allergica con poliposi nasale o esofagite eosinofila, possono giovare del trattamento con Dupilumab anche per queste malattie.

Tralokinumab: anticorpo monoclonale diretto contro l'IL-13, indicato in pazienti adulti con DA moderata-grave, al dosaggio iniziale di 600 mg sottocute e successivamente 300 mg ogni 2 settimane. Dopo 16 settimane di trattamento, se è stata raggiunta un'adeguata risposta terapeutica, si può prendere in considerazione la somministrazione di 300 mg ogni quattro settimane. È rimborsato in combinazione con i corticosteroidi topici per il trattamento di pazienti adulti con DA moderata-grave, candidati alla terapia sistemica e per i quali il trattamento con ciclosporina risulta essere controindicato, inefficace o non tollerato.

Per il monitoraggio della terapia non sono necessari esami di laboratorio o strumentali. Come il dupilumab, non determina importanti effetti collaterali, ad eccezione della congiuntivite, solitamente autolimitante e gestibile con colliri anti-infiammatori.

JAK inibitori orali

Piccole molecole la cui efficacia terapeutica è legata alla capacità di bloccare la via di segnalazione JAK-STAT attivata da numerose citochine pro-infiammatorie. In particolare, Abrocitinib e Upadacitinib hanno selettività anti JAK-1 e Baricitinib anti JAK1-2. Le indicazioni autorizzate per Abrocitinib e Baricitinib sono: il trattamento della DA moderata-grave in adulti candidati alla terapia sistemica, mentre per Upadacitinib il trattamento della DA moderata grave negli adulti e negli adolescenti di età pari o superiore a 12 anni eleggibili alla terapia sistemica.

Abrocitinib (50 mg e 100 mg), baricitinib (2mg e 4 mg) e upadacitinib (15mg e 30mg) sono rimborsati dal SSN per il trattamento della DA moderata-grave in pazienti adulti candidati alla terapia sistemica: se in assenza di fattori di rischio (età pari o superiore a 65 anni, eventi cardiovascolari maggiori, neoplasie, fumo attuale o pregresso di lunga data, ed episodi di trombosi) in caso di fallimento del trattamento con ciclosporina; se in presenza dei fattori di rischio sopra-indicati, unicamente al fallimento di tutte le opzioni terapeutiche rimborsate nell'indicazione (ciclosporina e anti-interleuchine) ritenute clinicamente opportune/possibili dal medico prescrittore. In particolare, baricitinib è rimborsato solo in combinazione con i corticosteroidi topici.

I JAK-inibitori hanno dimostrato elevata efficacia e rapida insorgenza d'azione, con miglioramenti significativi del prurito entro le prime 2 settimane e delle manifestazioni cutanee a partire dalla seconda/quarta settimana di trattamento.

Prima di iniziare la terapia devono essere effettuati i seguenti esami di laboratorio e strumentali: emocromo, profilo lipidico, funzionalità renale ed epatica, screening infettivologico per HIV, HBV, HCV e tubercolosi e radiografia del torace. Per il monitoraggio si raccomandano emocromo completo, profilo renale, epatico e lipidico a 4 settimane e successivamente ogni 3 mesi.

Gli eventi avversi più comunemente riscontrati sono infezioni delle alte vie respiratorie, acne, nausea, cefalea, e transitoria riduzione della conta piastrinica. È stato inoltre evidenziato un rischio aumentato di riattivazione di infezione da Herpes Zoster Virus, pertanto se ne raccomanda la vaccinazione nei pazienti più anziani.

L'efficacia del trattamento viene valutata con score clinici come EASI, NRS prurito e sonno, DLQI (Vedi paragrafo diagnosi) a cui si può aggiungere l'ADCT (Atopic Dermatitis Control Tool), un questionario autosomministrato dal paziente per la valutazione del controllo di malattia. Range 0 (malattia totalmente sotto controllo) - 24 (malattia non controllata).

Il paziente necessita di controlli nel tempo per la valutazione dell'efficacia e della sicurezza del farmaco topico o sistemico prescritto, dell'appropriatezza del percorso terapeutico e per eventuale rinnovo del piano terapeutico per i farmaci sottoposti a registro obbligatorio.

5. MALATTIA DI GENERE

La DA può necessitare di un approccio diverso sia clinico che terapeutico negli uomini e nelle donne nelle varie fasce di età, e tale differenza di genere richiede una gestione personalizzata per garantire l'appropriatezza diagnostico-terapeutica e l'equità delle cure. Nelle pazienti di sesso femminile, modificazioni ormonali (legate a fattori fisiologici come il menarca, la ciclicità mestruale e la gravidanza), o fattori socio-economici e comportamentali legati al genere, possono influire sulle manifestazioni cliniche di malattia e sulla risposta alla terapia.

Nell'infanzia è più comunemente segnalata una prevalenza maschile della malattia, mentre a partire dall'adolescenza è riportata una maggiore prevalenza nel genere femminile. Inoltre, i maschi con DA hanno più spesso comorbidità atopiche mentre le femmine presentano più spesso la forma intrinseca di DA.

La DA nel sesso femminile spesso si riacutizza immediatamente prima del ciclo mestruale e durante la gravidanza per l'effetto degli ormoni sessuali sulla risposta immunitaria e sulla barriera di permeabilità cutanea. L'esposizione a più elevati livelli di estrogeni e progesterone favorisce l'attività delle citochine del pattern Th2 che hanno un ruolo chiave nella patogenesi della DA; inoltre, gli estrogeni inducono i mastociti a rilasciare istamina, che agisce da pruritogeno. Il duplice effetto di estrogeni e progesterone spiega quindi il peggioramento premenstruale dei sintomi e l'esacerbazione o l'insorgenza ex novo della malattia in corso di gravidanza.

Il genere dei pazienti influenza anche il modo in cui i sintomi della malattia vengono percepiti, valutati e gestiti. È stato infatti evidenziato un maggiore impatto della malattia sulla qualità di vita nel sesso femminile (soprattutto in riferimento a lesioni localizzate in aree visibili). Inoltre, le donne riferiscono la presenza di lesioni in un numero superiore di regioni anatomiche rispetto agli uomini, probabilmente per una maggiore attenzione alla propria pelle. Nonostante il maggior impatto sulla qualità di vita nelle donne, in uno studio italiano multicentrico è stato recentemente evidenziato come le pazienti adulte con DA fossero sotto-trattate rispetto alla controparte maschile.

Tra le patologie dermatologiche, la DA è la malattia più comune in gravidanza, con un peggioramento tipicamente osservato negli ultimi due trimestri. Si ritiene che il meccanismo alla base di tale peggioramento consegua non solo allo sbilanciamento citochinico indotto dalla gravidanza verso una risposta immunitaria Th2, ma anche allo stress psicologico e fisico che accompagna lo stato gestazionale. Sebbene la gravidanza possa provocare riacutizzazioni o l'esordio delle manifestazioni cliniche, è stata evidenziata una riduzione nell'uso di terapie (sia topiche che sistemiche) nelle gestanti, che potrebbe riflettere un'esitazione delle pazienti e dei medici a trattare la malattia a causa del timore di esiti avversi sul feto. Tuttavia, è stato dimostrato che la DA non trattata in gravidanza può avere conseguenze sia sulla madre che sul bambino: l'impatto negativo sulla qualità di vita della donna aumenta il rischio di depressione post-partum, così come lo stress materno è considerato un fattore di rischio per lo sviluppo di DA nel bambino. La compromissione della barriera cutanea può causare infezioni anche gravi, con aumento del rischio di setticemia neonatale da *Stafilococco Aureus*. Inoltre, è stata osservata un'associazione tra l'esposizione materna agli antibiotici durante la gravidanza e il rischio di dermatite atopica nella prole, evidenziando la necessità di un trattamento

efficace e sicuro della malattia durante la gravidanza al fine di ridurre il rischio di infezioni, che potrebbero richiedere l'uso di antibiotici.

Trattamento della dermatite atopica in gravidanza

Il trattamento di base nella gestione della DA è l'applicazione quotidiana di emollienti. Il primo passo nel trattamento farmacologico è l'uso di corticosteroidi topici, considerati sicuri durante gravidanza ed allattamento, con l'eccezione del fluticasone propionato, che può essere più facilmente assorbito dal feto. Per quanto riguarda gli inibitori topici della calcineurina, il tacrolimus è considerato una scelta terapeutica sicura, mentre il pimecrolimus non è raccomandato a causa della mancanza di dati in gravidanza.

Come trattamento di seconda linea si raccomanda l'uso della fototerapia (UVB a banda stretta e UVA1), con la necessità di adottare alcune precauzioni nelle donne in gravidanza quali l'integrazione con acido folico e l'accurata protezione del viso durante il trattamento per via dell'aumentato rischio di comparsa e/o peggioramento del melasma.

Se il trattamento con farmaci topici e/o fototerapia non determina un controllo della malattia, si può prendere in considerazione la terapia sistemica:

- la ciclosporina è la terapia di prima linea, sia in gravidanza che durante l'allattamento, con stretto monitoraggio della pressione arteriosa per l'aumentato rischio di parto pretermine, basso peso alla nascita e pre-eclampsia;
- i corticosteroidi sistemici (preferibilmente prednisolone, prednisone e metilprednisolone per via della loro maggiore metabolizzazione) possono essere utilizzati come terapia di salvataggio a breve termine, al più basso dosaggio efficace. Il trattamento a lungo termine potrebbe aumentare il rischio di diabete gestazionale, pielonefrite, pre-eclampsia, parto pretermine, basso peso alla nascita e tromboembolia venosa materna. Il loro utilizzo durante l'allattamento è considerato sicuro;
- il metotrexate è controindicato in gravidanza a causa dell'aumentato rischio di aborti spontanei e difetti congeniti quali microcefalia, anomalie cardiache, anomalie craniofacciali, difetti degli arti e vertebrali, atresia della valvola polmonare, anomalie genitali e ritardo della crescita. Inoltre, è raccomandato un periodo di wash-out di 3-6 mesi nelle donne e negli uomini prima del concepimento. In caso di gravidanza inaspettata in corso di trattamento, è necessaria l'immediata interruzione del farmaco e si raccomanda un attento monitoraggio del feto. Sebbene il metotrexate venga escreto nel latte materno in basse concentrazioni, il suo utilizzo è controindicato durante l'allattamento per il possibile rischio di immunosoppressione e depressione midollare nel neonato;

Nonostante i case report ad oggi pubblicati e le considerazioni teoriche non facciano pensare alla teratogenicità del dupilumab, attualmente non ci sono dati sufficienti né esperienza per raccomandare l'uso di questo farmaco in fase preconcezionale, durante la gravidanza e l'allattamento. Risposte più definitive arriveranno probabilmente da uno studio osservazionale ancora in corso per la valutazione degli esiti di gravidanze pianificate o inattese in pazienti trattate con dupilumab (*NCT04173442*; *Regeneron Pharmaceuticals e Sanofi*).

I JAK inibitori non sono stati sufficientemente studiati in gravidanza e durante l'allattamento. Tuttavia, a causa delle loro piccole dimensioni, è probabile che attraversino la barriera placentare e vengano escreti nel latte materno; pertanto, il loro utilizzo non è raccomandato, e nelle pazienti trattate si consiglia un periodo di wash-out di 4 settimane prima di pianificare una gravidanza.

6. FORMAZIONE

La gestione della DA prevede un approccio multidisciplinare e necessita di una chiara definizione di obiettivi, ruoli ed ambiti di intervento. È di fondamentale importanza garantire chiarezza delle informazioni ai pazienti ed agli operatori sanitari, favorire lo scambio e il confronto tra medici e/o centri specializzati e sensibilizzare l'opinione pubblica e le istituzioni.

In considerazione dei rapidi progressi nel campo della terapia della DA con l'immissione sul mercato di nuovi farmaci, efficaci ed in grado migliorare notevolmente la qualità di vita dei pazienti, è essenziale favorire la formazione continua del personale sanitario coinvolto mediante l'organizzazione e la promozione di hospital meetings, corsi di aggiornamento, e preceptorships, al fine di garantire l'appropriatezza diagnostico-terapeutica anche in ambito multidisciplinare, la corretta presa in carico del paziente, l'efficacia e la riproducibilità delle prestazioni erogate e la creazione di una rete tra territorio e centri di riferimento ospedalieri.

Gli operatori sanitari devono, inoltre, informare ed educare i pazienti e le loro famiglie (o caregivers) alla prevenzione ed alla gestione della DA, considerando la complessità della malattia, i numerosi fattori precipitanti e la sua cronicità. In particolare, per aumentare la consapevolezza e la partecipazione dei pazienti e delle loro famiglie al processo di cura, vengono forniti opuscoli informativi con indicazioni dettagliate circa l'allontanamento dei fattori irritanti e/o allergizzanti e la corretta gestione della terapia domiciliare. Vengono inoltre organizzati eventi divulgativi e giornate di sensibilizzazione alla malattia per fornire ai pazienti informazioni, risorse e supporto adeguati. L'obiettivo è accrescere il grado di consapevolezza dei pazienti circa la propria malattia, migliorare la loro compliance ed aumentare gli strumenti a loro disposizione per la prevenzione della malattia e per giungere a decisioni terapeutiche condivise al fine di intraprendere un percorso di cura efficace.

7. INDICATORI

La definizione di un PDTA per la Dermatite Atopica rende necessario un sistema di monitoraggio che permetta sia di verificare l'adozione del PDTA e la sua declinazione a livello delle singole aziende sanitarie locali sia di verificare, in modo sintetico, la specifica applicazione del percorso e gli scostamenti tra il percorso di riferimento e quello effettivamente attuato nell'organizzazione. Il set di indicatori individuati per il monitoraggio del PDTA per la DA sono:

- Recepimento del PDTA regionale per la Dermatite Atopica: atto aziendale entro 30 giorni dalla trasmissione dell'atto deliberativo di Giunta Regionale (INDICATORE ORGANIZZATIVO);
- Istituzione degli Ambulatori per la DA di I e II livello: atto aziendale entro 90 giorni dal recepimento del PDTA regionale (INDICATORE ORGANIZZATIVO);
- Protocolli clinico-organizzativi aziendali per la DA: entro 30 giorni dall'istituzione degli Ambulatori per la DA (INDICATORE ORGANIZZATIVO);
- Numero di pazienti con diagnosi di DA presi in carico presso Ambulatori per la DA di I livello e di II livello, nell'arco di 1 anno (INDICATORE DI PROCESSO);
- Rispetto dei tempi previsti dalla classe di priorità (INDICATORE DI EFFICIENZA DEL PERCORSO)

Gli indicatori sopra esposti, che verranno monitorati con cadenza annuale dall'ASR Abruzzo, potranno essere implementati a seconda delle criticità rilevate e delle eventuali proposte che potranno esserci da parte dei professionisti coinvolti nel percorso stesso.

PRIMA VISITA PRESSO AMBULATORIO DI DERMATITE ATOPICA

Classe Breve (<10 giorni)

- Dermatite atopica resistenza a terapia

Classe Differibile (<30 giorni)

- Eccessivo prurito associato a eritema, papule-vescicole, lichenificazione e secchezza cutanea.