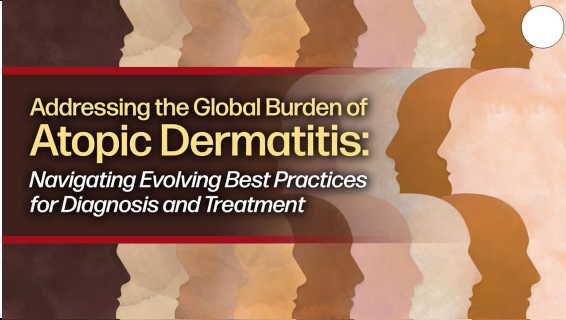
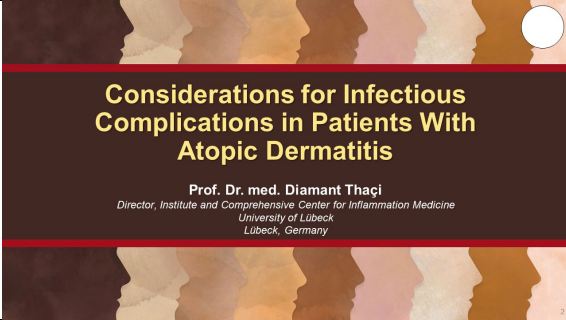



# Affrontare l'impatto globale della dermatite atopica: Esplorazione delle buone prassi in continua evoluzione per la diagnosi e il trattamento

Considerazioni sulle complicanze infettive nei pazienti con dermatite atopica

1		<p>Signore e signori, care/i colleghe e colleghi, è con piacere che partecipo all'evento "Affrontare l'impatto globale della dermatite atopica", uno strumento importante per noi dermatologi per orientarci nell'esplorazione delle buone prassi in continua evoluzione per la diagnosi e il trattamento.</p>
2		<p>Oggi tratterò e mi concentrerò maggiormente sulle complicanze infettive nei pazienti con dermatite atopica. Mi chiamo Diamant Thaçi, sono professore universitario presso il Comprehensive Center for Inflammation Medicine dell'Università di Lubeca, in Germania, e sono molto lieto di essere qui con voi oggi.</p>
3		<p>Vorrei iniziare sottolineando che la dermatite atopica è una delle malattie della pelle più comuni che affrontiamo ogni giorno nella nostra pratica quotidiana, e che colpisce non solo i bambini ma anche gli adolescenti e gli adulti. In passato si pensava che fossero colpiti soprattutto i bambini, con un'alta prevalenza tra il 15% e il 30%; mentre oggi sappiamo che si tratta di una malattia frequente anche negli adulti, dove si ipotizza un'incidenza che va dal 2% al 10%. È una malattia complessa, e su questo siamo tutti d'accordo. È una malattia a base genetica. I fattori immunologici svolgono un ruolo molto importante. Anche i fattori e gli stimoli ambientali sono estremamente importanti; da un lato portano a una maggiore disregolazione immunitaria, ma dall'altro determinano anche una compromissione della barriera cutanea. Naturalmente la malattia è accompagnata da prurito, che peggiora i segni e i sintomi della dermatite atopica. Infine, la dermatite atopica è anche associata a diverse comorbidità che possono aumentare il rischio di infezioni cutanee e sistemiche.</p>

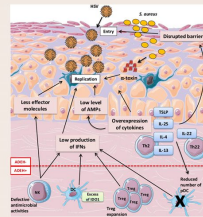
# Affrontare l'impatto globale della dermatite atopica: Esplorazione delle buone prassi in continua evoluzione per la diagnosi e il trattamento

## Considerazioni sulle complicanze infettive nei pazienti con dermatite atopica

4

### Impaired Skin Barrier, Abnormal Immune Response, and Increased Risk of Infection in AD

- Patients with AD are characterized by impaired epidermal barrier, including reduced expression of filaggrin
- An abnormal immune response is also observed and includes overexpression of type 2 cytokines (eg, IL-4 and IL-13) and other inflammatory mediators (eg, IL-25, IL-22, and TSLP)
- These cytokines lead to lower induction of antimicrobial peptides and exacerbate epidermal barrier defects

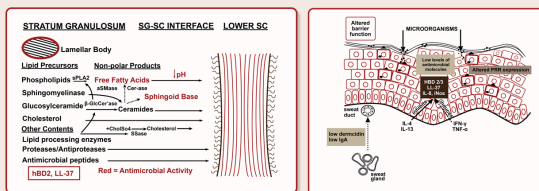


AD: Nishi, AD with CD4+ Th2 cells in the skin. J Allergy Clin Immunol 2007; 119: 1000-1006. AD: Nishi, AD with CD4+ Th2 cells in the skin. J Allergy Clin Immunol 2007; 119: 1000-1006. AD: Nishi, AD with CD4+ Th2 cells in the skin. J Allergy Clin Immunol 2007; 119: 1000-1006.

Nella prima parte del mio intervento vorrei mostrarvi la fisiopatologia della dermatite atopica che è molto cruciale, poiché una migliore comprensione della fisiopatologia porta a una migliore comprensione del rischio di infezione cutanea e anche sistemica. Un paziente con dermatite atopica, almeno all'inizio, presenta un'inflammazione di tipo 2, che in generale porta a una minore produzione di peptidi antimicrobici. Una bassa produzione di peptidi antimicrobici significa che i cheratinociti producono una minor quantità di questi antibiotici della pelle per proteggerci da diversi microrganismi, tra cui gli stafilococchi, ma anche da virus, che possono penetrare facilmente attraverso la pelle del paziente con dermatite atopica, perché, come abbiamo detto all'inizio, si ha anche una compromissione della barriera cutanea. Se la barriera cutanea non funziona correttamente, non solo gli antigeni, i superantigeni, gli stimoli ambientali o altro possono penetrare facilmente attraverso la pelle, ma anche i virus, come l'herpes simplex, o i batteri, come lo *Staphylococcus aureus*. Questi possono interagire con il sistema immunitario, non solo peggiorando la dermatite atopica, ma portando anche a malattie della pelle, infezioni cutanee o addirittura infezioni sistemiche. E credo che questo sia un aspetto particolarmente importante che affronteremo nella prossima diapositiva che spiega cosa sta accadendo.

5

### Skin Barrier Abnormalities in AD

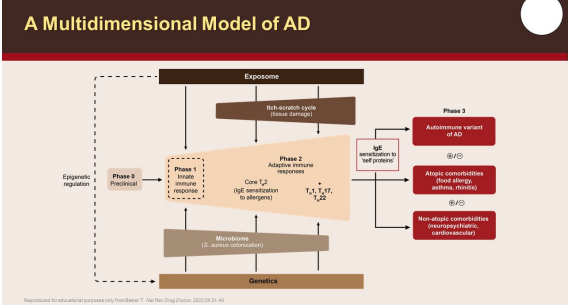
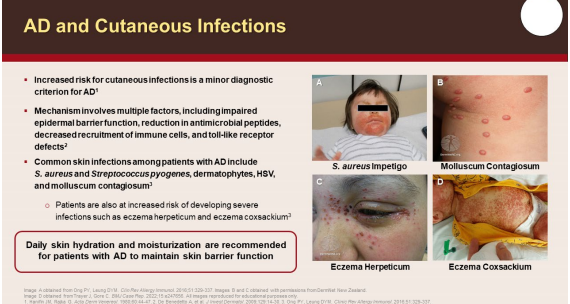


AD: Nishi, AD with CD4+ Th2 cells in the skin. J Allergy Clin Immunol 2007; 119: 1000-1006. AD: Nishi, AD with CD4+ Th2 cells in the skin. J Allergy Clin Immunol 2007; 119: 1000-1006. AD: Nishi, AD with CD4+ Th2 cells in the skin. J Allergy Clin Immunol 2007; 119: 1000-1006.

Se si osserva la barriera cutanea, possiamo notare che la barriera cutanea nella dermatite atopica è completamente diversa. Le anomalie della barriera cutanea, ad esempio le mutazioni della filaggrina, possono portare a una maggiore vulnerabilità della pelle verso i microrganismi. Inoltre, alcuni fattori locali come le differenze di pH, gli acidi grassi liberi, le basi sfingoidi e la ridotta produzione di peptidi antimicrobici contribuiscono ad aumentare la suscettibilità della pelle dei pazienti con dermatite atopica alla penetrazione microbica. E naturalmente, come mostrato nella diapositiva, IL-4 e IL-13 inibiscono direttamente la produzione di peptidi antimicrobici, tra cui la beta-defensina umana 2 e 3, la catelicidina e anche altri. E

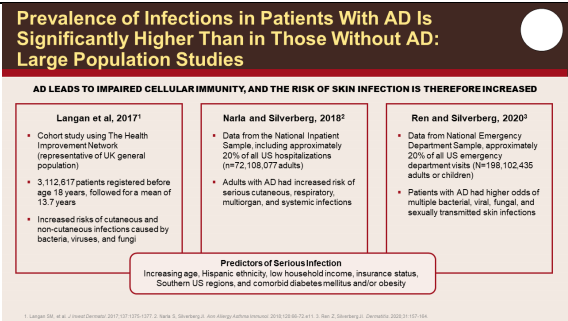
# Affrontare l'impatto globale della dermatite atopica: Esplorazione delle buone prassi in continua evoluzione per la diagnosi e il trattamento

## Considerazioni sulle complicanze infettive nei pazienti con dermatite atopica

		<p>vediamo anche che altri fattori, ad esempio l'interferone alfa nell'infiammazione di tipo 1, possono indurre la produzione di peptidi antimicrobici. Pertanto, nelle malattie di tipo 1 abbiamo una grande quantità di interferone-gamma che protegge la pelle dalle infezioni virali, ma aumenta anche la produzione di peptidi antimicrobici che proteggono la pelle dalle infezioni. Inoltre, cosa molto importante da capire, la barriera cutanea nei pazienti con dermatite atopica è compromessa e può portare a infezioni più frequenti.</p>
6	 <p><b>A Multidimensional Model of AD</b></p> <p>The diagram illustrates the multidimensional model of Atopic Dermatitis (AD). It shows the interaction between various factors: Exposome (including full-scratch cycle and tissue damage), Epigenetic regulation, Phase 1 (Pruritic immune response), Phase 2 (Adaptive immune response, involving Core 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22), Microbiome (S. aureus colonization), and Genetics. These factors lead to Phase 3, which includes Atopic comorbidities (such as food allergy, asthma, rhinitis) and Non-atopic comorbidities (such as neurodegenerative, cardiovascular).</p>	<p>Ma in generale, se si guarda al modello della dermatite atopica, si nota che la genetica svolge un ruolo di grande importanza. Ma anche l'ambiente influisce sulla comparsa della malattia e sul suo peggioramento. All'inizio potremmo osservare che il microbioma e in particolare la colonizzazione da parte di <i>Staphylococcus aureus</i> possono influire sulla malattia, portare al peggioramento della stessa e non solo essendo un fattore che può causare l'infezione, ma anche influenzando il decorso della malattia. E vediamo che nelle ultime fasi, o nella fase 3, vi sono comorbidità come le comorbidità a variante autoimmune, come l'allergia alimentare, l'asma, la rinite, le morbidità come quelle neuropsichiatriche e cardiovascolari. Tutte queste comorbidità possono anche aumentare il rischio di infezione nei pazienti con dermatite atopica, soprattutto in quelli con una forma da moderata a grave.</p>
7	 <p><b>AD and Cutaneous Infections</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Increased risk for cutaneous infections is a minor diagnostic criterion for AD<sup>1</sup></li> <li>Mechanism involves multiple factors, including impaired epidermal barrier function, reduction in antimicrobial peptides, decreased recruitment of immune cells, and toll-like receptor defects<sup>2</sup></li> <li>Common skin infections among patients with AD include <i>S. aureus</i> and <i>Streptococcus pyogenes</i>, dermatophytes, HSV, and molluscum contagiosum<sup>3</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>Patients are also at increased risk of developing severe infections such as eczema herpeticum and eczema coxsackium<sup>4</sup></li> </ul> </li> </ul> <p>Daily skin hydration and moisturization are recommended for patients with AD to maintain skin barrier function</p> <p>Images: A: S. aureus Impetigo; B: Molluscum Contagiosum; C: Eczema Herpeticum; D: Eczema Coxsackium</p>	<p>Se osserviamo attentamente i nostri pazienti con dermatite atopica nella pratica quotidiana, notiamo che i pazienti con dermatite atopica presentano un rischio maggiore di infezioni cutanee. Questo fa anche parte dei criteri di cui discuteremo affrontando come fare la diagnosi di dermatite atopica. Esistono diversi meccanismi, come già menzionato. La barriera cutanea è compromessa nei pazienti con dermatite atopica. Soprattutto nei bambini, si può osservare un aumento del rischio di infezioni virali, come ad esempio il mollusco contagioso. Se si osserva la pelle di un paziente con dermatite atopica che presenta un'infezione da mollusco contagioso, non sempre si tratta di pelle infiammata. Quindi, l'infezione può interessare anche la regione in cui la pelle non è</p>

# Affrontare l'impatto globale della dermatite atopica: Esplorazione delle buone prassi in continua evoluzione per la diagnosi e il trattamento

## Considerazioni sulle complicanze infettive nei pazienti con dermatite atopica


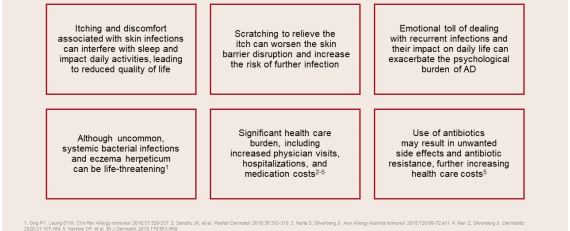
		<p>realmente infiammata. Inoltre, il paziente con dermatite atopica ha anche prurito. Il prurito e il grattarsi diffondono facilmente l'infezione da una zona all'altra. Questo fenomeno è più evidente nei bambini, ma può verificarsi anche negli adolescenti e negli adulti, ad esempio con l'impetigine. L'impetigine è molto frequente nei bambini ed è causata dagli stafilococchi, a volte anche dagli streptococchi, e in alcuni casi da un mix di entrambi, con la conseguenza che anche questo aggrava la malattia. E a volte porta alla necessità di un trattamento sistemico dei bambini con farmaci, che sono importanti per combattere l'infezione in questo tipo di pazienti. Inoltre è molto importante capire che i pazienti affetti da dermatite atopica (bambini, adolescenti e anche adulti) possono anche sviluppare malattie potenzialmente letali come l'eczema erpetico che può insorgere dopo una semplicissima infezione da herpes simplex virus. Quindi, credo che anche questo sia importante. Inoltre, nei bambini può manifestarsi l'eczema coxsackium (mani-piedi-bocca), che, nei pazienti con dermatite atopica, può essere molto lieve, ma anche potenzialmente letale e molto grave, richiedendo un trattamento più intensivo. Pertanto, è sempre molto importante idratare quotidianamente la pelle, che non deve essere secca perché questo aumenta il rischio di infezioni nei pazienti con dermatite atopica.</p>			
8	 <p><b>Prevalence of Infections in Patients With AD Is Significantly Higher Than in Those Without AD: Large Population Studies</b></p> <p><b>AD LEADS TO IMPAIRED CELLULAR IMMUNITY, AND THE RISK OF SKIN INFECTION IS THEREFORE INCREASED</b></p> <table border="1"> <tr> <td> <p><b>Langan et al, 2017<sup>1</sup></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Cohort study using The Health Improvement Network (representative of UK general population)</li> <li>3,112,617 patients registered before age 19 years, followed for a mean of 13.7 years</li> <li>Increased risks of cutaneous and non-cutaneous infections caused by bacteria, viruses, and fungi</li> </ul> </td> <td> <p><b>Narla and Silverberg, 2018<sup>2</sup></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Data from the National Inpatient Sample, including approximately 20% of all US hospitalizations (n=72,108,077 adults)</li> <li>Adults with AD had increased risk of serious cutaneous, respiratory, multorgan, and systemic infections</li> </ul> </td> <td> <p><b>Ren and Silverberg, 2020<sup>3</sup></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Data from National Emergency Department Sample, approximately 20% of all US emergency department visits (N=198,102,436 adults or children)</li> <li>Patients with AD had higher odds of multiple bacterial, viral, fungal, and sexually transmitted skin infections</li> </ul> </td> </tr> </table> <p><b>Predictors of Serious Infection</b> Increasing age, Hispanic ethnicity, low household income, insurance status, Southern US regions, and comorbid diabetes mellitus and/or obesity</p> <p><small>1. Langan TA, et al. J Invest Dermatol. 2017;127:1075-1077. 2. Narla S, Silverberg J. Am J Clin Dermatol. 2018;19(1):24-31. 3. Ren Z, Silverberg J. Dermatol. 2020;31:107-114.</small></p>	<p><b>Langan et al, 2017<sup>1</sup></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Cohort study using The Health Improvement Network (representative of UK general population)</li> <li>3,112,617 patients registered before age 19 years, followed for a mean of 13.7 years</li> <li>Increased risks of cutaneous and non-cutaneous infections caused by bacteria, viruses, and fungi</li> </ul>	<p><b>Narla and Silverberg, 2018<sup>2</sup></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Data from the National Inpatient Sample, including approximately 20% of all US hospitalizations (n=72,108,077 adults)</li> <li>Adults with AD had increased risk of serious cutaneous, respiratory, multorgan, and systemic infections</li> </ul>	<p><b>Ren and Silverberg, 2020<sup>3</sup></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Data from National Emergency Department Sample, approximately 20% of all US emergency department visits (N=198,102,436 adults or children)</li> <li>Patients with AD had higher odds of multiple bacterial, viral, fungal, and sexually transmitted skin infections</li> </ul>	<p>Osservando la prevalenza dell'infezione da dermatite atopica, dalle diverse banche dati si evince che il rischio di infezione è molto più elevato nei pazienti con dermatite atopica. Si ha un rischio maggiore di infezioni non cutanee causate da virus, batteri e anche da funghi. Un set di dati molto ampio proveniente da uno studio nazionale su campioni di pazienti ricoverati ha dimostrato che i pazienti con dermatite atopica sono a rischio di sviluppare infezioni cutanee, respiratorie e sistemiche gravi. I dati dei reparti di emergenza nazionali hanno anche dimostrato che sia gli adulti sia i bambini con dermatite atopica hanno maggiori probabilità di contrarre infezioni batteriche, virali, fungine e altre infezioni della pelle. Questi risultati dimostrano l'importanza di comprendere meglio la malattia e di selezionare opzioni terapeutiche</p>
<p><b>Langan et al, 2017<sup>1</sup></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Cohort study using The Health Improvement Network (representative of UK general population)</li> <li>3,112,617 patients registered before age 19 years, followed for a mean of 13.7 years</li> <li>Increased risks of cutaneous and non-cutaneous infections caused by bacteria, viruses, and fungi</li> </ul>	<p><b>Narla and Silverberg, 2018<sup>2</sup></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Data from the National Inpatient Sample, including approximately 20% of all US hospitalizations (n=72,108,077 adults)</li> <li>Adults with AD had increased risk of serious cutaneous, respiratory, multorgan, and systemic infections</li> </ul>	<p><b>Ren and Silverberg, 2020<sup>3</sup></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Data from National Emergency Department Sample, approximately 20% of all US emergency department visits (N=198,102,436 adults or children)</li> <li>Patients with AD had higher odds of multiple bacterial, viral, fungal, and sexually transmitted skin infections</li> </ul>			





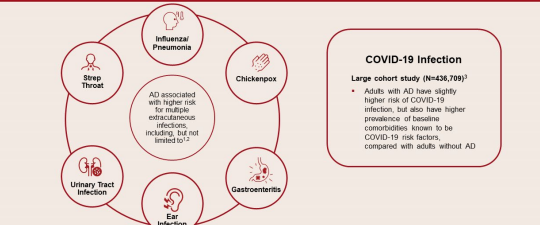
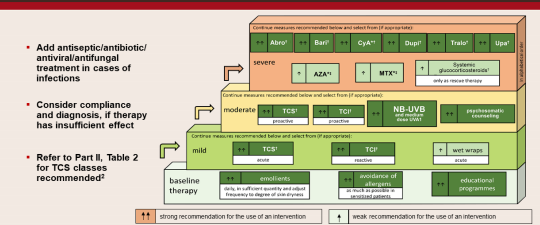
# Affrontare l'impatto globale della dermatite atopica: Esplorazione delle buone prassi in continua evoluzione per la diagnosi e il trattamento

## Considerazioni sulle complicanze infettive nei pazienti con dermatite atopica

		<p>graffi; a causa di più graffi, si formano più lesioni; e se le lesioni si trovano nella zona in cui ci sono anche erosioni superficiali, questo è un luogo ideale dove i batteri possono colonizzare e possono penetrare causando infezioni nei pazienti con dermatite atopica. Si può osservare che la colonizzazione, l'infezione e anche la disbiosi più evidente con <i>Staphylococcus aureus</i> portano a un prurito non istaminergico, il che significa che non solo provoca l'aggravamento della malattia, non solo la scatena, ma aumenta anche il prurito nei pazienti con dermatite atopica.</p>
11	<p><b>AD: Inflammation, Colonization, and Burden of Disease</b></p> 	<p>La comprensione di questo aspetto fa parte della fisiopatologia della dermatite atopica. Da un lato vediamo un'inflammazione più acuta, che porta al prurito, che all'inizio è probabilmente più superficiale. In seguito, però, le escoriazioni profonde che si presentano con trasudazioni e croste di batteri, soprattutto di stafilococchi, possono portare molto rapidamente alla colonizzazione. Potremmo notare che intorno a questi graffi, e a questa escoriazione, molto rapidamente si verifica anche l'inflammazione, soprattutto nei pazienti con dermatite atopica in cui la colonizzazione ma anche l'infezione e la penetrazione di stafilococchi scatenano da un lato la malattia, a volte aggravandola, a volte aggravando il prurito che poi porta al peggioramento dei segni clinici e dei sintomi della dermatite atopica.</p>
12	<p><b>Burden of Infection in Patients With AD</b></p> 	<p>Infine, l'impatto di una malattia come la dermatite atopica, soprattutto a causa del prurito e del disagio nei pazienti con un'infezione cutanea, è la perdita di sonno. Il paziente non può svolgere le proprie attività quotidiane. La pelle non solo prude e brucia, ma fa anche male. E inoltre, a causa dell'inflammazione, si sviluppa un maggiore stress emotivo. Ciò comporta un notevole carico del settore sanitario che comprende anche tassi di ospedalizzazione più elevati. D'altra parte, ciò aumenta anche i costi di cura di questi pazienti. E in alcuni casi, soprattutto quando si tratta di eczema erpetico, si parla di una condizione potenzialmente letale. Perciò a volte dobbiamo anche agire molto velocemente. Soprattutto nei</p>

# Affrontare l'impatto globale della dermatite atopica: Esplorazione delle buone prassi in continua evoluzione per la diagnosi e il trattamento

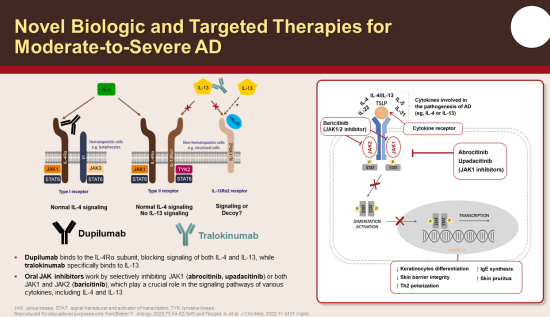
## Considerazioni sulle complicanze infettive nei pazienti con dermatite atopica

		<p>bambini, dove il rischio può essere anche molto, molto elevato. Ci sono situazioni in cui a volte si usano anche gli antibiotici. Forse è necessario, soprattutto nei pazienti più giovani che presentano un'infezione più grave, e ciò potrebbe comportare anche costi più elevati e un aumento della resistenza agli antibiotici.</p>
<p>13</p>	<p><b>AD and Systemic Infections</b></p>  <p><b>COVID-19 Infection</b> Large cohort study (N=438,709)<sup>1</sup></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Adults with AD have slightly higher risk of COVID-19 infection, but also have higher prevalence of baseline comorbidities known to be COVID-19 risk factors, compared with adults without AD</li> </ul> <p><small>1. Stein MA, Steiner J, Di Giovanni J, et al. JAMA Dermatol. 2022;162(10):1203-1210.</small></p>	<p>Stiamo parlando principalmente della manifestazione cutanea, dell'infezione cutanea, ma a volte dimentichiamo che i pazienti con dermatite atopica generalmente hanno un rischio maggiore d'insorgenza di altre infezioni. Certamente la varicella, lo si evince chiaramente dall'aspetto della pelle; ma l'influenza e la polmonite, soprattutto nei pazienti con comorbidità come l'asma, sono molto frequenti. Anche le infezioni dell'orecchio sono più frequenti nei pazienti con dermatite atopica, così come altre infezioni. Tra queste, persino l'infezione da COVID-19 è più frequente nei pazienti con dermatite atopica, e questo si correla molto bene anche con la gravità della malattia; nei pazienti con malattia più grave, il rischio di infezione da COVID-19 è ancora più elevato.</p>
<p>14</p>	<p><b>Overview: Treatment Algorithm for Moderate-to-Severe AD<sup>1</sup></b></p>  <ul style="list-style-type: none"> <li>Add antiseptic/antibiotic/antiviral/antifungal treatment in cases of infections</li> <li>Consider compliance and diagnosis, if therapy has insufficient effect</li> <li>Refer to Part II, Table 2 for TCS classes recommended<sup>2</sup></li> </ul> <p><small>1. Szefer R, et al. JAMA Dermatol. 2022;162(10):1211-1220. 2. Szefer R, et al. JAMA Dermatol. 2022;162(10):1211-1220.</small></p>	<p>Oggi abbiamo un'altra opzione di trattamento. Secondo le linee guida si deve applicare un approccio graduale iniziando con un trattamento di base; le malattie lievi, moderate e gravi sono inoltre trattate sulla base dell'attività della malattia. Se da un lato è molto importante capire il trattamento di base che accompagna anche il trattamento sistemico e topico supportandolo, dall'altro è importante capire i trattamenti di base che coinvolgono approcci sistemici e topici e comprendere il significato degli emollienti che è altrettanto importante. Gli emollienti sono di estrema importanza per la riduzione della secchezza della pelle, un fattore che facilita la colonizzazione di batteri, virus e altri microrganismi, portando a infezioni cutanee.</p>

# Affrontare l'impatto globale della dermatite atopica: Esplorazione delle buone prassi in continua evoluzione per la diagnosi e il trattamento

Considerazioni sulle complicanze infettive nei pazienti con dermatite atopica

15



Quando si parla di trattamenti sistemici, si distinguono generalmente due gruppi principali. Il primo gruppo comprende agenti biologici come dupilumab e tralokinumab. Il dupilumab inibisce l'IL-4 e l'IL-13, mentre il tralokinumab ha come bersaglio solo la citochina IL-13. Entrambi i farmaci sono altamente specifici e ben tollerati. Il secondo gruppo di farmaci comprende gli inibitori di JAK, in particolare gli inibitori di JAK1, come abrocitinib e upadacitinib, e anche baricitinib, che inibisce JAK1 e JAK2. Questi farmaci interrompono la via intracellulare che trasmette i segnali al nucleo e impediscono la sovrapproduzione di citochine proinfiammatorie. Fondamentalmente, queste nuove opzioni terapeutiche hanno cambiato totalmente la comprensione della malattia e offrendo migliori opportunità di trattamento dei nostri pazienti rispetto alle precedenti opzioni di trattamento con immunosoppressori come corticosteroidi, ciclosporina, azatioprina e altri.

16

**Infectious AEs Associated With Novel Therapies for Moderate-to-Severe AD**

BIOLOGICS <sup>1,2</sup>		ORAL JAK INHIBITORS <sup>3-6</sup>		
<p><b>Dupilumab</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Black Box Warning: None</li> <li>Incidence: <math>\leq 1\%</math> conjunctivitis, blepharitis, oral herpes, keratitis, and other HSV infection</li> </ul>	<p><b>Tralokinumab</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Black Box Warning: None</li> <li>Incidence: <math>\leq 1\%</math> URTIs and conjunctivitis</li> </ul>	<p><b>Abrocitinib</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Black Box Warning: Increased risk of serious bacterial, fungal, viral, and opportunistic infections leading to hospitalization or death, including TB</li> <li>Incidence: <math>\geq 1\%</math> respiratory infections, HSV, URTI, influenza, and gastroenteritis</li> </ul>	<p><b>Upadacitinib</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Black Box Warning: Increased risk of serious bacterial, fungal, viral, and opportunistic infections leading to hospitalization or death, including TB</li> <li>Incidence: <math>\geq 1\%</math> URTI, HSV, folliculitis, HZ, and influenza</li> </ul>	<p><b>Baricitinib</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Black Box Warning: Increased risk of serious bacterial, fungal, viral, and opportunistic infections leading to hospitalization or death, including TB</li> <li>Incidence: <math>\geq 2\%</math> respiratory infections, HSV, URTI, influenza, oral herpes, UTI, and folliculitis</li> </ul>

<sup>1</sup> Limitation of Use: Not recommended for use in combination with other JAK inhibitors, biologics, immunosuppressants, or with other immunosuppressants<sup>4</sup>.

<sup>2</sup> Black Box Warning: Limited data for TB risk associated with dupilumab. See FDA-approved label for dupilumab. <sup>3</sup> See FDA-approved label for abrocitinib. <sup>4</sup> See FDA-approved label for upadacitinib. <sup>5</sup> See FDA-approved label for baricitinib. <sup>6</sup> See FDA-approved label for baricitinib.

<sup>7</sup> Incidence:  $\geq 1\%$  conjunctivitis, blepharitis, oral herpes, keratitis, and other HSV infection. <sup>8</sup> Incidence:  $\geq 1\%$  URTIs and conjunctivitis. <sup>9</sup> Incidence:  $\geq 1\%$  respiratory infections, HSV, URTI, influenza, and gastroenteritis. <sup>10</sup> Incidence:  $\geq 1\%$  URTI, HSV, folliculitis, HZ, and influenza. <sup>11</sup> Incidence:  $\geq 2\%$  respiratory infections, HSV, URTI, influenza, oral herpes, UTI, and folliculitis.

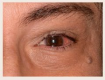
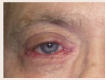
Combination with cyclosporine or other potent immunosuppressants has not been studied and is not recommended<sup>7</sup>.

Per quanto riguarda gli agenti biologici, non presentano avvertenze nella black box. Gli agenti biologici presentano un rischio di infezione concomitante generalmente molto basso. Ad esempio, l'infezione del tratto respiratorio superiore è davvero molto bassa con tralokinumab e dupilumab. E anche altre infezioni, come l'infezione da herpes, non sono riportate nelle avvertenze della black box. Al contrario, tutti gli inibitori orali delle JAK (abrocitinib, upadacitinib e baricitinib) hanno avvertenze nella black box, in particolare il rischio di gravi infezioni batteriche, fungine, virali e opportunistiche. E naturalmente dobbiamo fare attenzione, tenendo conto del fatto che anche la riattivazione della TBC può essere un problema, così come l'attivazione dell'infezione virale. Pertanto, prima di iniziare un trattamento con un inibitore orale delle JAK è estremamente importante escludere e ridurre il rischio di infezioni o riattivazioni di malattie già esistenti.



# Affrontare l'impatto globale della dermatite atopica: Esplorazione delle buone prassi in continua evoluzione per la diagnosi e il trattamento

## Considerazioni sulle complicanze infettive nei pazienti con dermatite atopica

<p>17</p>	<h3>Infection Risk With Biologic Therapies for Moderate-to-Severe AD</h3> <p>Infectious AEs Occurring in 21% of the Dupilumab Monotherapy Group or the Dupilumab + TCS Group in AD Trials Through Week 16</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">AE, n (%)</th> <th colspan="2">Dupilumab Monotherapy</th> <th colspan="2">Dupilumab + TCS</th> </tr> <tr> <th>Dupilumab 300 mg Q2W (n=578)</th> <th>Placebo (n=577)</th> <th>Dupilumab 300 mg Q2W + TCS (n=116)</th> <th>Placebo + TCS (n=215)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Conjunctivitis</td> <td>81 (14)</td> <td>12 (2)</td> <td>10 (9)</td> <td>15 (7)</td> </tr> <tr> <td>Diarrhea</td> <td>21 (4)</td> <td>11 (2)</td> <td>5 (5)</td> <td>2 (1)</td> </tr> <tr> <td>Oral herpes</td> <td>20 (4)</td> <td>8 (2)</td> <td>3 (3)</td> <td>5 (2)</td> </tr> <tr> <td>Keratitis</td> <td>1 (&lt;1)</td> <td>0</td> <td>4 (4)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Other HSV infection</td> <td>10 (2)</td> <td>0 (0)</td> <td>1 (1)</td> <td>1 (&lt;1)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Infectious AEs Occurring in 21% of the Tralokinumab Monotherapy Group or the Tralokinumab + TCS Group in AD Trials Through Week 16</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">AE, n (%)</th> <th colspan="2">Tralokinumab Monotherapy</th> <th colspan="2">Tralokinumab + TCS</th> </tr> <tr> <th>Tralokinumab 300 mg Q2W (n=189)</th> <th>Placebo (n=188)</th> <th>Tralokinumab 300 mg Q2W + TCS (n=24)</th> <th>Placebo + TCS (n=123)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>URTI</td> <td>261 (23.8)</td> <td>76 (20.4)</td> <td>73 (30.0)</td> <td>19 (15.4)</td> </tr> <tr> <td>Conjunctivitis</td> <td>88 (7.4)</td> <td>12 (3.1)</td> <td>33 (13.6)</td> <td>6 (4.9)</td> </tr> </tbody> </table> <ul style="list-style-type: none"> <li>In clinical trials, patients with AD receiving dupilumab or tralokinumab reported conjunctivitis more often than patients receiving placebo<sup>1,4</sup></li> <li>Most cases were mild or moderate in severity, transient, and had good response to topical treatment</li> </ul>	AE, n (%)	Dupilumab Monotherapy		Dupilumab + TCS		Dupilumab 300 mg Q2W (n=578)	Placebo (n=577)	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS (n=116)	Placebo + TCS (n=215)	Conjunctivitis	81 (14)	12 (2)	10 (9)	15 (7)	Diarrhea	21 (4)	11 (2)	5 (5)	2 (1)	Oral herpes	20 (4)	8 (2)	3 (3)	5 (2)	Keratitis	1 (<1)	0	4 (4)	0	Other HSV infection	10 (2)	0 (0)	1 (1)	1 (<1)	AE, n (%)	Tralokinumab Monotherapy		Tralokinumab + TCS		Tralokinumab 300 mg Q2W (n=189)	Placebo (n=188)	Tralokinumab 300 mg Q2W + TCS (n=24)	Placebo + TCS (n=123)	URTI	261 (23.8)	76 (20.4)	73 (30.0)	19 (15.4)	Conjunctivitis	88 (7.4)	12 (3.1)	33 (13.6)	6 (4.9)	<p>Se consideriamo i dati degli studi clinici su dupilumab e tralokinumab, ci rendiamo conto che rispetto al placebo ci sono tassi di infezione simili, per esempio l'herpes orale e anche l'infezione del tratto respiratorio superiore. Ma di sicuro, i pazienti trattati con un inibitore dell'IL-4 e/o dell'IL-13, ovvero dupilumab o tralokinumab, mostrano un tasso più elevato di congiuntivite. La domanda è: si tratta di una congiuntivite virale o batterica? Oggi pensiamo che non si tratti di un virus e nemmeno di un batterio. Tuttavia, è necessario tenere in considerazione ed escludere anche diagnosi differenziali di infezione batterica o di altro tipo.</p>
AE, n (%)	Dupilumab Monotherapy		Dupilumab + TCS																																																				
	Dupilumab 300 mg Q2W (n=578)	Placebo (n=577)	Dupilumab 300 mg Q2W + TCS (n=116)	Placebo + TCS (n=215)																																																			
Conjunctivitis	81 (14)	12 (2)	10 (9)	15 (7)																																																			
Diarrhea	21 (4)	11 (2)	5 (5)	2 (1)																																																			
Oral herpes	20 (4)	8 (2)	3 (3)	5 (2)																																																			
Keratitis	1 (<1)	0	4 (4)	0																																																			
Other HSV infection	10 (2)	0 (0)	1 (1)	1 (<1)																																																			
AE, n (%)	Tralokinumab Monotherapy		Tralokinumab + TCS																																																				
	Tralokinumab 300 mg Q2W (n=189)	Placebo (n=188)	Tralokinumab 300 mg Q2W + TCS (n=24)	Placebo + TCS (n=123)																																																			
URTI	261 (23.8)	76 (20.4)	73 (30.0)	19 (15.4)																																																			
Conjunctivitis	88 (7.4)	12 (3.1)	33 (13.6)	6 (4.9)																																																			
<p>18</p>	<h3>Infections in Dupilumab Clinical Trials in AD: Pooled Analyses</h3> <p>Despite increased risk of conjunctivitis, overall decreased incidence of skin infections in patients treated with dupilumab, likely related to improvement of AD</p> <div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div style="width: 45%;"> <p><b>Pooled data from 2 randomized, placebo-controlled dupilumab trials in children and adolescents with moderate-to-severe AD</b></p> <p>612 patients</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>255 placebo</li> <li>361 dupilumab (intermittent doses)</li> <li>146 dupilumab (intermittent doses)</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>Overall infection rates were numerically lower with dupilumab vs placebo (p&lt;100 PY): <ul style="list-style-type: none"> <li>Placebo: 223</li> <li>Other dupilumab: 173</li> </ul> </li> <li>Total skin infections were numerically less frequent in all dupilumab-treated groups vs placebo (p&lt;100 PY): <ul style="list-style-type: none"> <li>Placebo: 97</li> <li>Other dupilumab: 40</li> </ul> </li> <li>Rates of herpes virus infections were also numerically lower for the all dupilumab doses vs placebo (8.5 vs 14.7 patients/100 PY)</li> </ul> </div> <div style="width: 45%;"> <p><b>Pooled data from 7 randomized, placebo-controlled dupilumab trials in adults with moderate-to-severe AD</b></p> <p>2332 patients</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>1091 placebo</li> <li>1000 dupilumab (intermittent doses)</li> <li>146 dupilumab 300 mg every 2 weeks</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>Similar infection rates vs placebo (p&lt;100 PY): <ul style="list-style-type: none"> <li>Placebo: 150</li> <li>Dupilumab weekly: 150</li> <li>Dupilumab every 2 weeks: 156</li> </ul> </li> <li>Reduction in serious/severe infections (risk ratio: 0.43) and bacterial and non-herpes skin infections (risk ratio: 0.44)</li> <li>Slightly higher rates of herpes viral infections vs placebo, but risk of clinically important eczema herpeticum and IZ was lower (risk ratio: 0.31)</li> </ul> </div> </div>	<p>I dati che abbiamo visto negli studi clinici e anche nei registri ci dimostrano e rassicurano che il trattamento dei nostri pazienti con agenti biologici offre loro anche un miglioramento in termini di rischio di infezione da herpes e non è perché questi farmaci hanno un effetto antivirale. Ad esempio, è stato dimostrato che dupilumab riduce l'herpes simplex rispetto al placebo negli adolescenti, ma anche negli adulti e nei bambini. E penso che questo non sia dovuto semplicemente all'effetto antivirale di questo farmaco; ha più a che fare con il miglioramento della barriera cutanea, con il miglioramento dello stato immunologico di questo paziente, con il miglioramento della disregolazione del sistema immunitario, con una maggiore produzione di peptidi antimicrobici, che porta alla riduzione delle infezioni gravi e severe che ritengo sia estremamente cruciale nella gestione a lungo termine di malattie come la dermatite atopica.</p>																																																					
<p>19</p>	<h3>Warnings and Precautions for Biologic Therapies for Moderate-to-Severe AD: Conjunctivitis</h3> <ul style="list-style-type: none"> <li>Patients should be encouraged to report any eye discomfort and physicians should regularly evaluate patients for ophthalmologic complaints <ul style="list-style-type: none"> <li>Patients typically present with redness, irritation, itching, foreign body sensation, photophobia, tearing, discharge, decreased vision, and/or intermittent monocular diplopia</li> </ul> </li> <li>Evaluate for conjunctival erythema at follow-up visits</li> <li>Patients with a history of eye discomfort may be at higher risk for developing conjunctivitis and should be counseled and monitored more closely</li> <li>All patients reporting ocular symptoms should be diagnosed and treated adequately; many suggest referral to an ophthalmologist for further assessment and co-management</li> </ul> <div style="display: flex; justify-content: space-around;">  <div style="text-align: center;"> <p>Conjunctivitis (dupilumab-induced ocular surface disease, or DIOSD)</p> </div>  <div style="text-align: center;"> <p>Cicatricial ectropion (very rare)</p> </div> </div>	<p>Per quanto riguarda la congiuntivite, si tratta di una malattia della superficie oculare indotta da dupilumab. Credo che questo sia un fenomeno che si verifica spesso. Si tratta di forme lievi e moderate; raramente si presenta in forma talmente grave da dover interrompere il trattamento. E oggi abbiamo delle opportunità. Sappiamo come gestire la congiuntivite, ma è fondamentale distinguere tra cause batteriche o virali, che sono rare ma che vanno prese in considerazione. Pertanto, dobbiamo consigliare i nostri pazienti e spiegare loro cosa</p>																																																					





# Affrontare l'impatto globale della dermatite atopica: Esplorazione delle buone prassi in continua evoluzione per la diagnosi e il trattamento

## Considerazioni sulle complicanze infettive nei pazienti con dermatite atopica

		<p>potrebbe accadere durante il trattamento con dupilumab. Talvolta questo fenomeno può essere osservato anche con tralokinumab; numericamente minore come statistica, ma l'eventualità esiste.</p>																																																																																										
20	<h3>Risk of COVID-19 Infection in Patients With AD: Retrospective Cohort Study</h3> <ul style="list-style-type: none"> <li>Dupilumab was associated with lower risk of contracting COVID-19 (adjusted IRR: 0.66; 95% CI: 0.52-0.83) compared with no systemic medication</li> <li>Patients with AD receiving dupilumab showed significantly lower associated risk of contracting COVID-19 infection compared with patients with AD treated with prednisone, cyclosporine, and/or azathioprine</li> </ul> <table border="1"> <caption>Poisson Regression for Risk of Contracting COVID-19 in Patients With AD</caption> <thead> <tr> <th>Factor</th> <th>Coeff. (95% CI)</th> <th>P-Value</th> <th>Adjusted IRR (95% CI)</th> <th>P-Value</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>AD vs AD - no systemic med</td> <td>1.01 (1.01-1.01)</td> <td>&lt;.0001</td> <td>1.01 (1.01-1.01)</td> <td>&lt;.0001</td> </tr> <tr> <td>AD vs AD - monthly dupilumab 1</td> <td>1.01 (1.01-1.01)</td> <td>&lt;.0001</td> <td>1.01 (1.01-1.01)</td> <td>&lt;.0001</td> </tr> <tr> <td>AD vs AD - monthly dupilumab 2</td> <td>1.01 (1.01-1.01)</td> <td>&lt;.0001</td> <td>1.01 (1.01-1.01)</td> <td>&lt;.0001</td> </tr> <tr> <td>AD vs AD - qd dupilumab</td> <td>1.01 (1.01-1.01)</td> <td>&lt;.0001</td> <td>1.01 (1.01-1.01)</td> <td>&lt;.0001</td> </tr> <tr> <td>Age 50-69 y</td> <td>1.01 (1.01-1.01)</td> <td>&lt;.0001</td> <td>1.01 (1.01-1.01)</td> <td>&lt;.0001</td> </tr> <tr> <td>Age 70-79 y</td> <td>1.01 (1.01-1.01)</td> <td>&lt;.0001</td> <td>1.01 (1.01-1.01)</td> <td>&lt;.0001</td> </tr> <tr> <td>AD vs AD - no systemic med</td> <td>1.01 (1.01-1.01)</td> <td>&lt;.0001</td> <td>1.01 (1.01-1.01)</td> <td>&lt;.0001</td> </tr> <tr> <td>Sex</td> <td>1.01 (1.01-1.01)</td> <td>&lt;.0001</td> <td>1.01 (1.01-1.01)</td> <td>&lt;.0001</td> </tr> <tr> <td>Women</td> <td>1.01 (1.01-1.01)</td> <td>&lt;.0001</td> <td>1.01 (1.01-1.01)</td> <td>&lt;.0001</td> </tr> <tr> <td>Dupilumab vs systemic medication</td> <td>0.66 (0.52-0.83)</td> <td>&lt;.0001</td> <td>0.66 (0.52-0.83)</td> <td>&lt;.0001</td> </tr> <tr> <td>Helminthosis vs systemic medication</td> <td>0.60 (0.41-0.75)</td> <td>&lt;.0001</td> <td>0.60 (0.41-0.75)</td> <td>&lt;.0001</td> </tr> <tr> <td>Prednisone vs systemic medication</td> <td>1.01 (1.01-1.01)</td> <td>&lt;.0001</td> <td>1.01 (1.01-1.01)</td> <td>&lt;.0001</td> </tr> <tr> <td>Cyclosporine vs systemic medication</td> <td>1.01 (1.01-1.01)</td> <td>&lt;.0001</td> <td>1.01 (1.01-1.01)</td> <td>&lt;.0001</td> </tr> <tr> <td>Azathioprine vs systemic medication</td> <td>1.01 (1.01-1.01)</td> <td>&lt;.0001</td> <td>1.01 (1.01-1.01)</td> <td>&lt;.0001</td> </tr> <tr> <td>Dupilumab vs prednisone</td> <td>0.66 (0.52-0.83)</td> <td>&lt;.0001</td> <td>0.66 (0.52-0.83)</td> <td>&lt;.0001</td> </tr> <tr> <td>Dupilumab vs cyclosporine</td> <td>0.66 (0.52-0.83)</td> <td>&lt;.0001</td> <td>0.66 (0.52-0.83)</td> <td>&lt;.0001</td> </tr> <tr> <td>Dupilumab vs azathioprine</td> <td>0.66 (0.52-0.83)</td> <td>&lt;.0001</td> <td>0.66 (0.52-0.83)</td> <td>&lt;.0001</td> </tr> </tbody> </table>	Factor	Coeff. (95% CI)	P-Value	Adjusted IRR (95% CI)	P-Value	AD vs AD - no systemic med	1.01 (1.01-1.01)	<.0001	1.01 (1.01-1.01)	<.0001	AD vs AD - monthly dupilumab 1	1.01 (1.01-1.01)	<.0001	1.01 (1.01-1.01)	<.0001	AD vs AD - monthly dupilumab 2	1.01 (1.01-1.01)	<.0001	1.01 (1.01-1.01)	<.0001	AD vs AD - qd dupilumab	1.01 (1.01-1.01)	<.0001	1.01 (1.01-1.01)	<.0001	Age 50-69 y	1.01 (1.01-1.01)	<.0001	1.01 (1.01-1.01)	<.0001	Age 70-79 y	1.01 (1.01-1.01)	<.0001	1.01 (1.01-1.01)	<.0001	AD vs AD - no systemic med	1.01 (1.01-1.01)	<.0001	1.01 (1.01-1.01)	<.0001	Sex	1.01 (1.01-1.01)	<.0001	1.01 (1.01-1.01)	<.0001	Women	1.01 (1.01-1.01)	<.0001	1.01 (1.01-1.01)	<.0001	Dupilumab vs systemic medication	0.66 (0.52-0.83)	<.0001	0.66 (0.52-0.83)	<.0001	Helminthosis vs systemic medication	0.60 (0.41-0.75)	<.0001	0.60 (0.41-0.75)	<.0001	Prednisone vs systemic medication	1.01 (1.01-1.01)	<.0001	1.01 (1.01-1.01)	<.0001	Cyclosporine vs systemic medication	1.01 (1.01-1.01)	<.0001	1.01 (1.01-1.01)	<.0001	Azathioprine vs systemic medication	1.01 (1.01-1.01)	<.0001	1.01 (1.01-1.01)	<.0001	Dupilumab vs prednisone	0.66 (0.52-0.83)	<.0001	0.66 (0.52-0.83)	<.0001	Dupilumab vs cyclosporine	0.66 (0.52-0.83)	<.0001	0.66 (0.52-0.83)	<.0001	Dupilumab vs azathioprine	0.66 (0.52-0.83)	<.0001	0.66 (0.52-0.83)	<.0001	<p>Sappiamo come gestire la congiuntivite, ma è fondamentale distinguere tra cause batteriche o virali, che sono rare ma che vanno prese in considerazione. Al contrario, con prednisolone, ciclosporina e azatioprina, è aumentato il rischio di infezione da COVID-19. Pertanto, per quanto riguarda la comprensione e il rischio di infezione gastrica, abbiamo appreso dal COVID-19 che il trattamento con dupilumab ha persino un effetto positivo, riducendo il tasso di infezione sistemica, l'infezione sistemica virale, il che è dovuto anche al miglioramento dello stato immunitario del paziente. Stiamo modificando anche lo squilibrio delle citochine, cosa che non avviene con gli immunosoppressori.</p>
Factor	Coeff. (95% CI)	P-Value	Adjusted IRR (95% CI)	P-Value																																																																																								
AD vs AD - no systemic med	1.01 (1.01-1.01)	<.0001	1.01 (1.01-1.01)	<.0001																																																																																								
AD vs AD - monthly dupilumab 1	1.01 (1.01-1.01)	<.0001	1.01 (1.01-1.01)	<.0001																																																																																								
AD vs AD - monthly dupilumab 2	1.01 (1.01-1.01)	<.0001	1.01 (1.01-1.01)	<.0001																																																																																								
AD vs AD - qd dupilumab	1.01 (1.01-1.01)	<.0001	1.01 (1.01-1.01)	<.0001																																																																																								
Age 50-69 y	1.01 (1.01-1.01)	<.0001	1.01 (1.01-1.01)	<.0001																																																																																								
Age 70-79 y	1.01 (1.01-1.01)	<.0001	1.01 (1.01-1.01)	<.0001																																																																																								
AD vs AD - no systemic med	1.01 (1.01-1.01)	<.0001	1.01 (1.01-1.01)	<.0001																																																																																								
Sex	1.01 (1.01-1.01)	<.0001	1.01 (1.01-1.01)	<.0001																																																																																								
Women	1.01 (1.01-1.01)	<.0001	1.01 (1.01-1.01)	<.0001																																																																																								
Dupilumab vs systemic medication	0.66 (0.52-0.83)	<.0001	0.66 (0.52-0.83)	<.0001																																																																																								
Helminthosis vs systemic medication	0.60 (0.41-0.75)	<.0001	0.60 (0.41-0.75)	<.0001																																																																																								
Prednisone vs systemic medication	1.01 (1.01-1.01)	<.0001	1.01 (1.01-1.01)	<.0001																																																																																								
Cyclosporine vs systemic medication	1.01 (1.01-1.01)	<.0001	1.01 (1.01-1.01)	<.0001																																																																																								
Azathioprine vs systemic medication	1.01 (1.01-1.01)	<.0001	1.01 (1.01-1.01)	<.0001																																																																																								
Dupilumab vs prednisone	0.66 (0.52-0.83)	<.0001	0.66 (0.52-0.83)	<.0001																																																																																								
Dupilumab vs cyclosporine	0.66 (0.52-0.83)	<.0001	0.66 (0.52-0.83)	<.0001																																																																																								
Dupilumab vs azathioprine	0.66 (0.52-0.83)	<.0001	0.66 (0.52-0.83)	<.0001																																																																																								
21	<h3>3 Types of Cell-Mediated Immune Response*</h3>	<p>Il secondo aspetto che di solito consideriamo nella risposta immunitaria di tipo 2 è che l'infiammazione di tipo 2 serve a proteggerci, a proteggerci dai parassiti. Questo è ciò che abbiamo imparato nei libri; il motivo per cui si sviluppa l'infiammazione di tipo 2 e la produzione di IL-4 e -13 è la protezione del muco intestinale, della secrezione e anche della peristalsi. Questo porta anche le cellule B a produrre più anti-IgE per avere la degranolazione dei mastociti per combattere i parassiti e la stessa attivazione eosinofila deve portare il nostro corpo a eliminare gli elminti.</p>																																																																																										
22	<h3>Warnings and Precautions for Biologic Therapies for Moderate-to-Severe AD: Helminth Infections</h3> <ul style="list-style-type: none"> <li>Helminth infections can co-occur with AD and should be treated before initiating biologic therapy</li> <li>Can be common in tropical and subtropical regions and disproportionately affect resource-limited areas</li> <li>If patients become infected while receiving biologic therapy and do not respond to anti-helminth treatment, discontinue biologic therapy until the infestation resolves</li> </ul> <p>Cutaneous Larva Migrans</p>	<p>Ma ciò porta anche a qualcosa di importante una volta che trattiamo con gli agenti biologici: dobbiamo escludere l'infezione da elminti; non possono coesistere. Questo non accade nel nord della Germania, ma può accadere nelle regioni tropicali e subtropicali. Anche le segnalazioni sono molto scarse, ma se il paziente ha una qualsiasi malattia, ad esempio la larva migrante cutanea, il trattamento con gli agenti biologici non sarà probabilmente il miglior trattamento da scegliere.</p>																																																																																										

# Affrontare l'impatto globale della dermatite atopica: Esplorazione delle buone prassi in continua evoluzione per la diagnosi e il trattamento

## Considerazioni sulle complicanze infettive nei pazienti con dermatite atopica

<p>23</p>	<h3>Infection Risk With JAK Inhibitors for Moderate-to-Severe AD</h3> <div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div style="width: 45%;"> <p><b>Infectious AEs Reported in 21% of Abrocitinib- or Upadacitinib-Treated Patients With Moderate-to-Severe AD From Placebo-Controlled Trials up to 16 Weeks</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>AE, n (%)</th> <th>Placebo (n=30)</th> <th>Abrocitinib 200 mg (n=96)</th> <th>Upadacitinib 300 mg (n=96)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Neutropenia</td> <td>27 (7.3)</td> <td>51 (8.7)</td> <td>35 (12.4)</td> </tr> <tr> <td>HSV</td> <td>6 (1.9)</td> <td>25 (4.2)</td> <td>20 (7.1)</td> </tr> <tr> <td>UTI</td> <td>4 (1.2)</td> <td>13 (2.2)</td> <td>10 (3.5)</td> </tr> <tr> <td>Herpes</td> <td>1 (0.3)</td> <td>3 (0.5)</td> <td>3 (1.1)</td> </tr> <tr> <td>Sinusalite</td> <td>0 (0.0)</td> <td>6 (1.1)</td> <td>7 (2.4)</td> </tr> <tr> <td>Gastroenteritis</td> <td>2 (0.6)</td> <td>8 (1.3)</td> <td>7 (1.1)</td> </tr> <tr> <td>IEC</td> <td>0 (0.0)</td> <td>7 (1.2)</td> <td>2 (0.7)</td> </tr> </tbody> </table> </div> <div style="width: 45%;"> <p><b>Infectious AEs Reported in 21% of Baricitinib-Treated Patients With Moderate-to-Severe AD From Placebo-Controlled Trials</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>AE, n (abrocitinib %)</th> <th>Placebo (n=30)</th> <th>Baricitinib 2 mg (n=570)</th> <th>Baricitinib 4 mg (n=459)</th> <th>Baricitinib 2 mg (n=476)</th> <th>Baricitinib 4 mg (n=489)</th> <th>All Subjects AD (n=2076)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Neutropenia</td> <td>27 (9.0)</td> <td>107 (8.6)</td> <td>107 (11.3)</td> <td>107 (11.3)</td> <td>107 (11.3)</td> <td>439 (22.0)</td> </tr> <tr> <td>HSV</td> <td>6 (2.0)</td> <td>13 (2.3)</td> <td>15 (2.8)</td> <td>15 (2.8)</td> <td>15 (2.8)</td> <td>54 (2.6)</td> </tr> <tr> <td>UTI</td> <td>4 (1.3)</td> <td>13 (2.3)</td> <td>15 (2.8)</td> <td>15 (2.8)</td> <td>15 (2.8)</td> <td>54 (2.6)</td> </tr> <tr> <td>Sinusalite</td> <td>0 (0.0)</td> <td>6 (1.1)</td> <td>7 (1.2)</td> <td>7 (1.2)</td> <td>7 (1.2)</td> <td>27 (1.3)</td> </tr> <tr> <td>Gastroenteritis</td> <td>2 (0.6)</td> <td>8 (1.4)</td> <td>7 (1.3)</td> <td>7 (1.3)</td> <td>7 (1.3)</td> <td>29 (1.4)</td> </tr> <tr> <td>IEC</td> <td>0 (0.0)</td> <td>7 (1.2)</td> <td>2 (0.4)</td> <td>2 (0.4)</td> <td>2 (0.4)</td> <td>11 (0.5)</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>Infection risk is slightly numerically increased in patients receiving JAK inhibitors vs placebo</b></p> </div> </div>	AE, n (%)	Placebo (n=30)	Abrocitinib 200 mg (n=96)	Upadacitinib 300 mg (n=96)	Neutropenia	27 (7.3)	51 (8.7)	35 (12.4)	HSV	6 (1.9)	25 (4.2)	20 (7.1)	UTI	4 (1.2)	13 (2.2)	10 (3.5)	Herpes	1 (0.3)	3 (0.5)	3 (1.1)	Sinusalite	0 (0.0)	6 (1.1)	7 (2.4)	Gastroenteritis	2 (0.6)	8 (1.3)	7 (1.1)	IEC	0 (0.0)	7 (1.2)	2 (0.7)	AE, n (abrocitinib %)	Placebo (n=30)	Baricitinib 2 mg (n=570)	Baricitinib 4 mg (n=459)	Baricitinib 2 mg (n=476)	Baricitinib 4 mg (n=489)	All Subjects AD (n=2076)	Neutropenia	27 (9.0)	107 (8.6)	107 (11.3)	107 (11.3)	107 (11.3)	439 (22.0)	HSV	6 (2.0)	13 (2.3)	15 (2.8)	15 (2.8)	15 (2.8)	54 (2.6)	UTI	4 (1.3)	13 (2.3)	15 (2.8)	15 (2.8)	15 (2.8)	54 (2.6)	Sinusalite	0 (0.0)	6 (1.1)	7 (1.2)	7 (1.2)	7 (1.2)	27 (1.3)	Gastroenteritis	2 (0.6)	8 (1.4)	7 (1.3)	7 (1.3)	7 (1.3)	29 (1.4)	IEC	0 (0.0)	7 (1.2)	2 (0.4)	2 (0.4)	2 (0.4)	11 (0.5)	<p>La seconda parte del trattamento, che di solito impiegiamo per i nostri pazienti, è costituita dagli inibitori delle JAK. Il tasso di infezione è numericamente più elevato con gli inibitori delle JAK abrocitinib e upadacitinib, ma anche con baricitinib si osserva un tasso più elevato, soprattutto per quanto riguarda l'herpes zoster (fuoco di Sant'Antonio), maggiore nei dosaggi più alti e minore in quelli più bassi, e il rischio generale di infezione virale ma anche batterica è leggermente aumentato nei pazienti che ricevono gli inibitori delle JAK.</p>
AE, n (%)	Placebo (n=30)	Abrocitinib 200 mg (n=96)	Upadacitinib 300 mg (n=96)																																																																																
Neutropenia	27 (7.3)	51 (8.7)	35 (12.4)																																																																																
HSV	6 (1.9)	25 (4.2)	20 (7.1)																																																																																
UTI	4 (1.2)	13 (2.2)	10 (3.5)																																																																																
Herpes	1 (0.3)	3 (0.5)	3 (1.1)																																																																																
Sinusalite	0 (0.0)	6 (1.1)	7 (2.4)																																																																																
Gastroenteritis	2 (0.6)	8 (1.3)	7 (1.1)																																																																																
IEC	0 (0.0)	7 (1.2)	2 (0.7)																																																																																
AE, n (abrocitinib %)	Placebo (n=30)	Baricitinib 2 mg (n=570)	Baricitinib 4 mg (n=459)	Baricitinib 2 mg (n=476)	Baricitinib 4 mg (n=489)	All Subjects AD (n=2076)																																																																													
Neutropenia	27 (9.0)	107 (8.6)	107 (11.3)	107 (11.3)	107 (11.3)	439 (22.0)																																																																													
HSV	6 (2.0)	13 (2.3)	15 (2.8)	15 (2.8)	15 (2.8)	54 (2.6)																																																																													
UTI	4 (1.3)	13 (2.3)	15 (2.8)	15 (2.8)	15 (2.8)	54 (2.6)																																																																													
Sinusalite	0 (0.0)	6 (1.1)	7 (1.2)	7 (1.2)	7 (1.2)	27 (1.3)																																																																													
Gastroenteritis	2 (0.6)	8 (1.4)	7 (1.3)	7 (1.3)	7 (1.3)	29 (1.4)																																																																													
IEC	0 (0.0)	7 (1.2)	2 (0.4)	2 (0.4)	2 (0.4)	11 (0.5)																																																																													
<p>24</p>	<h3>Warnings and Precautions for Oral JAK Inhibitors for Moderate-to-Severe AD</h3> <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 22%;"> <p><b>Serious Bacterial, Fungal, Viral, and Other Opportunistic Infections</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Consider the risks and benefits of treatment prior to initiating JAK inhibitors in patients                     <ul style="list-style-type: none"> <li>With chronic or recurrent infection</li> <li>Who have been exposed to TB</li> <li>With a history of a serious or an opportunistic infection</li> <li>Who have resided or traveled in areas of endemic TB or endemic mycoses</li> <li>With underlying health conditions that may predispose them to infection</li> </ul> </li> <li>If a patient develops a serious infection, including a serious opportunistic infection, interrupt JAK inhibitor treatment until the infection is controlled.</li> </ul> </div> <div style="width: 22%;"> <p><b>Tuberculosis</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Evaluate and test patients for TB before starting oral JAK inhibitor therapy. Consider paucibacillary screening for patients in highly endemic areas</li> <li>JAK inhibitors are not recommended for use in patients with active TB</li> <li>For patients with a new diagnosis of latent TB or prior untreated latent TB, or for patients with a negative test for TB infection, start preventive therapy for latent TB prior to initiating JAK inhibitor therapy</li> <li>Monitor patients for signs and symptoms of TB, including patients who tested negative for latent TB infection prior to initiating therapy</li> </ul> </div> <div style="width: 22%;"> <p><b>Viral Reactivation</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>If a patient develops HIV virus, consider interrupting JAK inhibitor therapy until the episode resolves</li> <li>Perform viral hepatitis screening and monitoring for reactivation in accordance with clinical guidelines before starting therapy and during therapy with JAK inhibitors</li> <li>JAK inhibitors are not recommended for use in patients with active HBV or HCV</li> <li>Monitor patients with inactive HBV for expression of HBV DNA during therapy with JAK inhibitors; consult a liver specialist if HBV DNA is detected</li> </ul> </div> <div style="width: 22%;"> <p><b>COVID-19</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>In patients with COVID-19, monitor for signs and symptoms of new infections during and after treatment with JAK inhibitors</li> <li>There is limited information regarding the use of JAK inhibitors in patients with COVID-19</li> <li>Risks and benefits of treatment with JAK inhibitors in patients with COVID-19 and other concurrent infections should be considered</li> </ul> </div> </div>	<p>Ma il rischio maggiore che si affronta è quello della riattivazione della TBC, che è rara in Nord America ma può verificarsi in Europa e nei paesi endemici. La riattivazione virale, soprattutto dell'epatite B e C, può essere particolarmente importante; pertanto, la vaccinazione contro l'epatite B e C è di cruciale importanza. Recentemente, durante la pandemia di COVID-19, è stato dimostrato che gli inibitori delle JAK possono avere effetti negativi su alcune infezioni di COVID-19. In generale è stato dimostrato che le infezioni batteriche, fungine, virali e altre infezioni opportunistiche gravi si verificano più frequentemente in quei pazienti trattati con l'inibitore delle JAK; in particolare i dati relativi alla reumatologia mostrano questo tipo di potenziale.</p>																																																																																	
<p>25</p>	<h3>Guidelines and Recommendations for Vaccinations in Patients With AD Receiving Biologic Therapy or JAK Inhibitors</h3> <div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div style="width: 22%; text-align: center;">  <p><b>Complete age-appropriate vaccinations as recommended by current immunization guidelines prior to initiating treatment with biologic or JAK inhibitor therapy</b></p> </div> <div style="width: 22%; text-align: center;">  <p><b>Avoid vaccination with live vaccines immediately prior to, during, and immediately after biologic or JAK inhibitor therapy. If indicated, live-attenuated vaccine can be administered 14-30 days prior to initiation of OR ≥3 months after cessation of biologic therapy</b></p> </div> <div style="width: 22%; text-align: center;">  <p><b>Inactivated vaccines can be administered safely to patients with altered immunocompetence. Based on available data, biologic therapy does not appear to affect immune response to non-live vaccines</b></p> </div> <div style="width: 22%; text-align: center;">  <p><b>COVID-19 vaccines currently approved in the United States (BioNTech, BNT162b2; mRNA-1273, JN-1/562S/75) are generally considered safe and effective in patients taking biologic therapy, although JAK inhibitors may attenuate the vaccination response</b></p> </div> </div>	<p>Infine, nelle linee guida su come trattare un paziente con dermatite atopica con gli inibitori delle JAK, credo sia importante consigliare di fare una vaccinazione appropriata, adeguata all'età e di evitare la vaccinazione con vaccini vivi, perché in questo tipo di paziente si possono usare vaccini inattivati, e in questo senso i vaccini anti-COVID-19 hanno dimostrato di essere efficaci. Ma la domanda è: sono efficaci anche senza le JAK? È quindi necessario interrompere il trattamento con l'inibitore delle JAK prima e poco dopo la vaccinazione.</p>																																																																																	










# Affrontare l'impatto globale della dermatite atopica: Esplorazione delle buone prassi in continua evoluzione per la diagnosi e il trattamento

## Considerazioni sulle complicanze infettive nei pazienti con dermatite atopica

<p>26</p>	<p><b>Patient Education Points</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Report eye discomfort while receiving biologic therapy</b> Advise patients to report any symptoms of eye discomfort such as redness, itching, pain, or blurred vision to their health care provider promptly</li> <li><b>Signs or symptoms of infection</b> Advise patients to watch for general signs of infection, such as fever, chills, cough, or sore throat, as well as specific signs of TB (eg, persistent cough, weakness, weight loss, fever, or night sweats) or HZ virus (eg, pain, itching, or tingling of the skin followed by erythema and blistering) Advise patients to seek immediate medical attention if signs or symptoms of infection occur</li> <li><b>Treatment with JAK inhibitors may increase the risk of infections and viral reactivation</b> Advise patients to avoid close contact with people who are sick, practice good hygiene such as frequent hand washing, and seek medical attention promptly if they develop any symptoms of infection</li> <li><b>Inform health care provider if receiving biologic therapy or JAK inhibitor prior to receiving vaccinations</b> Inform patients that taking biologic therapy or JAK inhibitors may suppress their immune system, making them more susceptible to infections. In addition, these medications may impact the effectiveness of some vaccines</li> </ul>	<p>Ritengo che sia molto importante istruire il paziente raccomandandogli di segnalare qualsiasi disturbo agli occhi. Dovremmo dire loro che il trattamento con l'inibitore delle JAK può aumentare il rischio di infezione, di riattivazione virale, ma anche che faremo di tutto per evitarlo. Anche i segni e i sintomi di infezione devono essere osservati attentamente dal paziente e, ad esempio, in caso di eczema erpetico, i pazienti devono sapere come reagire e informarci per tempo. Da parte nostra, come possiamo aiutarli molto più velocemente, adeguatamente e precocemente per trarne beneficio?</p>
<p>27</p>	<p><b>Patient Case #1</b></p> <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;"> <p><b>Tommy, a 6-year-old boy, has been struggling with eczema since he was 6 months old, despite the use of topical steroids and emollients.</b></p> <p>Since his diagnosis, his symptoms have progressively worsened, prompting his pediatrician to refer him to a pediatric dermatologist.</p> <p>After a thorough evaluation, the pediatric dermatologist diagnoses Tommy with moderate-to-severe AD and recommends initiating biologic therapy with dupilumab to manage his condition.</p> <p>To ensure that Tommy's parents are fully informed about the potential benefits and risks of his treatment, the dermatologist conducts a comprehensive education and counseling session.</p> </div> <div style="width: 45%; border: 1px solid red; border-radius: 15px; padding: 10px;"> <p><b>What side effects should Tommy's parents be advised to promptly report to his health care provider while on dupilumab?</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Constipation and dry mouth</li> <li>Inability to sleep through the night and irritability</li> <li>Ocular redness, itching, pain, or blurred vision</li> <li>Persistent cough and wheezing</li> </ul> </div> </div>	<p>Permettetemi, infine, di mostrarvi un caso. Tommy, un bambino di 6 anni, lotta contro l'eczema da quando aveva 6 mesi. Nonostante l'uso di steroidi topici ed emollienti fin dalla diagnosi, i sintomi sono progressivamente peggiorati, spingendo il pediatra a indirizzarlo a una dermatologia pediatrica. Dopo un'accurata valutazione, il dermatologo ha diagnosticato a Tommy una dermatite atopica di grado moderato-grave e gli ha consigliato di iniziare una terapia biologica con dupilumab per gestire la sua condizione. Per garantire che i genitori di Tommy siano pienamente informati sui potenziali benefici e rischi del trattamento, il dermatologo conduce una sessione di educazione e consulenza completa. Quindi, quali sono gli effetti collaterali che a genitori di Tommy dovrebbero segnalare tempestivamente al medico curante durante la somministrazione di dupilumab: stitichezza e secchezza delle fauci, incapacità di dormire per tutta la notte e conseguente irritabilità, arrossamento oculare, prurito, dolore o visione offuscata, o tosse persistente? Scopriamolo insieme. Spero che abbiate la risposta corretta. Penso che tutti siano molto importanti da segnalare, ma quello che si verifica più frequentemente tra i pazienti trattati con dupilumab come evento avverso noto, che può essere segnalato e dovrebbe essere segnalato in quel periodo di tempo è arrossamento oculare, prurito, dolore o visione offuscata.</p>

# Affrontare l'impatto globale della dermatite atopica: Esplorazione delle buone prassi in continua evoluzione per la diagnosi e il trattamento


## Considerazioni sulle complicanze infettive nei pazienti con dermatite atopica

<p>28</p>	<p><b>Patient Case #1 (cont)</b></p> <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;"> <p> Tommy, a 6-year-old boy, has been struggling with eczema since he was 6 months old, despite the use of topical steroids and emollients.</p> <p> Since his diagnosis, his symptoms have progressively worsened, prompting his pediatrician to refer him to a pediatric dermatologist.</p> <p>After a thorough evaluation, the pediatric dermatologist diagnoses Tommy with moderate-to-severe AD and recommends initiating biologic therapy with dupilumab to manage his condition.</p> <p>To ensure that Tommy's parents are fully informed about the potential benefits and risks of his treatment, the pediatric dermatologist conducts a comprehensive education and counseling session.</p> </div> <div style="width: 45%;"> <p> Which of the following preventive measures would not be appropriate to recommend to Tommy's parents before he starts biologic therapy with dupilumab?</p> <p>Screen for and treat pre-existing helminth infections</p> <p>Complete age-appropriate vaccinations as recommended by current guidelines</p> <p>Continue to use appropriate moisturizers, such as emollients, to maintain healthy skin</p> <p>Apply topical antibiotics daily to areas of eczema</p> </div> </div>	<p>Continuiamo con il caso di Tommy. Quale delle seguenti misure preventive non sarebbe opportuno raccomandare ai genitori di Tommy prima che inizi la terapia biologica con dupilumab? <b>Non</b> sarebbe appropriato effettuare uno screening e trattare un'infezione elmintica preesistente; completare le vaccinazioni appropriate per l'età, come raccomandato dalle linee guida attuali; continuare a usare creme idratanti appropriate, come gli emollienti, per mantenere la pelle sana; o applicare quotidianamente antibiotici topici nelle aree di eczema? Sono molto curioso di sentire le vostre risposte. Naturalmente, non bisogna usare antibiotici topici tutti i giorni. Questo è assolutamente controproducente e va evitato nella nostra pratica quotidiana.</p>
<p>29</p>	<p><b>Patient Case #2</b></p> <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;"> <p> John is a 55-year-old man who has a history of severe eczema for many years.</p> <p> Despite trying various topical and systemic treatments, his eczema remains poorly controlled. His dermatologist recommends starting an oral JAK inhibitor medication, which has been shown to be effective in treating moderate-to-severe AD.</p> </div> <div style="width: 45%;"> <p> Which of the following preventive measures would be most appropriate while preparing John to receive an oral JAK inhibitor?</p> <p>Ask for history of ocular disorders</p> <p>Evaluate and test for latent TB</p> <p>Ask about his alcohol use</p> <p>Provide education about sun exposure</p> </div> </div>	<p>Un altro caso. John, un uomo di 55 anni con un'anamnesi di eczema grave per molti anni. Nonostante abbia provato diversi trattamenti topici e sistemici, il suo eczema rimane scarsamente controllato. Il dermatologo consiglia di iniziare un farmaco inibitore delle JAK per via orale che si è dimostrato efficace nel trattamento della dermatite atopica da moderata a grave. Quale delle seguenti misure preventive sarebbe più appropriata quando si prepara John a ricevere un inibitore orale delle JAK: chiedere l'anamnesi di disturbi oculari; valutare il test per la TBC latente; informarsi sull'uso di alcolici; o fornire informazioni sull'esposizione al sole? Tutto è importante, ma credo che la cosa più importante sia la valutazione e il test per la TBC latente.</p>
<p>30</p>	<p><b>Patient Case #2 (cont)</b></p> <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;"> <p> John is a 55-year-old man who has a history of severe eczema for many years.</p> <p> Despite trying various topical and systemic treatments, his eczema remains poorly controlled. His dermatologist recommends starting an oral JAK inhibitor medication, which has been shown to be effective in treating moderate-to-severe AD.</p> </div> <div style="width: 45%;"> <p> Assume that John has inactive HBV. What would be the most appropriate next step for this patient?</p> <p>Follow clinical guidelines for monitoring potential reactivation before and during JAK inhibitor therapy.</p> <p>Discuss the possibility of using a biologic therapy instead of an oral JAK inhibitor because they are contraindicated in patients with HBV.</p> <p>Consult with a liver specialist and begin antiviral medication prior to starting JAK inhibitor therapy.</p> <p>Begin JAK inhibitor therapy while regularly checking his liver enzyme levels.</p> </div> </div>	



# Affrontare l'impatto globale della dermatite atopica: Esplorazione delle buone prassi in continua evoluzione per la diagnosi e il trattamento

## Considerazioni sulle complicanze infettive nei pazienti con dermatite atopica

31	<p><b>Microbiome: Puppy Power</b></p> <p>Babies who share their homes with a dog are much less likely to grow up into adults with allergies than those who don't.</p> <p>Once anathema, it now seems that a "dirty" environment can enrich a baby's microbiome and lessen their likelihood of developing everything from obesity to asthma. Again, it seems that we can rely on man's best friend to help us out.</p> <p>— Sujata Gupta</p> 	<p>Credo che questo sia di estrema importanza per tutti noi. Dobbiamo prenderci cura del nostro paziente. Dobbiamo essere molto cauti nella gestione di questo tipo di situazioni. Tuttavia, nella vita quotidiana, alcune disbiosi possono essere anche produttive. Il contatto precoce con i microrganismi molto presto non va evitato, l'infezione non è una contaminazione. Il nostro microbioma deve poter interagire e a volte dobbiamo ammettere che quando in passato si evitava il contatto con i microrganismi, ciò non si rivelava essere la soluzione. La soluzione è sempre stata quella di cercare di capire come si possa avere una malattia in stato stazionario, in cui la pelle sia sempre a contatto con microrganismi, che abbia questa eterogeneità del microbioma, che consenta di non avere la colonizzazione con lo <i>Staphylococcus</i>. E credo che questo sia qualcosa che stiamo ancora apprendendo: l'ipotesi dell'igiene non è ottimale, ma ciò di cui dobbiamo preoccuparci nel nostro paziente è l'infezione, sia cutanea che sistemica.</p>
32	<p><b>Thank You!</b></p>	<p>Con questo concludo e vi ringrazio per l'attenzione.</p>