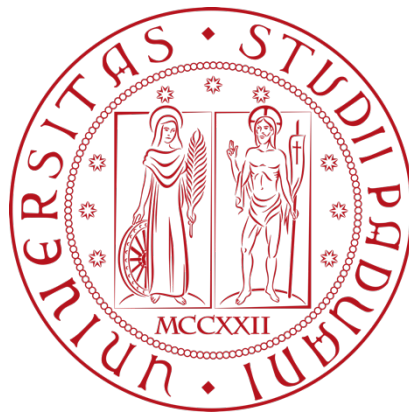


UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI PADOVA

DIPARTIMENTO DI SCIENZE DEL FARMACO

CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN FARMACIA



TESI DI LAUREA

Anticorpi monoclonali per il trattamento della dermatite
atopica: Tralokinumab

RELATORE: CHIAR.MA PROF.SSA CHILIN ADRIANA

LAUREANDO: DONATO ANDREA

ANNO ACCADEMICO 2023/2024

INDICE

1. INTRODUZIONE	1
2. EPIDEMIOLOGIA	3
3. EZIOLOGIA	5
3.1 Fattori genetici	5
3.2 Fattori epigenetici	6
3.3 Microbioma cutaneo	8
3.4 Fattori immunologici	10
4. PATOGENESI	13
4.1 Disfunzione barriera cutanea	13
4.2 Risposta immunitaria di tipo 2	16
4.3 Ruolo di IL-4 e IL-13	19
4.4 Prurito	22
5. TERAPIE	25
5.1 Terapie topiche	25
5.2 Terapie di recente approvazione	27
6. TRALOKINUMAB	31
6.1 Introduzione farmaco	31
6.2 Meccanismo d'azione	32
6.3 Studi analizzati	34
6.4 Risultati degli studi	39
6.5 Effetti collaterali	49
7. CONCLUSIONI	51
8. BIBLIOGRAFIA	53

1. INTRODUZIONE

La dermatite atopica è una malattia cutanea cronica e recidivante che affligge milioni di persone a livello mondiale, indipendentemente dall'età o dal genere.

Questa malattia si caratterizza per un'ampia varietà di sintomi variabili e persistenti, tra cui prurito intenso, arrossamento, secchezza e ispessimento cutaneo, che tendono a comparire durante le fasi acute, seguite da periodi di remissione.

Le zone più comunemente colpite sono mani, piedi, pieghe dei gomiti, parti posteriori delle ginocchia, polsi, caviglie, viso, collo e torace. Tuttavia, la malattia può presentarsi anche in altre zone, variando da individuo ad individuo.

La dermatite atopica causa un'inflammazione della pelle, provocando prurito e rossore e, oltre ai sintomi fisici, ha un impatto significativo sulla qualità della vita del paziente provocando anche stress psicologico.

Il prurito può compromettere diverse attività quotidiane, interferendo con il sonno notturno e riducendo la capacità di concentrazione sul lavoro, a scuola e durante le diverse attività che richiedono attenzione.

In questa tesi andremo ad approfondire l'utilizzo di anticorpi monoclonali per il trattamento della dermatite atopica, in particolare concentreremo la nostra attenzione su un farmaco che è stato approvato nel 2021 dall'FDA, il cui principio attivo è denominato Tralokinumab.

Questo farmaco fa parte della categoria degli anticorpi monoclonali ed agisce andando a bloccare l'azione dell'interleuchina 13 (IL-13), una interleuchina che riveste un ruolo cruciale nella patogenesi della dermatite atopica.

IL-13 è una componente essenziale per la risposta infiammatoria e contribuisce significativamente al processo infiammatorio che caratterizza questa malattia.

Tralokinumab si lega in maniera specifica all'IL-13, prevenendo così la sua interazione con i recettori specifici presenti sulle cellule.

Questo meccanismo d'azione provoca un'interruzione della cascata infiammatoria, riducendo l'infiammazione e alleviando i sintomi associati alla dermatite atopica, migliorando così la qualità della vita dei pazienti.

2. EPIDEMIOLOGIA

La dermatite atopica è una malattia cutanea infiammatoria cronica recidivante e remittente. La malattia è caratterizzata principalmente da lesioni squamose, pruriginose ed eritematose localizzate sulle superfici flessionali della cute. ^[1]

Nella popolazione pediatrica la dermatite atopica ha una frequenza di circa il 20%, e l'incidenza è in aumento da diversi decenni, sia nei paesi con elevata urbanizzazione ed economia ma anche nei paesi in via di sviluppo. ^[2]

La dermatite atopica è una delle malattie della pelle più comuni nell'infanzia; tale patologia si sviluppa del 60% dei casi entro il primo anno di vita e per il 90% dei casi fino a 5 anni. Anche gli adulti soffrono di dermatite atopica, gran parte dei pazienti ne soffre dall'infanzia, ma sono presenti anche nuovi casi che vengono diagnosticati in età più avanzata. ^[1,2]

Questa malattia ha un decorso molto lungo ed in tal modo l'infiammazione cronica ed il continuo prurito portano ad uno ispessimento della cute e alla lichenificazione. ^[2]

La presenza della patologia interferisce notevolmente con la qualità della vita del paziente in quanto il prurito persistente interferisce con le attività quotidiane e causa insonnia e disturbi del sonno. Lo standard più riconosciuto e più frequentemente utilizzato per diagnosticare la dermatite atopica è il prurito della pelle. ^[1]

Inoltre, i pazienti a cui è stato diagnosticato l'eczema atopico mostrano una maggiore incidenza di altre malattie allergiche. La dermatite atopica è però la patologia che si sviluppa per prima e poi possono comparire altre manifestazioni allergiche come allergie alimentari, l'asma e la rinite allergica. Tale triade di malattie viene definita marcia allergica (detta anche triade atopica). Recentemente sono state

studiate anche le relazioni e la coesistenza con altre patologie, tra cui ipertensione, diabete o malattie cardiache, così come malattie autoimmuni e disturbi mentali. Tale ricerca suggerisce una correlazione tra il grado della gravità della dermatite atopica e la prevalenza di tali malattie.^[2]

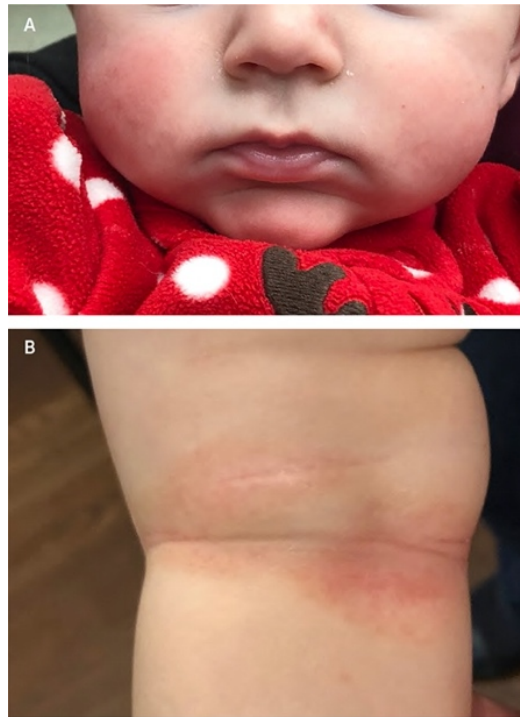


Figura 1 Manifestazione dermatite atopica ^[1]



Figura 2 Chiazze secche e squamose negli adulti affetti da dermatite atopica ^[1]

3. EZIOLOGIA

La dermatite atopica ha un'origine complessa e deriva da una combinazione di diversi fattori. La sua comprensione è resa difficile dal numero di fattori che agiscono in maniera sinergica influenzando la malattia.

Tra i principali fattori coinvolti, i più rilevanti includono le alterazioni genetiche, difetti e disturbi della barriera epidermica, risposte immunitarie alterate ed uno squilibrio nel microbioma della cute.^[2]

3.1 Fattori genetici

Per tale malattia era già presente uno sfondo genetico in quanto alcuni studi hanno riscontrato una maggiore incidenza nei bambini provenienti da famiglie in cui è presente una predisposizione a sviluppare malattie atopiche. Infatti, diversi studi sostengono che i figli di genitori con una precedente storia di malattie allergiche hanno una maggiore probabilità di sviluppare dermatite atopica. In particolare, è stato osservato che se i genitori soffrono di asma, rinite allergica o allergie alimentari, i figli hanno un rischio di 1,5 volte più elevato di sviluppare dermatite atopica. Inoltre, se un genitore soffre di dermatite atopica, i figli hanno un rischio aumentato di 3 volte di avere tale patologia e ancora se entrambi i genitori soffrono di dermatite atopica il rischio per i figli aumenta fino a 5 volte. ^[1,2]

La ricerca genomica ha individuato 31 siti cromosomici che possono essere associati ad una maggiore probabilità di sviluppare dermatite atopica. Tra i più importanti sono stati riconosciuti i geni che codificano proteine strutturali dell'epidermide. In particolare, è stato visto che le mutazioni di questi geni causano un deterioramento della barriera

epidermica e della sua funzione. La mutazione del gene che codifica per la filaggrina è considerata tra le principali mutazioni coinvolte nello sviluppo della dermatite atopica. Il gene in questione è stato individuato nel complesso genico di differenziazione epidermica (EDC) e si localizza sul braccio lungo del cromosoma 1q21. In particolare, l'EDC comprende un totale di 27 geni; 14 di questi sono implicati nella differenziazione dei cheratinociti e producono prevalentemente proteine che formano l'involucro cornificato. Gli altri 13 sono geni che codificano proteine che svolgono il ruolo di trasduttori di segnale per i processi di differenziazione dei cheratinociti e di altre cellule. In particolare, due mutazioni di filaggrina sono le varianti più frequenti tra gli europei. Le mutazioni di questa proteina sono fortemente correlate ad un aumentato rischio di sviluppare dermatite atopica e sono associate ad una forma di malattia rapida e severa. ^[2,4]

La filaggrina viene ad essere sintetizzata partendo dal suo precursore, ovvero la pro-filaggrina, la quale viene sottoposta all'azione di diversi enzimi, che permettono la formazione di filaggrina. Le mutazioni che portano ad una sintesi proteica compromessa causano una maggiore perdita di acqua (TEWL), eccessiva secchezza cutanea, la degradazione delle connessioni cutanee. Questi fattori comportano una maggiore permeabilità epidermica che è causata dalla alterata funzionalità della barriera cutanea. ^[2,3,4]

3.2 Fattori epigenetici

Accanto a tutti i fattori che possono provocare l'insorgenza della dermatite atopica, diversi studi hanno osservato ulteriori aspetti come, ad esempio, i cambiamenti epigenetici. Infatti, nella dermatite atopica i cambiamenti epigenetici riguardano geni noti per influenzare la risposta immunitaria e geni che codificano per le proteine

dell'epidermide. Diversi fattori ambientali come l'industrializzazione, l'inquinamento atmosferico, la dieta, l'uso di antibiotici ed il fumo sono delle variabili importanti che influiscono sui cambiamenti epigenetici.

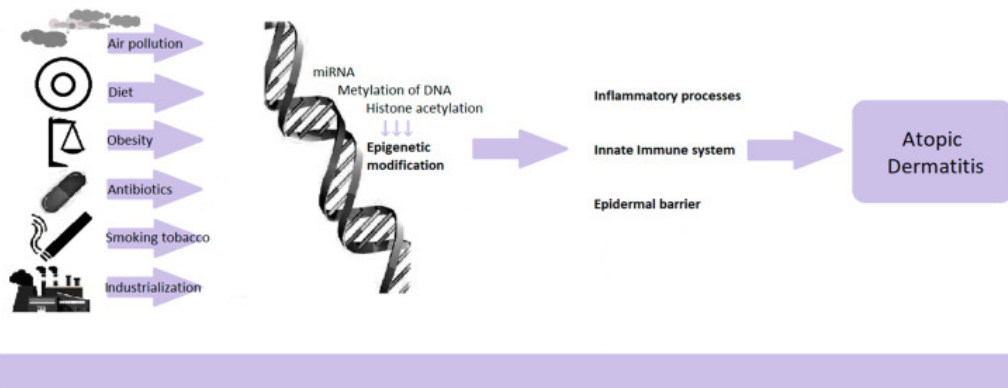


Figura 3 Regolazioni epigenetiche dipendenti da fattori ambientali [2]

Le variazioni dell'epigenoma possono stabilizzarsi nelle generazioni future, causando l'attivazione o la repressione della trascrizione di determinati geni. Questo processo influenza il comportamento cellulare, la loro attivazione e polarizzazione, oltre a regolare la produzione di citochine.

Tra le principali modifiche epigenetiche troviamo la metilazione del DNA tramite miRNA e l'acetilazione degli istoni. Le metilazioni del DNA avvengono attraverso l'aggiunta dei gruppi metilici, provocando una diminuzione dell'espressione del gene. Uno studio ha evidenziato che nei pazienti adulti, affetti da dermatite atopica, sono state osservate differenze di metilazione del DNA in 19 siti CpG, tali geni sono coinvolti nella differenziazione dei cheratinociti, nella proliferazione e nella risposta immunitaria.

Un altro processo di regolazione avviene a livello post-trascrizionale grazie ai miRNA. Queste sono delle piccole molecole di RNA a singolo filamento che riescono a legare mRNA per degradarlo o inibirne la traduzione. Tale fenomeno porta a delle modifiche nella regolazione dell'apoptosi, nel processo di morfogenesi, nel processo di proliferazione e regolazione del metabolismo cellulare, così come nella

trasduzione del segnale e nel differenziamento cellulare. I miRNA giocano un ruolo cruciale nella dermatite atopica in quanto sono coinvolti nell'espressione di geni che mediano diverse azioni: la polarizzazione di Th2, la funzione dei linfociti T regolatori, i processi infiammatori, le giunzioni strette, la proliferazione, l'apoptosi dei cheratinociti epidermici e la sintesi di citochine. Uno studio ha identificato 44 miRNA differenti tra pazienti affetti da dermatite atopica e pazienti sani: 34 miRNA down-regulation e 10 miRNA up-regulation. Particolare attenzione è stata rivolta verso miR-155 per il quale è stato osservato che le cellule T CD4+ erano le cellule che portavano ad un aumento dei livelli di miR-155 nelle lesioni cutanee. Inoltre, miR-155 è coinvolto nell'attivazione delle cellule T e riduce l'espressione di CTLA-4; in questo modo provoca il mantenimento dell'infiammazione cronica. [2]

3.3 Microbioma cutaneo

Altro fattore importante nello sviluppo della dermatite atopica è il microbioma cutaneo, il quale è costituito da una serie di microrganismi presenti sulla superficie dell'epidermide. Questi microrganismi sono coinvolti in processi di metabolismo e mantengono uno stato immunitario appropriato e la loro composizione varia da soggetto a soggetto. Il disturbo e la perdita di attività di tali microrganismi portano allo sviluppo di malattie, tra le quali è presente anche la dermatite atopica. Infatti, la composizione e la quantità dei microrganismi differiscono tra le persone affette da dermatite atopica e le persone sane. Nei pazienti affetti da eczema atopico, i trattamenti topici con diversi farmaci possono ripristinare la funzione di barriera e normalizzare il microbioma. Diversi studi hanno dimostrato che i pazienti con pelle atopica presentano una diminuzione dei batteri dei generi *Streptococcus*, *Corynebacterium* e *Cutibacterium* ed un

aumento dei generi di *Staphylococcus*. In particolare, lo *Staphylococcus aureus* sembrerebbe il batterio maggiormente implicato per lo sviluppo della dermatite atopica.

La proliferazione di questa specie è favorita da una ridotta presenza di filaggrina e da un'alterazione della struttura dei corneociti. Alcuni studi dimostrano che la malattia risulta aggravata da una maggiore colonizzazione e concentrazione di questa specie e di altri batteri. *Staphylococcus aureus* induce ad una maggiore tolleranza dei suoi antigeni nei confronti del sistema immunitario innato grazie all'incorporazione nella sua membrana di acidi grassi a catena corta non ramificati. Questo batterio ha la capacità di danneggiare l'epidermide, penetrandola, favorendo l'infiammazione e modificando la risposta immunitaria. [2]

Inoltre, *Staphylococcus aureus* è in grado di secernere proteasi, in particolare, stimola la serina proteasi e la metalloproteasi, le quali compromettono ulteriormente l'integrità della barriera epidermica. Alcuni studi dimostrano come la presenza di metalloproteasi è stata riscontrata in maniera maggiore nella cute lesionata di pazienti affetti da dermatite atopica rispetto a pazienti sani che, a differenza, non esprimono metalloproteasi. Le serine proteasi attivano il recettore PAR2, il quale è in grado di portare ad un aumento dell'infiammazione, del prurito e della rottura della barriera epidermica. Inoltre, l'attivazione di PAR2 riduce l'espressione e compromette la funzione delle proteine Tj. [2,4]

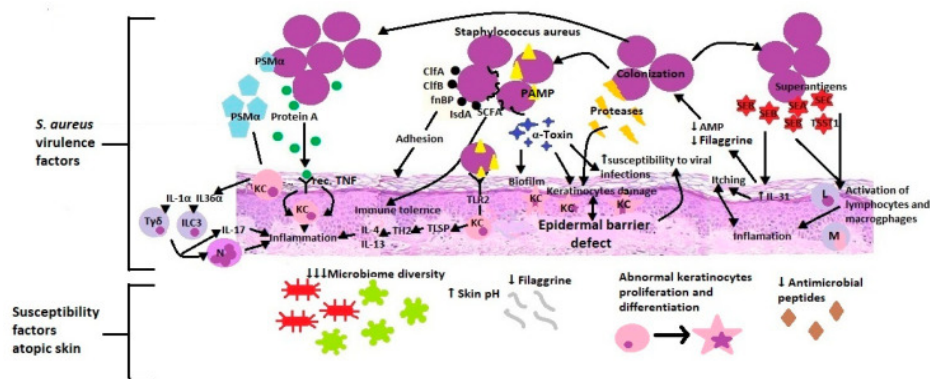


Figura 4 Fattori di virulenza di *S. aureus* e fattori di suscettibilità cutanea atopica ^[4]

3.4 Fattori immunologici

Nel valutare le origini della dermatite atopica, risulta essenziale considerare l'importanza dei disordini della regolazione del sistema immunitario. Queste disfunzioni si originano nel sistema immunitario innato, il quale rappresenta la prima linea di difesa del nostro organismo. Questa protezione iniziale include la barriera cutanea, le cellule immunitarie, le citochine, i recettori per il riconoscimento dei pattern (PRR), i peptidi antimicrobici e i microrganismi che popolano la pelle.

I recettori per il riconoscimento dei pattern (PRR) sono i responsabili del riconoscimento dei PAMP (patogen associated molecular patterns) ed includono i toll-like receptors (TLR), recettori NOD-like o NLR, i recettori della lectina tipo C (CLR) e le proteine di riconoscimento del peptidoglicano (PGRP). ^[2]

È stato riscontrato che i polimorfismi dei recettori toll-like (TLR) possono portare ad una maggiore predisposizione alla dermatite atopica in quanto favoriscono la colonizzazione dello *Staphylococcus aureus*. In particolare, le variazioni di TLR2 interrompono la normale risposta immunitaria allo *Staphylococcus aureus* portando così ad un aumento della sua colonizzazione. Infatti, i polimorfismi dei TLR provocano un'alterazione delle risposte immunitarie verso le infezioni, per questo motivo la cute dei pazienti affetti da dermatite atopica è più vulnerabile. Alcuni studi hanno dimostrato che la stimolazione del ligando TLR2 provoca un aumento della produzione delle citochine infiammatorie di tipo 2. È stata osservata anche una correlazione positiva tra l'espressione di TLR2 e i livelli del recettore per le IgE ad

alta affinità (FcεRI) i quali sono localizzati su diverse cellule immunitarie e la loro funzione consiste nel legare le IgE e svolgono un ruolo importante nella regolazione delle cellule immunitarie. È stato studiato che l'espressione del recettore per le IgE ad alta affinità (FcεRI) e TLR2 sono associati ad elevati livelli di IgE totali. ^[2,3]

La cute, inoltre, è in grado di produrre peptidi antimicrobici (AMP) i quali sono fondamentali per l'inibizione della crescita di patogeni microbici e supportano la colonizzazione di microbi commensali non patogeni. Un'espressione o una secrezione alterata di AMP possono contribuire ad un aumento della suscettibilità ad infezioni cutanee da virus, batteri e funghi dei pazienti affetti da dermatite atopica. ^[2,4]

Le cellule linfoidi innate hanno un ruolo importante per quanto riguarda la risposta immunitaria innata e nella regolazione dell'infiammazione. In particolare, il gruppo ILC2 partecipa all'immunità di tipo 2 in quanto producono citochine infiammatorie di tipo 2 come, per esempio, IL-4, IL-13, IL-5 e IL-9. L'alterazione o la stimolazione prolungata delle cellule linfoidi innate ILC può intensificare le malattie infiammatorie, inclusa la dermatite atopica. Nei soggetti affetti da questa patologia, si osserva un aumento di ILC2 nelle zone cutanee colpite. Le ILC presenti nella cute sono attivate da TSLP, una proteina che viene rilasciata in maniera elevata in pazienti che soffrono di dermatite atopica. ^[2,3]

Diversi studi hanno dimostrato che un'eccessiva attività dei linfociti Th2 porta ad un aumento delle citochine IL-4, IL-5 e IL-13. Questa infiammazione danneggia ulteriormente la barriera cutanea, inducendo i cheratinociti a rilasciare citochine pro-infiammatorie come TSLP, IL-25 e IL-33, che a loro volta attivano la risposta immunitaria Th2. Inoltre, TSLP promuove l'attivazione delle cellule dendritiche e migliora l'espressione di IL-4, IL-5 e IL-13. La stimolazione continua di IL-4 e IL-13 causa una diminuzione dell'espressione di filaggrina nell'epidermide e l'infiammazione acuta ostacola la sintesi di altre

proteine e questo si traduce in una compromissione della ricostruzione della barriera. [2]

4. PATOGENESI

La patogenesi della dermatite atopica è mediata dalle interazioni tra la compromissione della barriera cutanea e una risposta immunitaria anomala caratterizzata da un'inflammatione di tipo 2 (T2) aumentata.

È stato osservato come la disfunzione della barriera cutanea favorisca lo sviluppo dell'inflammatione di tipo 2 e come l'inflammatione di tipo 2, a sua volta, influenzi la disfunzione della barriera cutanea.

4.1 Disfunzioni barriera cutanea

La pelle svolge principalmente il ruolo di creare una barriera protettiva tra l'interno e l'esterno dell'organismo. Le funzioni principali della barriera epidermica sono: limitare l'assorbimento chimico ambientale, limitare la perdita di acqua e prevenire le infezioni microbiche. La barriera epidermica è inoltre in grado di garantire la protezione dai danni meccanici, chimici e microbici attraverso la produzione dei cheratinociti tramite un processo definito cheratinizzazione.

Tale processo permette la maturazione delle cellule epidermiche dagli strati epidermici basali per formare le cellule appiattite dello strato corneo. La proliferazione dei cheratinociti avviene a livello dello strato basale. A seguito della divisione cellulare in questa zona, i cheratinociti iniziano a differenziarsi e si spostano progressivamente verso lo strato corneo attraversando l'epidermide. Questo processo permette la formazione di diversi strati di cheratinociti all'interno dell'epidermide come lo strato basale, lo strato spinoso, lo strato granuloso e lo strato corneo. Lo strato corneo rappresenta quindi lo strato più esterno della pelle ed è costituito da cellule chiamate corneociti, caratterizzate da una struttura appiattita e priva di nucleo. Lo sviluppo e il

mantenimento di questo strato più esterno risultano fondamentali per mantenere la capacità di difesa dell'organismo. Lo strato corneo svolge quindi un ruolo cruciale e di fondamentale importanza nella protezione dell'organismo, agendo come una barriera di difesa. Per chiarire la struttura dello strato corneo viene utilizzato il modello "malta e mattoni", in cui i corneociti, che rappresentano i mattoni, sono immersi in una matrice continua di lipidi, che rappresentano la malta. Inoltre, ogni corneocita è circondato da un guscio proteico, un involucro composto da loricrina, involucrina e filaggrina. È fondamentale che i componenti della barriera epidermica non siano rovinati o mal funzionanti, altrimenti viene meno la sua funzione. [3]

Numerosi studi confermano un'alterazione della barriera cutanea nella dermatite atopica. Inoltre, è stata rilevata un'espressione anomala di molecole come loricrina, filaggrina e involucrina nei pazienti affetti da questa patologia.

Come ulteriore barriera fisica conosciamo le giunzioni strette (Tj), le quali sono presenti nello strato granuloso dell'epidermide e permettono il collegamento delle cellule epiteliali e limitano la penetrazione di allergeni, microbi ed irritanti e regolano la TEWL. È stato anche evidenziato che le Tj, se compromesse, possono provocare una funzione anomala della barriera cutanea. Tramite diversi studi è stato visto che nei topi, l'eliminazione della claudina-1 (CLDN1), che rappresenta la principale proteina di adesione delle giunzioni strette, ha dimostrato che è in grado di causare un'alterazione della barriera epidermica. Inoltre, nei pazienti affetti da dermatite atopica, è stata riscontrata una ridotta espressione di CLDN1 anche nelle zone della cute non colpita da lesioni. Ulteriori studi hanno anche affermato che le anomalie della Tj influenzano in maniera negativa i lipidi epidermici e i processi metabolici associati alla filaggrina. È stato dimostrato anche che l'infiammazione di tipo 2 può indebolire la funzione delle Tj nella dermatite atopica, studi in vitro hanno inoltre evidenziato che IL-4, IL-13 e IL-31 riducono l'espressione di CLDN1. [3,4]

Le mutazioni di filaggrina sono frequenti in questa patologia e sono associate alle forme più gravi, all'insorgenza precoce e al rischio maggiore di andare incontro ad altri disturbi atopici. Queste mutazioni sono state associate anche a forme più lievi di dermatite atopica ma in maniera minore rispetto a quella osservata per le forme più gravi. ^[2,4]

La filaggrina rappresenta una proteina fondamentale presente nei corneociti. Tale proteina origina dalla pro-filaggrina, che viene espressa nello strato granuloso. Quest'ultima rappresenta il principale elemento presente nei granuli di cheratoialina. Questo precursore viene fosforilato e scisso per portare alla formazione di più monomeri di filaggrina.

La filaggrina svolge un elevata quantità di ruoli, tra questi conosciamo la regolazione del processo di cheratinizzazione e del pH della cute, inoltre favorisce l'aggregazione dei filamenti di cheratina. La proteasi caspasi 14 ha la funzione di degradare la filaggrina in modo da portare alla produzione di fattori idratanti naturali (NMF) i quali risultano essenziali per mantenere l'idratazione della barriera cutanea.

Nei pazienti con dermatite atopica è stata riscontrata una riduzione dell'espressione della filaggrina anche in assenza di mutazioni. Questo risulta essere causato dai mediatori dell'infiammazione di tipo 2 come IL-4, IL-13, IL-33 e TSLP che sono in grado di provocare una riduzione di filaggrina. Le alterazioni cutanee legate alla carenza di filaggrina diventano significativamente più gravi quando sono combinate con gli effetti dell'interleuchina 4 e dell'interleuchina 13. ^[4]

Studi in vitro hanno evidenziato che la stimolazione di IL-4 e IL-13 provoca condizioni di spongiosi, un ispessimento epidermico, un innalzamento del pH cutaneo e aumento della permeabilità sia in condizioni cutanee normali sia in carenza di filaggrina. Tuttavia, in condizione in cui era presente una carenza di filaggrina, IL-4 e IL-13 hanno provocato una riduzione delle proteine di barriera come loricrina e involucrina ed è stata riscontrata anche una riduzione della

presenza delle giunzioni strette Tj. Inoltre, hanno intensificato la proliferazione dello strato basale con un aumento dei livelli di TSLP in maniera maggiore rispetto ai casi studiati che presentavano una cute con livelli di filaggrina nella norma. [4]

Queste ricerche suggeriscono che l'interazione tra l'immunità innata di tipo 2 e la mancanza di filaggrina può facilitare lo sviluppo di dermatite atopica in maniera più efficace rispetto a ciascuno di questi fattori presi singolarmente.

4.2 Risposta immunitaria di tipo 2

Il danneggiamento dell'epidermide innesca una risposta immunitaria, scatenando a sua volta una cascata di processi pro-infiammatori. La rottura della barriera cutanea permette l'accesso agli antigeni esterni e questo porta all'attivazione della risposta immunitarie di tipo 2.

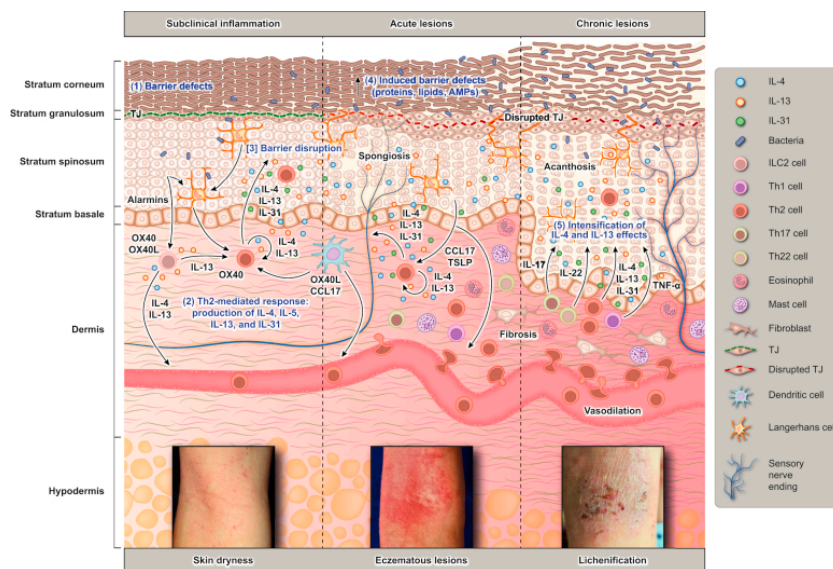


Figura 5 Rottura barriera cutanea e infiammazione di tipo due nella dermatite atopica [4]

Le cellule di Langerhans e le cellule dendritiche captano gli antigeni e successivamente li presentano alle cellule T naïve e attivano le cellule Th2, provocando un aumento della produzione delle citochine coinvolte nell'infiammazione come IL-4 e IL-13. La rottura dell'epidermide provoca, inoltre, un aumento del rilascio di allarmine che, a loro volta, agiscono attivando una serie di cellule immunitarie che portano ad un innalzamento della concentrazione di molecole pro-infiammatorie. ^[4]

In molti pazienti affetti da dermatite atopica si osserva una risposta immunitaria di tipo 2 amplificata rispetto al normale. Questa risposta comporta la secrezione di citochine come IL-4, IL-13 e IL-5 da parte di diverse cellule immunitarie, tra cui conosciamo le cellule T helper di tipo 2 (Th2) CD4+ di memoria, le cellule linfoidi innate di tipo 2 (ILC2) oltre a mastociti e basofili. In particolare, l'infiammazione di tipo 2 è caratterizzata dalla sovraespressione delle citochine IL-4, IL-5, IL-13 e IL-31. Queste citochine, in particolare IL-4 e IL-13, fungono da percorso chiave di avvio per le malattie infiammatorie di tipo 2.

La rottura della barriera cutanea stimola quindi la penetrazione di microbi o allergeni, i quali vengono catturati dalle cellule di Langerhans e dalle cellule dendritiche presenti nella cute, che penetrano dalle giunzioni strette e presentano l'antigene alle cellule T naïve ed attivano le cellule Th2 che portano poi al rilascio delle citochine di tipo 2. La rottura della barriera cutanea stimola le cellule epiteliali a rilasciare allarmine come, per esempio, TSLP, IL-18, IL-25 e IL-33. Di conseguenza, le allarmine permettono l'attivazione dei linfociti T helper di tipo 2 (Th2) ed inoltre provocano l'attivazione delle cellule linfoidi innate di tipo 2 (ILC2) e basofili i quali permettono il rilascio di citochine infiammatorie di tipo 2. ^[4,5,6]

Le allarmine, in particolare TSLP, inducono le cellule dendritiche a produrre il ligando OX40 (OX40L) che, a sua volta, si lega ai recettori OX40 sulle cellule T naïve. Questa interazione agisce come co-stimolatore e facilita la differenziazione delle cellule T CD4+ naïve in

Th2, con conseguente produzione di citochine IL-4, IL-5 e IL-13. Le risposte indotte da TSLP e OX40L sono risultate fondamentali per lo sviluppo della dermatite atopica. [3]

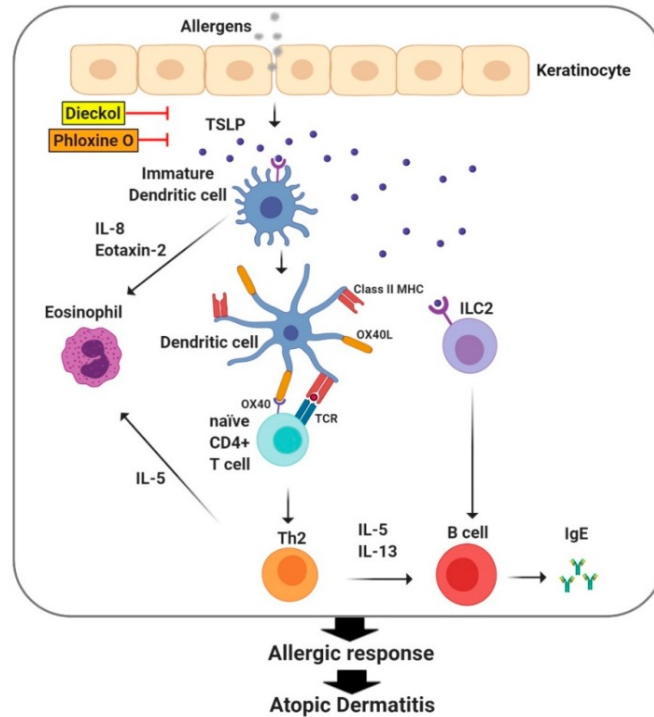


Figura 6 TSLP innesca le fasi della risposta immunitaria nella cute [3]

È stato dimostrato che anche le cellule linfoidi innate (ILC) svolgono un ruolo importante nelle risposte immunitarie e nella regolazione dell'infiammazione. Le cellule ILC2 presenti nella cute vengono attivate dalle allarmine, come TSLP, IL-33 e IL-25, e rispondono agli antigeni Th2 e producono citochine di tipo 2 come le interleuchine IL-4, IL-5, IL-9 e IL-13 che giocano un ruolo importante nei processi infiammatori. La disregolazione o l'attivazione cronica di ILC porta allo sviluppo delle malattie infiammatorie come la dermatite atopica. In particolare, è stato poi osservato che ILC2 è aumentata nella pelle lesionale di pazienti con dermatite atopica. [2,3]

4.3 Ruolo di IL-4 e IL-13

Nell'infiammazione di tipo 2 le cellule Th2, le cellule ILC2, i mastociti ed i basofili sono tutti coinvolti nella produzione di citochine infiammatorie, chiave in questa risposta. Tra queste le principali sono IL-4 e IL-13.

IL-4 e IL-13 svolgono ruoli simili; ad esempio, entrambe queste citochine contribuiscono all'infiammazione e alla disfunzione della barriera attraverso cambiamenti che colpiscono le cellule immunitarie e le cellule strutturali, intensificano le vie del prurito provocando un aumento di questo tipico sintomo e favoriscono la colonizzazione di *Staphylococcus aureus* nella dermatite atopica. Inoltre, IL-4 svolge un'azione ulteriore, a differenza di IL-13, ovvero promuove la differenziazione delle cellule T helper da Th0 a Th2. [4]

Per queste interleuchine sono presenti due tipi di recettori: i recettori di tipo 1 e i recettori di tipo 2. I recettori di tipo 1 comprendono la catena IL-4R α e la subunità comune della catena gamma (γ c). Tali catene interagiscono con JAK1 e JAK3 rispettivamente, e avviano il percorso dell'attivazione della trascrizione STAT6. Il recettore di tipo 2 è caratterizzato dalla catena IL-4R α e della catena IL-13R α 1. Queste subunità sono in grado di portare all'attivazione di JAK1 e la tirosin chinasi 2 (TYK2) che, a loro volta attivano STAT6. Entrambe le citochine, sia IL-4 che IL-13, risultano capaci di interagire con questo recettore. La subunità recettoriale IL-4R α , presente su entrambi i tipi di recettore, è in condivisione per l'interleuchina 4 e l'interleuchina 13. Questo sito di legame provoca una competizione tra le due citochine.

L'interleuchina 13 è in grado di interagire con la subunità recettoriale IL-13R α 2, per la quale diversi studi hanno evidenziato che questa subunità lega la proteina CH3L1, chiamata anche YKL-40. Questo legame attiva un percorso alternativo che coinvolge proteine chinasi attivate da mitogeni. [6]

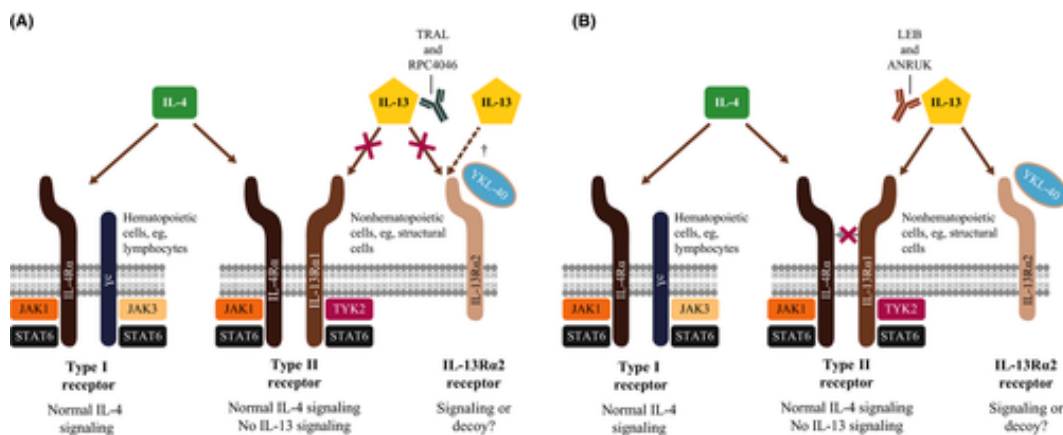


Figura 7 Struttura del recettore per IL-4 e IL-13 [6]

Alcuni studi hanno rilevato che nelle cellule ematopoietiche si rilevano bassi livelli di IL-13 α 1 e livelli più elevati di yc necessari per l'assemblaggio dei recettori di tipo 1. Al contrario, nelle cellule non ematopoietiche, come le cellule dei tessuti strutturali, si osserva un'espressione di yc inferiore o assente e una maggiore quantità di IL-13R α 1 che sono necessari per la formazione dei recettori di tipo 2. Infatti, i recettori di tipo 1 e tipo 2 sono espressi in maniera differente in base ai diversi tipi di cellule. Il rapporto tra IL-4 e IL-13 determina quale delle due citochine guiderà la risposta infiammatoria in quanto IL-4 e IL-13 competono per il legame al recettore di tipo 2.

Le ricerche più recenti hanno dimostrato che IL-4 ha un ruolo predominante a livello centrale della risposta infiammatoria di tipo 2 a causa della sua elevata affinità per il recettore di tipo 1. IL-13, invece, ha un ruolo che è stato maggiormente riscontrato a livello delle aree periferiche del nostro organismo, come ad esempio nei tessuti, dove si riscontra un numero maggiore di recettori di tipo 2. Per questo motivo gli studi sostengono che IL-13 giochi un ruolo più importante nella risposta infiammatoria di tipo 2 rispetto ad IL-4 a livello cutaneo. Gli studi inoltre riportano una maggiore presenza di IL-13 rispetto ad IL-4 nei pazienti affetti da questa patologia. L'interleuchina 4 mantiene

anch'essa un ruolo importante nella dermatite atopica a causa della sua elevata affinità per la sua subunità recettoriale, che risulta maggiore rispetto a quella di IL-13. [6]

IL-4 e IL-13 competono per il legame al recettore di tipo 2 ma l'affinità più alta di IL-4 ha un'influenza significativa e tale dato spiega il ruolo importante dell'interleuchina in questa patologia tramite la segnalazione attraverso questo recettore. D'altro canto, è stata confermata la maggiore rilevanza di IL-13 in questa patologia in quanto sono stati esaminati diversi pazienti affetti da dermatite atopica ai quali sono stati controllati i livelli di mRNA di IL-13 e IL-4. In questi studi è stata osservata una dominanza dell'espressione di mRNA per IL-13, e queste sono ulteriori documentazioni che suggeriscono che la dermatite atopica è indotta principalmente da IL-13 piuttosto che da IL-4. [6]

Queste interleuchine hanno un impatto piuttosto importante per quanto riguarda l'infiammazione della cute a causa del legame con il recettore e l'attivazione del fattore di trascrizione STAT6. Infatti, IL-13 e IL-4 mediano una serie di effetti come la riduzione dell'espressione delle proteine di membrana (come filaggrina, loricrina e involucrina) e portano ad una diminuzione degli AMP presenti sulla cute aumentando la probabilità di colonizzazione dello *Staphylococcus aureus*.

IL-13, grazie al legame con il complesso recettoriale IL-13R α 2/YKL-40, induce un aumento della deposizione di collagene e del rimodellamento del tessuto fibrotico, eventi spesso osservati nelle lesioni croniche. Infine, questa citochina permette la produzione delle metalloproteasi, in particolare MMP-9, nei cheratinociti umani, e ciò permette la migrazione cellulare ed il rimodellamento dei tessuti attraverso l'azione sul collagene nella membrana basale.

Le azioni mediate da IL-13 e i diversi studi, che indicano la sovraespressione della suddetta interleuchina nella cute, portano a

supportare l'ipotesi che la dermatite atopica sia sempre più una patologia causata da questa interleuchina. [6]

4.4 Prurito

Il prurito è un sintomo della malattia che influenza principalmente le attività quotidiane e la qualità della vita dei pazienti affetti da dermatite atopica. Tale sintomatologia è presente in gran parte delle persone affette da questa patologia. Il prurito è considerato come un sintomo distintivo della dermatite atopica, che è responsabile dell'impatto negativo sulla qualità della vita del paziente. I trattamenti della dermatite atopica hanno come priorità quella di portare ad un'attenuazione di questo prurito. [2,5]

Alla dermatite atopica è associato un importante impatto psicologico e psicosociale sui pazienti e sui loro assistenti, tale impatto spesso è ricondotto al prurito. Tra i principali disturbi che causano il prurito, il più impattante è il disturbo del sonno, che può interessare le fasi iniziali ma anche le fasi del mantenimento. Questo impatto può causare sonnolenza diurna ed uno scarso rendimento nelle attività quotidiane. Inoltre, i disturbi del sonno possono portare ad un aumento dello stress nei pazienti. [7]

La risposta immunitaria è la principale causa del ciclo prurito-grattamento in quanto le citochine prodotte attivano i loro recettori che si trovano a livello delle fibre cutanee deputate alla trasmissione del prurito, come è stato dimostrato in gran parte dalle terapie biologiche che inibiscono le principali vie di segnalazione coinvolte nel prurito. [4,5]

Il prurito patologico dovuto alla dermatite atopica, oltre ad influenzare la vita del paziente, provoca ulteriori rotture della barriera cutanea; questo fattore promuove ulteriormente la colonizzazione dello

Staphylococcus aureus e provoca il rilascio di allarmine che aumentano l'infiammazione di tipo 2. [4]

Le cellule della cute hanno un importante ruolo nel prurito in quanto rilasciano TSLP e altre allarmine che promuovono il prurito in risposta ai mediatori infiammatori di tipo 2. [2]

Le citochine rilasciate durante l'infiammazione di tipo 2 e le allarmine sono in grado di promuovere il ciclo prurito-grattamento in quanto portano all'attivazione dei neuroni sensoriali pruritogeni che presentano i recettori specifici per queste citochine. Nello specifico, IL-4 e IL-13 agiscono andando ad aumentare la sensibilità dei neuroni in modo da renderli più reattivi alle sostanze che inducono prurito. [2,5]

Tramite degli studi effettuati in laboratorio su dei modelli murini, è stato osservato che tali citochine stimolano il prurito acuto, cronico ed il comportamento di grattarsi.

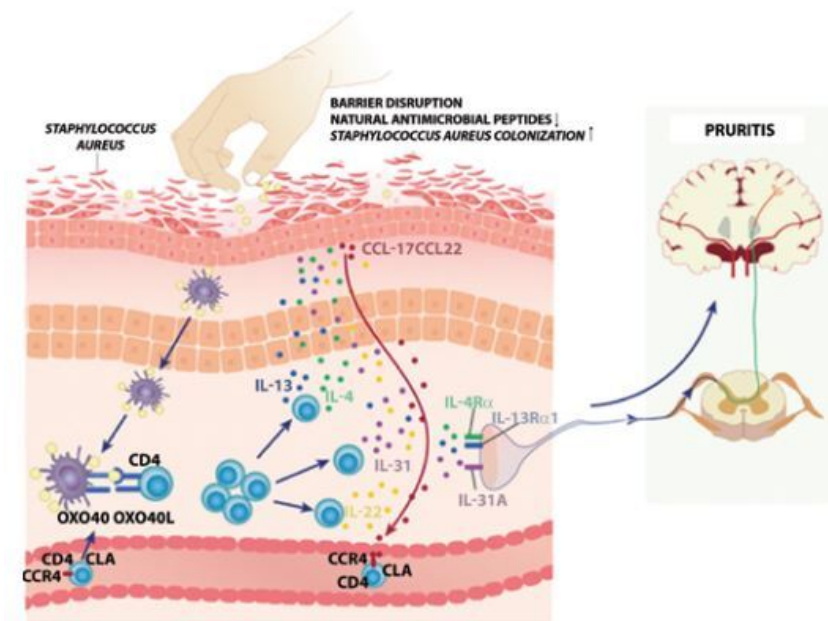


Figura 8 Vie di stimolazione del prurito [5]

È stato osservato che i pazienti affetti da dermatite atopica presentano una densità e una ramificazione dei neuroni in maniera maggiore rispetto a pazienti con condizione cutanea normale.

È quindi stato accertato che la rottura della barriera cutanea influisce sul posizionamento e sulla densità delle terminazioni nervose sensoriali nella dermatite atopica.

Infine, è stato studiato che nella pelle di pazienti con dermatite atopica e nei modelli murini, le fibre dei neuroni sensoriali penetrano tra le Tj nelle aree in cui si ha una barriera cutanea interrotta. ^[4]

5. TERAPIE

5.1 Terapie topiche

Emollienti

Questi prodotti sono utilizzati per il trattamento giornaliero della dermatite atopica, indipendentemente dalla gravità della patologia. Sono prodotti che permettono di ripristinare l'idratazione dell'epidermide, riescono ad attenuare la gravità della malattia e ad aumentare gli intervalli tra una riacutizzazione e l'altra e sono spesso utilizzati come farmaci primari per la riacutizzazione e il mantenimento.

Sono di largo utilizzo emollienti con un elevato contenuto lipidico in quanto sono prodotti validi per l'aiuto e per la loro efficacia nel trattenere l'idratazione della cute. Di questi prodotti esiste una ampia gamma, nella quale si distinguono quelli che necessitano di prescrizione medica ed altri che invece non la richiedono. Spesso non viene definita la frequenza di applicazione di questi trattamenti, ma il più delle volte vengono indicate una o due applicazioni giornaliere.

In particolare, FDA ha approvato una serie di dispositivi emollienti che necessitano di prescrizione medica i quali comprendono una nuova classe di agenti topici in grado di ripristinare l'idratazione della pelle, che vanno ad agire sulla disfunzione della barriera cutanea. Questi dispositivi sono stati ideati con una combinazione ideale di lipidi ed acqua, che replica la composizione naturale degli strati della cute.

In questi pazienti viene spesso consigliata una pulizia accurata della cute tramite l'utilizzo di prodotti detergenti non aggressivi prima dell'applicazione di emollienti. ^[1]

Corticosteroidi topici (TCS)

I corticosteroidi topici sono una classe di farmaci utilizzati come prima linea per il trattamento della fase acuta della dermatite atopica in quanto portano ad una attenuazione della risposta infiammatoria.

Tali farmaci presentano potenza ed efficacia differente in base alla loro composizione e vanno consigliati in base alla gravità della patologia.

Tra i più utilizzati conosciamo Colobetazol 0.05%, Fluocinonide 0.05%, Betamethasone valerate 0.1%, Triamcinolone acetone 0.1%, Fluticasone propionate 0.005%, Desonide 0.05% e Hidrocortisone 2.5%.

Spesso il trattamento con questi farmaci avviene durante tutto il periodo di riacutizzazione dell'infiammazione per una durata che varia in base al miglioramento clinico e solitamente richiede l'applicazione del farmaco con una frequenza di una o due volte al giorno.

I corticosteroidi topici sono farmaci con un buon profilo di sicurezza ma non sono privi di effetti avversi in quanto possono provocare atrofia cutanea, smagliature, ipopigmentazioni ed eruzioni acneiformi.

Molti studi dimostrano che questi farmaci sono in grado di condurre ad un miglioramento della struttura e della funzione cutanea portando ad un aumento dell'idratazione dello strato corneo.

Altri studi, invece, hanno evidenziato che i corticosteroidi topici portano ad una diminuzione dell'espressione di biomarcatori dell'infiammazione ma anche di involucrina e AMP provocando una interruzione dello strato corneo. ^[1]

Inibitori della calcineurina (TCI)

Gli inibitori della calcineurina sono spesso utilizzati come trattamento di seconda linea nella dermatite atopica, sono degli

immunomodulatori i quali possono anche essere utilizzati come trattamento di prima linea in associazione con i corticosteroidi topici. Tali farmaci sono raccomandati sia per un utilizzo breve che per un utilizzo più prolungato per la terapia di mantenimento.

Tra gli inibitori della calcineurina disponibili in commercio conosciamo Tacrolimus (Protopic) e Pimecrolimus (Elidel). Uno studio ha dimostrato che l'applicazione due volte a settimana di entrambi i farmaci provoca un'estensione del tempo che percorre tra le riacutizzazioni. In particolare, nel trattamento della dermatite atopica, il Tacrolimus viene utilizzato per i casi moderati-severi, mentre il Pimecrolimus nei casi medi-moderati in quanto il Tacrolimus si è rivelato più efficace nel ridurre prurito ed infiammazione.

Questa classe di farmaci è spesso utilizzata per il trattamento della cute nelle zone del corpo dove la pelle risulta avere uno strato più sottile come, ad esempio, sul viso o sul collo. Infatti, grazie alle sperimentazioni di questi farmaci, è stato evidenziato che provocano un'insorgenza di effetti avversi in maniera minore rispetto ai corticosteroidi topici. Diversi studi hanno dimostrato che tali farmaci migliorano la struttura e la funzione della barriera cutanea nella dermatite atopica. In particolare, si è visto che portano ad un miglioramento dell'idratazione della cute, migliorano la TEWL e i livelli di loricrina e involucrina. Questi farmaci hanno contribuito al ripristino della normale struttura cutanea. ^[1]

Gli studi approfonditi sulla patogenesi della dermatite atopica hanno portato allo sviluppo di trattamenti sistemici mirati per la via infiammatoria di tipo 2.

5.2 Terapie di recente approvazione

JAK inibitori (JAKi)

I JAK inibitori sono dei farmaci che riescono ad andare a bloccare le vie di segnalazione JAK e del trasduttore del segnale e attivatore della trascrizione (JAK-STAT) che sono quelle vie che mediano l'effetto delle citochine centrali nella patogenesi della dermatite atopica. I JAK inibitori sono delle piccole molecole caratterizzate da un'elevata velocità d'azione e possono essere utilizzate sia per via topica che per via orale.

I JAK inibitori per via orale che sono stati approvati sono Baricitinib che inibisce selettivamente JAK1/JAK2 mentre Upadacitinib e Abrocitinib inibiscono JAK1.

In particolare, Baricitinib è stato testato negli studi a lungo termine ed ha portato ad un miglioramento significativo della dermatite atopica moderata-grave negli adulti. Sono stati esaminati due differenti dosaggi (2 e 4 mg) che, come è stato osservato, portano entrambi ad un miglioramento del prurito, del sonno e della qualità della vita.

Upadacitinib è stato esaminato in studi a lungo termine con due differenti dosaggi (15 e 30 mg) sia in monoterapia che in associazione con corticosteroidi topici. Così facendo è stata notata un'ottima risposta iniziale che potrebbe essere mantenuta anche a lungo termine con un beneficio maggiore per i 30 mg rispetto ai 15 mg giornalieri. Sono stati riscontrati in maniera maggiore eventi avversi per la terapia con 30 mg come acne, naso faringite, infezioni delle vie respiratorie superiori, cefalea, tosse e nausea.

Abrocitinib è un ulteriore farmaco approvato per il trattamento della dermatite atopica. Alcuni studi dimostrano che il suo utilizzo porta ad un miglioramento dei sintomi come prurito, sonno e qualità della vita con un dosaggio di 200 mg giornalieri rispetto ai 100 mg. È stato inoltre osservato che gran parte dei pazienti che non rispondevano al trattamento con Dupilumab, presentavano una buona risposta con Abrocitinib dopo il cambio di terapia. ^[4,8]

Farmaci biologici

Sono presenti diversi anticorpi monoclonali implicati nel trattamento della dermatite atopica. Tra questi sono riconosciuti e sono stati testati il Dupilumab e Tralokinumab.

Dupiluman è stato approvato nel 2017 e risulta il primo anticorpo monoclonale approvato e commercializzato per il trattamento della dermatite atopica per i bambini di età superiore a 6 anni, successivamente approvato anche per altre patologie caratterizzate da un'inflammatione di tipo 2. Agisce andando a bloccare l'attività di IL-4 e IL-13 legando la loro subunità recettoriale comune: IL-4R α . Dupiluman ha portato ad un aumento di filaggrina, involucrina ed altri componenti della membrana cutanea portando ad un alleviamento delle anomalie della cute.

Diversi studi hanno dimostrato un'efficacia elevata nei pazienti adulti e adolescenti e la recidiva della malattia ha fatto notare come sia preferibile una continua somministrazione per mantenere l'efficacia. Tale farmaco non è privo di effetti collaterali in quanto le reazioni avverse maggiormente presenti sono naso faringite, infezioni delle vie respiratorie, herpes orale, cefalea, congiuntivite (gli effetti avversi a livello oculare sono presenti nel 45% dei pazienti trattati) ed infezioni cutanee.

Tralokinumab è un anticorpo monoclonale umano utilizzato anch'esso nel trattamento della dermatite atopica negli adulti ed agisce andando ad inibire selettivamente IL-13. I dati di tale farmaco evidenziano un'elevata efficacia nella riduzione del prurito, una riduzione dei disturbi del sonno ed un miglioramento della qualità della vita. A seguito della sua approvazione, l'utilizzo è stato esteso anche negli adolescenti in quanto gli studi evidenziavano un'ottima efficacia e un buon profilo di sicurezza anche in questi pazienti. ^[8]

6. TRALOKINUMAB

6.1 Introduzione farmaco

La patogenesi della dermatite atopica è multifattoriale, diversi studi hanno dimostrato che le citochine prodotte dalle cellule T helper 2 (Th2) hanno un ruolo centrale nella malattia, in particolare l'interleuchina 13 (IL-13). È stato evidenziato che l'interleuchina 13 (IL-13) è la citochina dominante nella dermatite atopica e i suoi livelli sono correlati alla gravità della malattia.

Tralokinumab è stato approvato da FDA nel 2021 per il trattamento della dermatite atopica da moderata a grave negli adulti, in particolare nei pazienti in cui la malattia non è tenuta sotto controllo. Lo sviluppo di questo farmaco mirato per la dermatite atopica è stato supportato dai numerosi studi effettuati sulla patogenesi della malattia e sul ruolo delle citochine di tipo 2.

Il farmaco è disponibile sotto forma di siringhe pre-riempite monouso contenenti 150 mg di Tralokinumab in 1 mL di soluzione (150mg/mL). Questo farmaco viene somministrato per via sottocutanea. I siti di iniezione più conformi sono l'arto inferiore (coscia), l'addome, mantenendo sempre una distanza di cinque centimetri dall'ombelico e infine anche l'arto superiore, in particolare nella parte esterna della zona superiore del braccio. La somministrazione di dosi multiple va effettuata nella medesima area anatomica ma in punti differenti. È importante non iniettare Tralokinumab in zone di cute lesionata o particolarmente sensibile. ^[10]

Il dosaggio raccomandato consiste in quattro iniezioni sottocutanee da 150 mg come dose iniziale, quindi 600 mg. Per poi proseguire con una dose di mantenimento che consiste in due iniezioni da 150 mg, quindi 300 mg, ogni due settimane. Queste dosi di mantenimento possono

essere somministrate anche ogni quattro settimane a seguito delle valutazioni dei medici e dopo almeno 16 settimane di trattamento.

Il farmaco presenta una farmacocinetica lineare con un raggiungimento dello stato stazionario entro le prime 16 settimane. Questo farmaco, inoltre, presenta una biodisponibilità assoluta di circa il 76%, in particolare alcuni studi hanno evidenziato una biodisponibilità del 62% e 60% rispettivamente con un dosaggio di 150 mg e 300 mg in pazienti adulti. A seguito della somministrazione di una dose di Tralokinumab il t_{max} è stato raggiunto in un arco di tempo compreso tra 5 e 8 giorni. Tralokinumab presenta un volume di distribuzione totale di circa 4,2 L. Infine, il farmaco ha un'emivita di eliminazione di 22 giorni ed un tasso di clearance di 0,149 L/giorno. Un ulteriore dato importante, che è stato riportato da alcuni studi, è che la farmacocinetica del Tralokinumab non risulta influenzata dall'età del paziente. ^[9]

Tralokinumab può anche essere utilizzato in associazione con corticosteroidi topici o inibitori della calcineurina; questi farmaci devono essere utilizzati sulle aree cutanee che risultano maggiormente problematiche. ^[9,10]

6.2 Meccanismo d'azione

L'interleuchina 13 è la citochina che svolge un ruolo dominante nella dermatite atopica in quanto è in grado di scatenare l'infiammazione di tipo 2. È stato dimostrato che tale citochina è presente a livelli elevati nei pazienti che presentano questa patologia e i suoi livelli sono correlati alla gravità della malattia. ^[9]

IL-13 è coinvolta in diversi processi, tra questi abbiamo la disregolazione del sistema immunitario, il malfunzionamento della barriera cutanea ed infine l'alterazione del microbioma cutaneo. Quelli indicati sono tutti elementi che caratterizzano la dermatite atopica.

La studio di questa interleuchina e delle sue azioni ha permesso di andare a sviluppare delle terapie mirate che hanno come funzione principale quella di agire su tale interleuchina e bloccare la sua segnalazione a valle. Tralokinumab, infatti, è un farmaco con attività inibitoria sull'interazione tra IL-13 e i suoi complessi recettoriali. ^[10,11]

Tralokinumab è un anticorpo monoclonale IgG4 completamente umano, tra i primi capace di legare specificamente l'interleuchina 13 (IL-13) con affinità elevata. Questa azione permette il blocco dell'interazione tra l'interleuchina ed i complessi recettoriali IL-13R α 1/IL-4R α e IL-13R α 2 inibendo la segnalazione a valle di STAT6. Questa azione porta alla limitazione del rilascio dei mediatori dell'infiammazione, ostacola il blocco della regolazione dei geni coinvolti nel mantenimento della barriera cutanea e permette il ripristino del microbioma cutaneo. Infatti, alcuni studi evidenziano una riduzione della colonizzazione dello *Staphylococcus aureus* di circa dieci volte.

Tralokinumab è in grado di legarsi a IL-13 con elevata affinità ad un epitopo che si sovrappone al sito di legame di IL-13R α 1 e IL-13R α 2 bloccando così il legame tra IL-13 e IL-13R α 1 o IL-13R α 2. IL-13 presenta un'affinità moderata per IL-13R α 1, questo farmaco presenta un'affinità di legame per IL-13 di circa 1000 volte superiore rispetto all'affinità di IL-13 per la subunità recettoriale IL-13R α 1. Inoltre, IL-13 legato a Tralokinumab non è in grado di legare la subunità recettoriale IL-13R α 2 anche se l'affinità di legame tra IL-13 e Tralokinumab è 1000 volte inferiore dell'affinità di IL-13 e IL-13R α 2, infatti è possibile che IL-13R α 2 superi il legame tra Tralokinumab e IL-13 e quindi sia in grado di funzionare. ^[9,10,11]

Diversi studi hanno osservato che il trattamento con questo farmaco permette una riduzione dei marcatori dell'infiammazione di tipo 2 sia nella cute che nel sangue. Tralokinumab, inoltre, porta ad un miglioramento dei segni della malattia; quindi, migliora la cute lesionata aumentando il suo spessore e aumentando l'espressione

della loricrina. Infine, Tralokinumab provoca una riduzione della colonizzazione dello *Staphylococcus aureus*. [9]

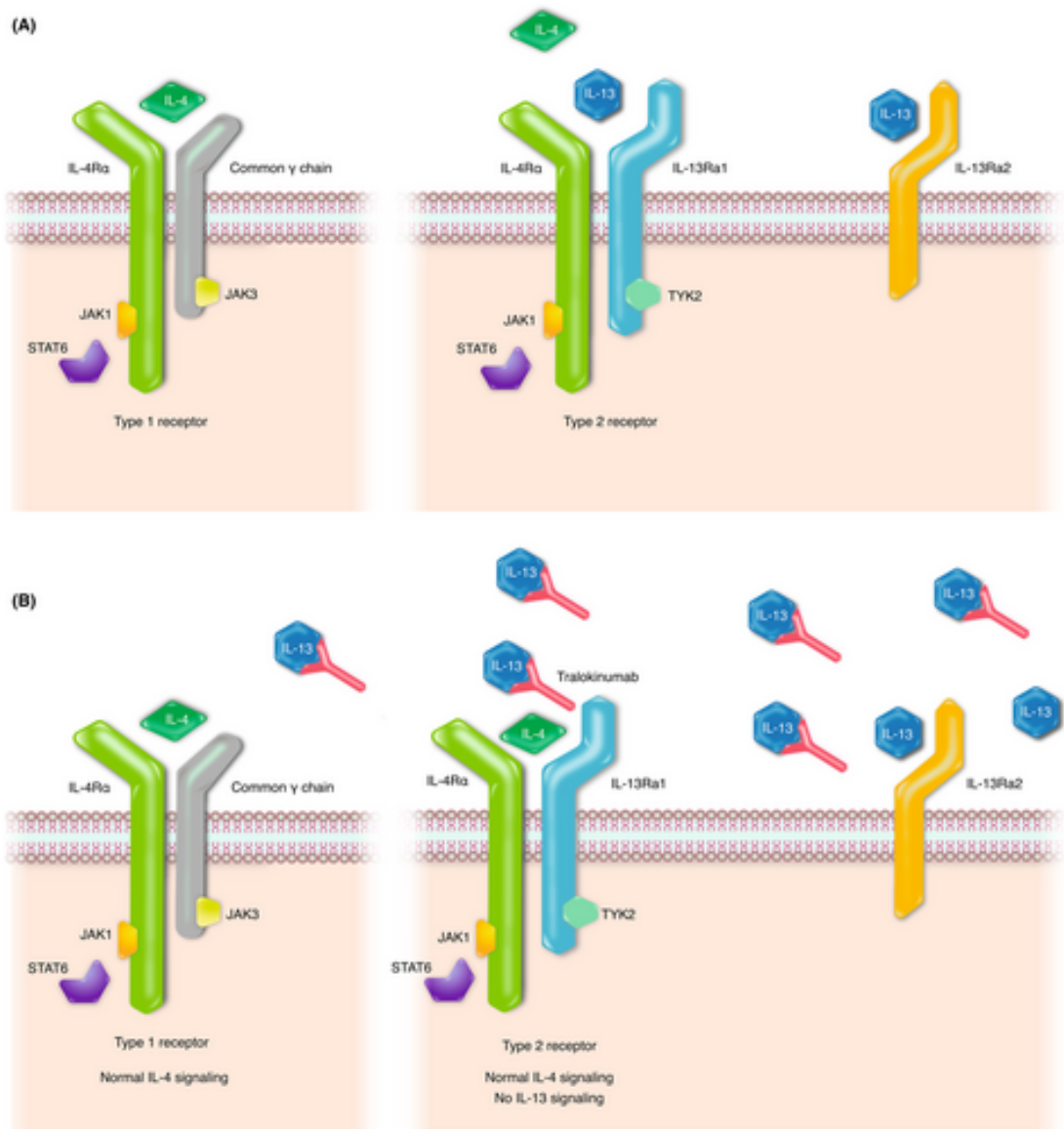


Figura 9 Struttura del recettore per IL-13 e meccanismo d'azione di Tralokinumab [11]

6.3 Studi analizzati

Sono stati effettuati diversi studi su Tralokinumab, in particolare è stata osservata la sua efficacia come monoterapia e, inoltre, la sua efficacia in associazione con corticosteroidi topici.

Per questo farmaco le sperimentazioni che sono state effettuate sono studi di fase tre randomizzati, in doppio cieco, multicentrici e controllati con placebo: ECZTRA 1, ECZTRA 2 e ECZTRA 3.

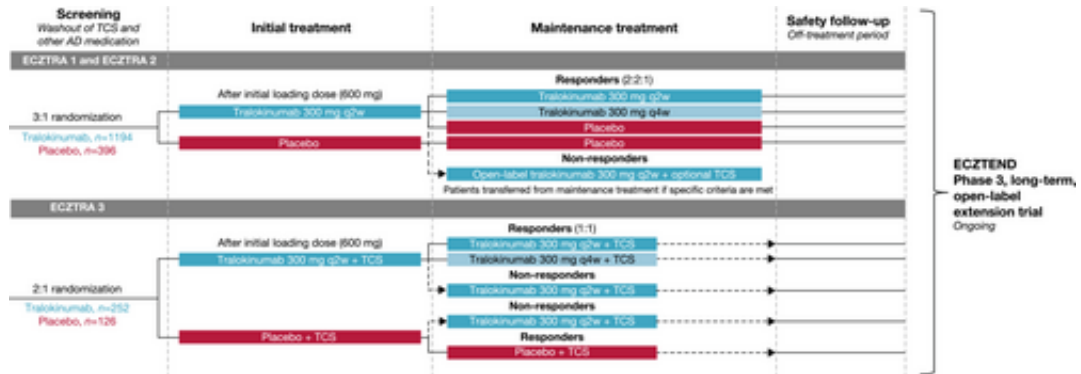


Figura 10 Disegno degli studi clinici di fase tre ^[11]

ECZTRA 1 ed ECZTRA 2

Endpoint primari:

- Investigator's global assesment (IGA) di 0 o 1 alla settimana 16
- Miglioramento pari o maggiore del 75% nell'eczema area and severity index (EASI 75) alla settimana 16

Endpoint secondari:

- Variazione del prurito giornaliero NRS \geq di 4 punti
- Riduzione dell'indice di qualità della vita in dermatologia (DLQI) \geq di 4 punti
- Variazione delle medie aggiustate rispetto al basale del punteggio Scoring atopic dermatitis (SCORAD)
- Percentuale di pazienti che riportavano un miglioramento \geq 50% e \geq 90% nell'EASI (EASI 50 e EASI 90)

Questi studi, della durata di 52 settimane, hanno arruolato pazienti adulti (con età superiore a 18 anni) con dermatite atopica da moderata a grave diagnosticata da almeno un anno, con una recente storia di

risposta inadeguata ai trattamenti topici o pazienti a cui, dal punto di vista medico, erano sconsigliati i trattamenti topici.

I pazienti dovevano inoltre presentare:

- EASI ≥ 12 allo screening e ≥ 16 al basale
- Punteggio IGA ≥ 3
- Coinvolgimento della superficie corporea nella dermatite atopica \geq del 10%
- Punteggio medio della scala di valutazione numerica (NRS) del prurito giornaliero ≥ 4

In ECZTRA 1 sono stati arruolati 802 pazienti e in ECZTRA 2 ne sono stati arruolati 794, tra i gruppi di trattamento i dati demografici di base erano ben bilanciati.

I pazienti arruolati sono stati randomizzati 3:1, parte dei pazienti assumeva 300 mg di Tralokinumab ogni due settimane per 16 settimane a seguito di una dose di carico di 600 mg all'inizio del trattamento e parte dei pazienti assumeva placebo ogni due settimane per 16 settimane.

Successivamente, i pazienti che hanno riportato un miglioramento del punteggio IGA pari a 0 o 1, sono stati nuovamente randomizzati 2:2:1 a Tralokinumab 300 mg ogni due settimane (Q2W), ogni 4 settimane (Q4W) oppure placebo, per un periodo di trattamento di 36 settimane. L'assegnazione del trattamento è stata resa cieca sia a pazienti che a ricercatori.

I pazienti che hanno usufruito di ulteriori trattamenti, in particolare trattamenti topici come corticosteroidi, non sono stati considerati nell'analisi. È stata però effettuata un'ulteriore analisi la quale comprendeva anche i pazienti che hanno utilizzato ulteriori terapie, quali possono essere sia topiche che sistemiche, in quanto è risultato interessante il dato che dimostrava che in entrambi gli studi, i gruppi placebo, hanno ricorso in maniera maggiore ai farmaci di soccorso

rispetto ai pazienti trattati con Tralokinumab, in particolare nelle prime 16 settimane, in cui i tassi di utilizzo di questi farmaci in tali gruppi sono stati del 46,2% e 44,3% rispettivamente negli studi 1 e 2.

Lo studio ECZTRA 3 approfondisce l'uso di Tralokinumab in associazione con altre terapie, in particolare è stato approfondito l'uso di questo farmaco in associazione con corticosteroidi topici (TCS).

ECZTRA 3

È uno studio di fase tre randomizzato, multicentrico, in doppio cieco e controllato con placebo della durata di 32 settimane. In questo studio sono stati arruolati 380 pazienti, i quali dovevano rispondere a determinati requisiti: età pari o superiore a 18 anni con una diagnosi di dermatite atopica da almeno un anno, i quali risultano avere una risposta non adeguata ai trattamenti topici o sistemici ai quali sono stati sottoposti per trattare la malattia nell'ultimo anno.

Tali pazienti dovevano inoltre presentare:

- EASI \geq 12 allo screening e \geq 16 al basale
- Punteggio IGA \geq 3
- Coinvolgimento della superficie corporea nella dermatite atopica \geq del 10%
- Punteggio medio della scala di valutazione numerica (NRS) del prurito giornaliero \geq 4

Endpoint primari:

- Investigator's global assesment (IGA) di 0 o 1 (clear o almost clear) alla settimana 16
- Miglioramento pari o maggiore del 75% nell'eczema area and severity index (EASI 75) alla settimana 16

Endpoint secondari:

- Variazione del prurito giornaliero NRS \geq di 4 punti

- Riduzione dell'indice di qualità della vita in dermatologia (DLQI) \geq di 4 punti
- Variazione delle medie aggiustate rispetto al basale del punteggio Scoring atopic dermatitis (SCORAD)
- Percentuale di pazienti che riportavano un miglioramento \geq 50% e \geq 90% nell'EASI (EASI 50 e EASI 90)
- Utilizzo di corticosteroidi topici (TCS)

I 380 pazienti sono stati randomizzati in proporzione 2:1 a Tralokinumab per via sottocutanea ad un dosaggio di 300mg ogni due settimane (Q2W) in combinazione con corticosteroidi topici (TCS), a questa classe di pazienti è stata inoltre somministrata una dose di carico di 600 mg per via sottocutanea al giorno 0 di inizio studio, mentre gli altri pazienti assumevano placebo ogni due settimane (Q2W), anch'essi in combinazione con corticosteroidi topici (TCS).

I pazienti che hanno raggiunto gli endpoint primari entro la settimana 16 dello studio sono stati nuovamente randomizzati in rapporto 1:1 a Tralokinumab ogni due settimane (Q2W) e ogni quattro settimane (Q4W), sempre con una dose di 300 mg somministrata per via sottocutanea.

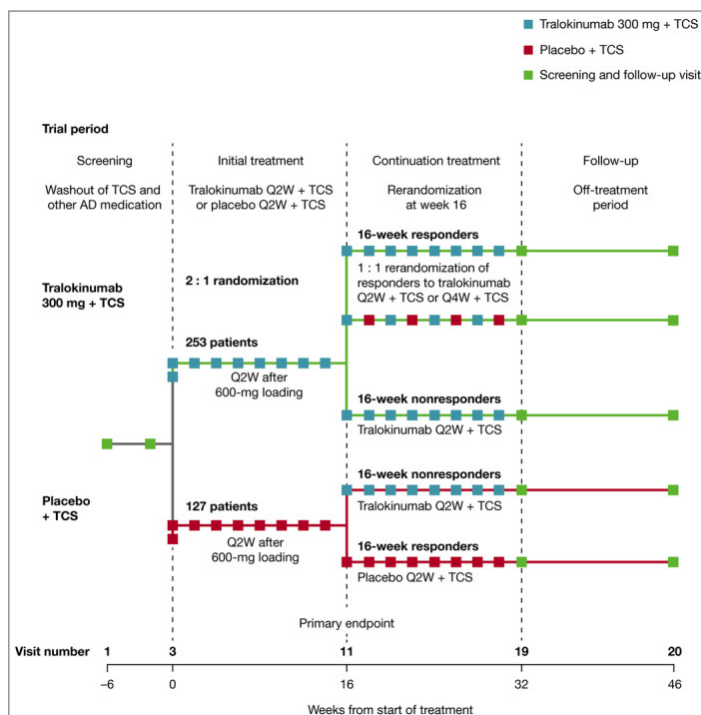


Figura 11 Disegno dello studio ^[13]

Importante sottolineare che in questo studio ai pazienti sono stati forniti corticosteroidi topici (TCS). Agli stessi è stato poi indicato di applicarli con una frequenza di una volta al giorno sulle aree lesionate.

In tutti questi studi è stato richiesto un periodo di “wash-out” in cui dovevano essere sospese tutte le terapie che erano in atto prima del periodo dello studio per un tempo che variava dal tipo di farmaci utilizzati.

6.4 Risultati degli studi

ECZTRA 1 e ECZTRA 2

Gli endpoint primari raggiunti nelle prime 16 settimane degli studi sono stati:

ECZTRA 1

- IGA di 0 o 1 è stato raggiunto dal 15,8% dei pazienti trattati (7,1% nel gruppo placebo)
- EASI 75 è stato raggiunto dal 25% dei pazienti trattati (12,7% nel gruppo placebo)

ECZTRA 2

- IGA di 0 o 1 è stato raggiunto dal 22,2% dei pazienti trattati (10,9% nel gruppo placebo)
- EASI 75 è stato raggiunto dal 33,2% dei pazienti trattati (11,4% nel gruppo placebo)

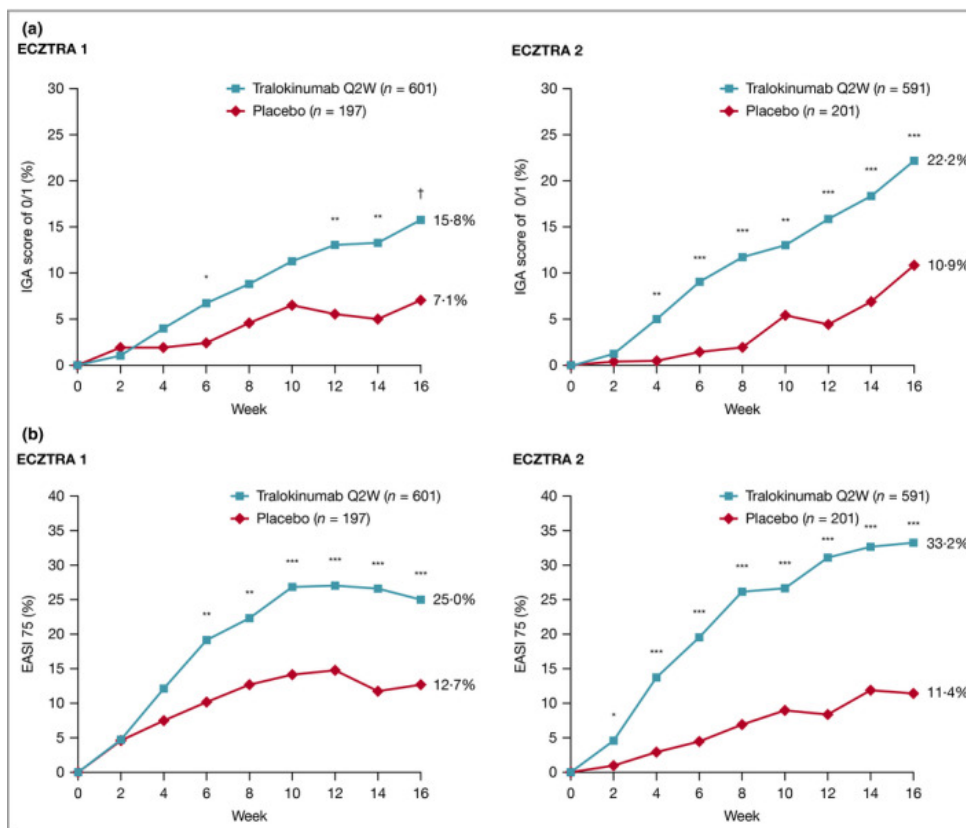


Figura 12 Risultati endpoint primari nelle prime 16 settimane [12]

Gli endpoint secondari raggiunti nelle prime 16 settimane degli studi sono stati:

ECZTRA 1

- Riduzione prurito giornaliero NRS \geq di 4 è stato raggiunto dal 20% dei pazienti trattati (10,3% nel gruppo placebo)
- Riduzione del DLQI di -7,1 punti nei pazienti trattati (-5 punti nel gruppo placebo)
- Variazioni medie aggiustate nello SCORAD di -25,2 punti nei pazienti trattati (-14,7 punti nel gruppo placebo)

ECZTRA 2

- Riduzione prurito giornaliero NRS \geq di 4 è stato raggiunto dal 25% dei pazienti trattati (9,5% nel gruppo placebo)
- Riduzione del DLQI di -8,8 punti nei pazienti trattati (-4,9 punti nel gruppo placebo)
- Variazioni medie aggiustate nello SCORAD di -28,1 punti nei pazienti trattati (-14 punti nel gruppo placebo)

Queste immagini dimostrano il miglioramento dell'Eczema Area and severity index (EASI) dal basale alla settimana 16 di un paziente al quale è stato somministrato Tralokinumab.

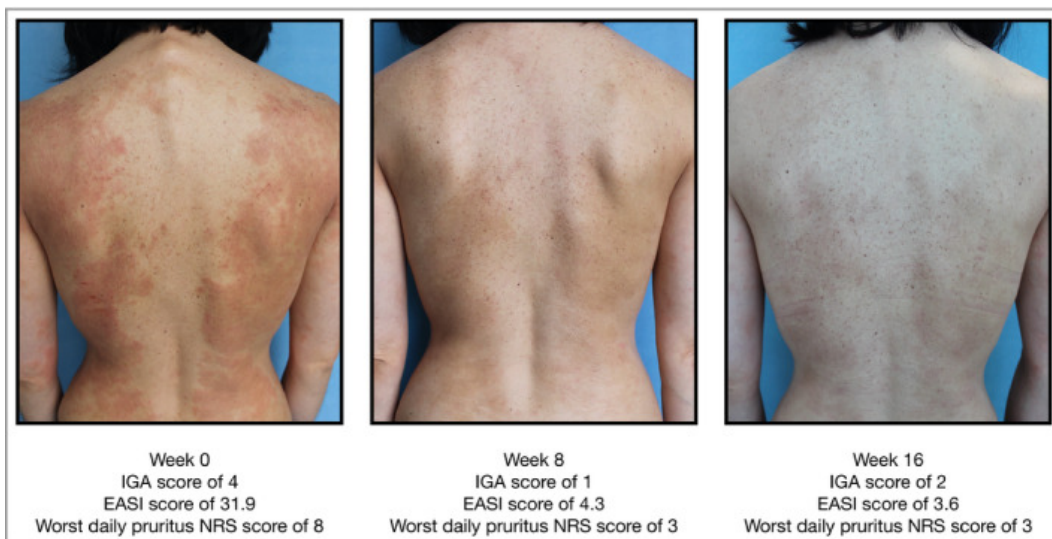


Figura 13 Miglioramenti del farmaco, esempio di un paziente trattato con Tralokinumab ^[12]

I risultati degli endpoint alla settimana 52 di mantenimento, quindi a seguito della nuova suddivisione dei pazienti per il trattamento ogni 2 o ogni 4 settimane, sono stati:

ECZTRA 1

I pazienti, che assumevano Tralokinumab ogni 2 settimane per le prime 16 settimane di trattamento, e poi assegnati al gruppo placebo con somministrazione ogni due settimane hanno avuto un mantenimento di IGA da 0 a 1 nel 47% dei pazienti e un mantenimento dell'EASI 75 nel 33% dei pazienti alla settimana 52. I pazienti che invece hanno mantenuto la somministrazione di Tralokinumab ogni due settimane (Q2W) hanno avuto un mantenimento del punteggio IGA da 0 a 1 nel 51% dei pazienti e un EASI 75 nel 60% dei pazienti, con una differenza dal placebo per i due dati rispettivamente del 6% e 21,2%. Infine, i pazienti che sono passati da una somministrazione di Tralokinumab ogni due settimane ad una somministrazione ogni quattro settimane (Q4W), hanno avuto un mantenimento del punteggio IGA da 0 a 1 nel 39% dei pazienti e un EASI 75 nel 49% dei pazienti, con una differenza dei due dati rispetto al gruppo placebo rispettivamente di -9,5% e 11,7%. ^[12]

ECZTRA 2

I pazienti che assumevano Tralokinumab ogni 2 settimane per le prime 16 settimane e sono stati assegnati al gruppo placebo con somministrazione ogni due settimane hanno avuto un mantenimento di IGA da 0 a 1 nel 25% dei pazienti e un EASI 75 nel 21% dei pazienti alla settimana 52. I pazienti che invece hanno mantenuto la somministrazione di Tralokinumab ogni due settimane (Q2W) hanno avuto un mantenimento del punteggio IGA da 0 a 1 nel 59% dei pazienti e un EASI 75 nel 56% dei pazienti, con una differenza dal placebo per i due dati rispettivamente del 34,1% e 33,7%. Infine, i pazienti che sono passati da una somministrazione di Tralokinumab ogni due settimane ad una somministrazione ogni quattro settimane (Q4W), hanno avuto un mantenimento del punteggio IGA da 0 a 1 nel 45% dei pazienti e un EASI 75 nel 51% dei pazienti, con una differenza dei due dati rispetto al gruppo placebo rispettivamente di 19,9% e 30%. ^[12]

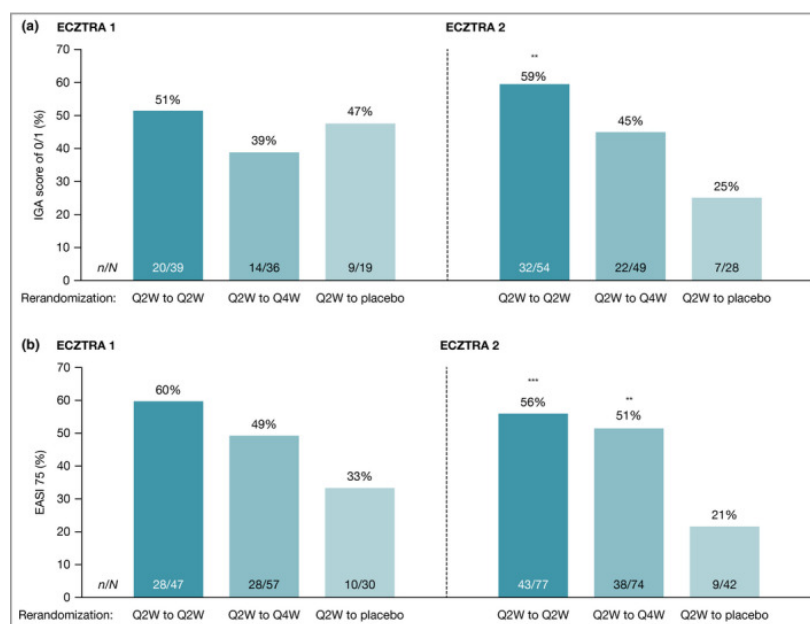


Figura 14 Endpoint primari alla settimana 52 di mantenimento [12]

Gli studi ECZTRA 1 e ECZTRA 2 hanno dimostrato l'efficacia di Tralokinumab utilizzato come monoterapia. Le differenze maggiori tra il gruppo placebo ed il gruppo trattato, per quanto riguarda gli endpoint primari, sono state riscontrate maggiormente nel secondo studio. Tale differenza può essere dovuta al fatto che nel primo studio il ricorso alle terapie di soccorso è risultato maggiore rispetto al secondo studio.

Gli studi analizzati dimostrano che l'utilizzo di Tralokinumab ha permesso il raggiungimento degli endpoint primari più frequentemente rispetto ai pazienti trattati con placebo, per quanto riguarda la fase iniziale degli studi. Anche gli endpoint secondari sono stati raggiunti in una percentuale maggiore di pazienti tra coloro che assumevano Tralokinumab rispetto ai pazienti che assumevano placebo. Quindi, sia gli endpoint primari e secondari sono stati raggiunti maggiormente nei gruppi dei pazienti trattati con il farmaco.

A seguito della prima fase dello studio, i pazienti sono stati nuovamente randomizzati per andare a valutare il mantenimento, degli endpoint raggiunti nella fase iniziale, nella fase di mantenimento dello studio. In questa fase erano presenti un gruppo di pazienti che assumeva Tralokinumab Q2W, un gruppo che è passato al placebo ed infine un gruppo che assumeva Tralokinumab Q4W. Il mantenimento degli endpoint primari è stato mantenuto in maniera migliore per il gruppo di pazienti che ha continuato la somministrazione di Tralokinumab Q2W, sia nello studio ECZTRA 1 che nello studio ECZTRA 2. I risultati dei pazienti che assumevano Tralokinumab ogni quattro settimane (Q4W) erano leggermente inferiori rispetto alla somministrazione ogni due settimane (Q2W), questo dato suggerisce che il mantenimento della terapia con una somministrazione meno frequente può essere comunque utile per alcuni pazienti. ^[12,15]

Nella fase iniziale Tralokinumab 300 mg con una frequenza di somministrazione ogni due settimane è risultato maggiormente efficace rispetto al placebo nel miglioramento dei segni e i sintomi della dermatite atopica. Infine, la percentuale maggiore di pazienti che hanno mantenuto gli endpoint al termine delle fasi dello studio, è stata riscontrata principalmente nei pazienti che hanno continuato la somministrazione di Tralokinumab 300 mg ogni due settimane (Q2W). Alcuni studi sostengono che è possibile che, a seguito del trattamento con Tralokinumab ogni due settimane (Q2W), si possa ottenere una riduzione dei livelli di IL-13 nei pazienti affetti da dermatite atopica in modo da avere un'estinzione dell'infiammazione mediata da questa interleuchina. ^[12]

ECZTRA 3

I risultati a seguito delle prime 16 settimane evidenziano un raggiungimento superiore degli endpoint primari per il gruppo al quale è stato somministrato Tralokinumab rispetto al placebo. Con esattezza,

un punteggio IGA di 0 o 1 è stato raggiunto dal 38,9% e dal 26,2% rispettivamente nei pazienti trattati con Tralokinumab e nel gruppo placebo. Mentre l'EASI 75 è stato raggiunto rispettivamente dal 56,0% e dal 35,7%. Inoltre, è stato riscontrato un utilizzo maggiore dei corticosteroidi topici (TCS) per il gruppo placebo, in particolare i pazienti trattati con Tralokinumab hanno utilizzato il 50% in meno di TCS rispetto al gruppo placebo. [13]

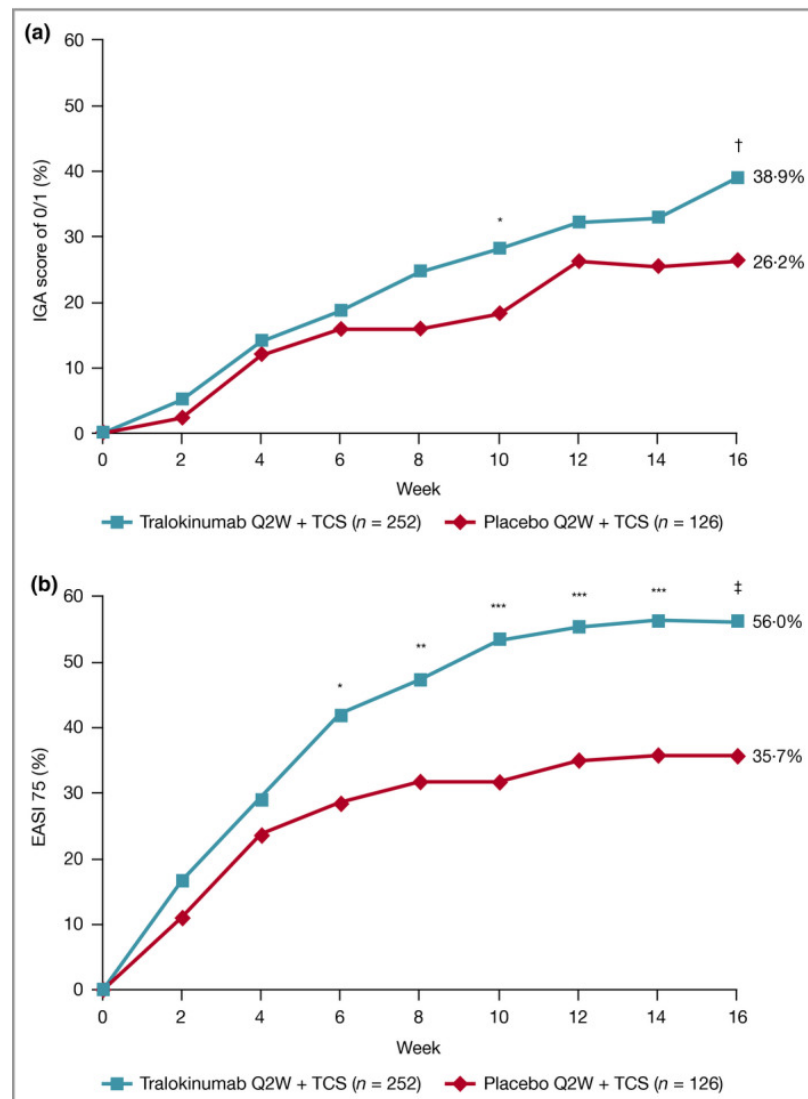


Figura 13 Endpoint primari delle prime 16 settimane [13]

Gli endpoint secondari, invece, dimostrano che il trattamento con Tralokinumab ha migliorato in modo significativo tutti gli endpoint secondari rispetto al gruppo placebo:

- Riduzione ≥ 4 punti del punteggio NRS del prurito giornaliero (45,4% nei pazienti trattati con Tralokinumab e 34,1% pazienti trattati con placebo)
- Miglioramento del punteggio SCORAD (-37,7 nei pazienti trattati con Tralokinumab e -26,8 nei pazienti trattati con placebo)
- Punteggio DLQI (-11,7 nei pazienti trattati con Tralokinumab e - 8,8 nel gruppo placebo)
- Raggiungimento EASI 50 e EASI 90 in un numero maggiore di pazienti che utilizzano Tralokinumab rispetto al gruppo placebo

La seconda fase dello studio mirava a valutare il mantenimento della risposta ottenuta durante la prima fase dello studio con due differenti dosaggi in associazione con corticosteroidi topici (TCS). Al termine del periodo di trattamento è stato mantenuto un punteggio IGA di 0 o 1 rispettivamente nei due gruppi con l'89,6% e il 77,6% senza alcun utilizzo di corticosteroidi topici. L'EASI 75 è stato mantenuto nel 92,5% e nel 90,8% rispettivamente nel primo e nel secondo gruppo. L'uso di farmaci di soccorso è stato basso durante il trattamento per i gruppi di pazienti trattati con Tralokinumab, sia nella somministrazione ogni due che ogni quattro settimane. [13]

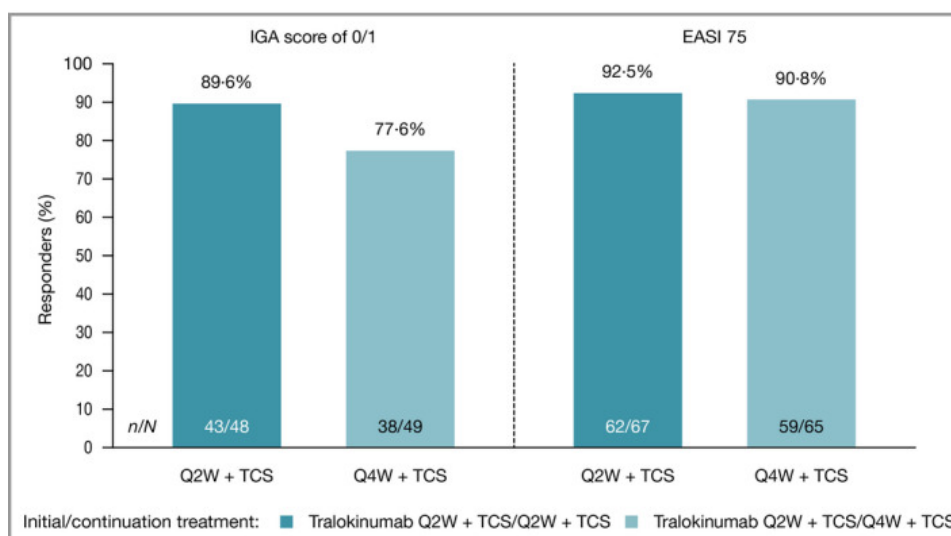


Figura 14 Risultati della manutenzione ^[13]

Le differenze tra i due gruppi in studio sono state evidenziate già a seguito di due settimane da inizio trattamento. Inoltre, nelle prime 16 settimane lo studio dimostra un'efficacia significativa del trattamento con Tralokinumab. Gran parte dei pazienti trattati non ha utilizzato corticosteroidi topici (TCS) o sono stati usati in quantità basse nella fase iniziale dello studio rispetto al gruppo placebo. Gli studi hanno mostrato come i pazienti che utilizzavano Tralokinumab presentavano una cute più pulita a seguito del periodo iniziale del trattamento ed inoltre utilizzavano una quantità minore di TCS rispetto al placebo. ^[13,14]

Nella fase successiva alla fase iniziale i due gruppi con le due differenti opzioni di dosaggio (Q2W e Q4W) hanno entrambi riportato un elevato livello di mantenimento fino al termine dello studio e non è stato riscontrato nessun aumento dell'utilizzo di farmaci di soccorso per il dosaggio Q4W. La fase di mantenimento dello studio ha permesso di evidenziare un ulteriore aumento dei pazienti che presentavano una cute pulita ed inoltre il trattamento ha portato ad una riduzione dei sintomi del prurito con un successivo aumento della qualità del sonno e della qualità della vita. Questi studi hanno dimostrato e confermato che i pazienti possono ottenere beneficio da questa cura continuata anche a seguito della prima fase di trattamento. Tralokinumab somministrato ogni quattro settimane (Q4W) ha dimostrato un mantenimento degli endpoint in maniera minore rispetto alla somministrazione ogni due settimane (Q2W); questi dati suggeriscono che, anche in questo caso, Tralokinumab Q4W può comunque risultare utile per alcuni tipi di pazienti.

Lo studio sostiene quindi che il farmaco in esame si è dimostrato efficace nel trattamento di questa patologia migliorando i sintomi della malattia e la qualità della vita dei pazienti affetti da dermatite atopica da moderata a grave. ^[13,14,15]

Uno studio, tramite delle biopsie effettuate su pazienti che facevano parte dello studio ECZTRA 1, ha permesso di rilevare che Tralokinumab porta ad una riduzione dell'infiammazione cutanea agendo su IL-13. Questi dati sono una conferma per quanto riguarda il ruolo di questa interleuchina nei pazienti affetti da dermatite atopica. Gli studi hanno inoltre evidenziato che Tralokinumab, attraverso il suo meccanismo d'azione, quindi bloccando l'azione dell'interleuchina 13, permette una riduzione di ulteriori vie infiammatorie. Infatti, è stato osservato come Tralokinumab ha permesso un aumento dell'espressione dei geni dei marcatori di integrità della membrana cutanea come, ad esempio, filaggrina e loricrina. Infine, gli studi sui trattamenti con Tralokinumab hanno osservato una riduzione della colonizzazione dello *Staphylococcus aureus*, di circa dieci volte rispetto al basale, portando così ad una riduzione delle infezioni cutanee. [11]

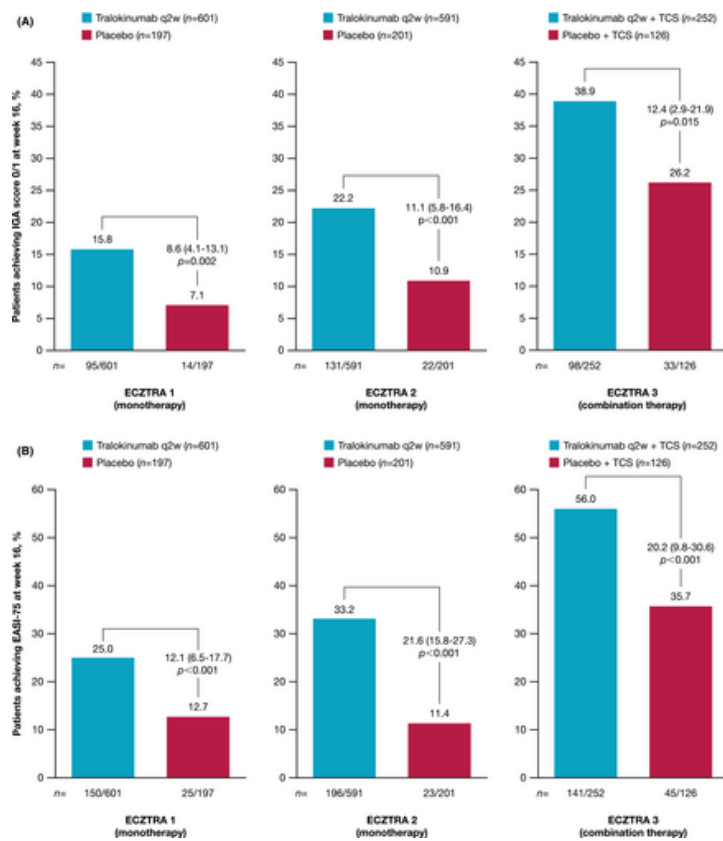


Figura 15 Riepilogo endpoint primari raggiunti con Tralokinumab Q2W degli studi ECZTRA 1, 2 e 3 [11]

6.5 Effetti collaterali

Nel corso di questi studi clinici, svolti per studiare l'efficacia di Tralokinumab, è stato possibile fare una raccolta delle reazioni avverse che sono state riscontrate. Il profilo di sicurezza del farmaco è risultato simile a quello del placebo in tutti gli studi condotti, soprattutto per quanto riguarda il periodo iniziale di trattamento, quindi nelle prime 16 settimane degli studi.

Gli effetti collaterali che sono stati riscontrati più frequentemente comprendono le infezioni virali delle vie respiratorie superiori, le reazioni al sito di iniezione, la dermatite atopica, il mal di testa e la congiuntivite. La maggior parte degli effetti non sono risultati di grave entità e l'incidenza degli effetti più gravi è stata riscontrata maggiormente nel gruppo placebo rispetto al gruppo trattato con Tralokinumab.

La congiuntivite, in particolare, è risultata l'effetto collaterale di maggiore interesse in quanto è stata riscontrata maggiormente nei pazienti trattati con Tralokinumab rispetto ai pazienti trattati con placebo. Gran parte dei casi che hanno riportato questo effetto collaterale risultano di entità lieve e facilmente risolvibili entro la fine del periodo di trattamento. In un solo caso si è andati incontro all'interruzione del trattamento a causa di questo effetto.

Il periodo di mantenimento del trattamento con Tralokinumab non ha evidenziato nessun tipo di incremento degli eventi avversi, anzi, sono stati riscontrati meno effetti collaterali rispetto al periodo iniziale del trattamento. In particolare, è stata osservata una maggiore frequenza di reazioni avverse nei pazienti che hanno proseguito il periodo di mantenimento con una somministrazione ogni due settimane (Q2W) rispetto a coloro che hanno continuato il periodo di trattamento con una somministrazione ogni quattro settimane (Q4W). ^[11,12,13]

7. CONCLUSIONI

La dermatite atopica è una patologia cronica della pelle caratterizzata da una disfunzione della barriera cutanea, infiammazione e prurito cronico. Questa malattia si riscontra molto spesso nei bambini ma è presente anche in una quantità elevata di adulti affetti da questa patologia. Gli adulti colpiti dalla malattia rappresentano il 5-10% dei pazienti malati e la forma moderata-grave rappresenta circa il 20-30% dei casi. [2,3,10]

La dermatite atopica provoca un notevole carico per il paziente, soprattutto a causa del suo sintomo principale, ovvero il prurito, che è il maggiore responsabile dell'impatto negativo sulla qualità della vita del paziente. Il prurito causa diversi disturbi come, ad esempio, i disturbi del sonno che a loro volta possono causare stress. Inoltre, il prurito può provocare una riduzione dell'attenzione che causa uno scarso rendimento nelle attività quotidiane. [7,11]

Questa patologia presenta diverse opzioni terapeutiche, tra quelle praticate le terapie topiche hanno rappresentato la prima linea per il trattamento di tale malattia. [10]

Lo studio e l'approfondimento della dermatite atopica ha permesso di sviluppare delle terapie mirate per le vie infiammatorie di tipo 2. Tra queste conosciamo Tralokinumab che è stato approvato dall'FDA nel 2021 per il trattamento di questa patologia negli adulti nei casi moderati-gravi. [4,10]

Tralokinumab agisce legando con elevata affinità IL-13, in tal modo provoca un'interruzione dell'interazione di questa citochina con il suo complesso recettoriale bloccando le segnalazioni a valle di IL-13 e inibendo così la sua attività. [9,11]

Diversi studi effettuati su questo farmaco hanno permesso di evidenziare la sua efficacia nel miglioramento dei sintomi e dei segni

della dermatite atopica da moderata a grave negli adulti. In particolare, sono stati analizzati due importanti parametri come Investigator's global assesment (IGA) ed Eczema area and severity index (EASI). ^[11]

Il farmaco in questione si è rivelato particolarmente efficace per il trattamento dei pazienti adulti con una gravità della malattia da moderata a severa, sia nell'utilizzo come monoterapie sia in associazione con corticosteroidi topici.

I pazienti trattati riportano un miglioramento dei sintomi della malattia come il prurito e un miglioramento della qualità del sonno. Tralokinumab, inoltre, presenta un buon profilo di sicurezza, molto simile al placebo.

In particolare, il dosaggio di 300 mg somministrato ogni due settimane (Q2W) dimostra di portare ad un netto miglioramento delle lesioni e dei sintomi della dermatite atopica negli adulti da moderata a grave. ^[15]

Il ruolo e lo studio di IL-13 ha permesso lo sviluppo di Tralokinumab mirato per il trattamento di questa patologia. Una elevata quantità di dati clinici supportano questo farmaco. Infatti, questo farmaco permette un miglioramento dei segni e dei sintomi della dermatite atopica con un mantenimento di questi effetti nel tempo. ^[11]

Con lo sviluppo di questo farmaco si dà la possibilità ai pazienti di usufruire di un'ulteriore terapia per il trattamento della dermatite atopica. I benefici offerti dal trattamento con questo farmaco offrono il miglioramento della vita individuale e del benessere dei pazienti. ^[11,15]

8. BIBLIOGRAFIA

[1] Frazier W, Bhardwaj N. Atopic Dermatitis: Diagnosis and Treatment. *Am Fam Physician*. 2020 May 15;101(10):590-598. PMID: 32412211.

[2] Sroka-Tomaszewska J, Trzeciak M. Molecular Mechanisms of Atopic Dermatitis Pathogenesis. *Int J Mol Sci*. 2021 Apr 16;22(8):4130. doi: 10.3390/ijms22084130. PMID: 33923629; PMCID: PMC8074061.

[3] Yang G, Seok JK, Kang HC, Cho YY, Lee HS, Lee JY. Skin Barrier Abnormalities and Immune Dysfunction in Atopic Dermatitis. *Int J Mol Sci*. 2020 Apr 20;21(8):2867. doi: 10.3390/ijms21082867. PMID: 32326002; PMCID: PMC7215310.

[4] Beck LA, Cork MJ, Amagai M, De Benedetto A, Kabashima K, Hamilton JD, Rossi AB. Type 2 Inflammation Contributes to Skin Barrier Dysfunction in Atopic Dermatitis. *JID Innov*. 2022 Apr 26;2(5):100131. doi: 10.1016/j.xjidi.2022.100131. PMID: 36059592; PMCID: PMC9428921.

[5] Santamaria-Babí LF. Atopic Dermatitis Pathogenesis: Lessons From Immunology. *Dermatol Pract Concept*. 2022 Jan 1;12(1):e2022152. doi: 10.5826/dpc.1201a152. PMID: 35223190; PMCID: PMC8824231.

[6] Bieber T. Interleukin-13: Targeting an underestimated cytokine in atopic dermatitis. *Allergy*. 2020 Jan;75(1):54-62. doi: 10.1111/all.13954. Epub 2019 Jul 15. PMID: 31230370.

[7] Eichenfield LF, Stripling S, Fung S, Cha A, O'Brien A, Schachner LA. Recent Developments and Advances in Atopic Dermatitis: A Focus on Epidemiology, Pathophysiology, and Treatment in the Pediatric Setting. *Paediatr Drugs*. 2022 Jul;24(4):293-305. doi: 10.1007/s40272-022-00499-x. Epub 2022 Jun 13. PMID: 35698002; PMCID: PMC9191759.

[8] Müller S, Maintz L, Bieber T. Treatment of atopic dermatitis: Recently approved drugs and advanced clinical development programs. *Allergy*. 2024 Jun;79(6):1501-1515. doi: 10.1111/all.16009. Epub 2024 Jan 8. PMID: 38186219.

[9] Duggan S. Tralokinumab: First Approval. *Drugs*. 2021 Sep;81(14):1657-1663. doi: 10.1007/s40265-021-01583-1. Erratum in: *Drugs*. 2021 Oct;81(15):1811. doi: 10.1007/s40265-021-01598-8. Erratum in: *Drugs*. 2021 Oct;81(15):1813. doi: 10.1007/s40265-021-01609-8. PMID: 34406631; PMCID: PMC8519819.

[10] Abduelmula A, Rankin BD, Mufti A, Yeung J, Prajapati VH. Tralokinumab for Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis in Adults. *Skin Therapy Lett*. 2023 Jan;28(1):1-6. PMID: 36657434.

[11] Simpson EL, Guttman-Yassky E, Eichenfield LF, Boguniewicz M, Bieber T, Schneider S, Guana A, Silverberg JI. Tralokinumab therapy for moderate-to-severe atopic dermatitis: Clinical outcomes with targeted

IL-13 inhibition. *Allergy*. 2023 Nov;78(11):2875-2891. doi: 10.1111/all.15811. Epub 2023 Jul 16. PMID: 37455359.

[12] Wollenberg A, Blauvelt A, Guttman-Yassky E, Worm M, Lynde C, Lacour JP, Spelman L, Katoh N, Saeki H, Poulin Y, Lesiak A, Kircik L, Cho SH, Herranz P, Cork MJ, Peris K, Steffensen LA, Bang B, Kuznetsova A, Jensen TN, Østerdal ML, Simpson EL; ECZTRA 1 and ECZTRA 2 study investigators. Tralokinumab for moderate-to-severe atopic dermatitis: results from two 52-week, randomized, double-blind, multicentre, placebo-controlled phase III trials (ECZTRA 1 and ECZTRA 2). *Br J Dermatol*. 2021 Mar;184(3):437-449. doi: 10.1111/bjd.19574. Epub 2020 Dec 30. PMID: 33000465; PMCID: PMC7986411.

[13] Silverberg JI, Toth D, Bieber T, Alexis AF, Elewski BE, Pink AE, Hijnen D, Jensen TN, Bang B, Olsen CK, Kurbasic A, Weidinger S; ECZTRA 3 study investigators. Tralokinumab plus topical corticosteroids for the treatment of moderate-to-severe atopic dermatitis: results from the double-blind, randomized, multicentre, placebo-controlled phase III ECZTRA 3 trial. *Br J Dermatol*. 2021 Mar;184(3):450-463. doi: 10.1111/bjd.19573. Epub 2021 Feb 22. PMID: 33000503; PMCID: PMC7986183.

[14] Silverberg JI, Adam DN, Zirwas M, Kalia S, Gutermuth J, Pinter A, Pink AE, Chiricozzi A, Barbarot S, Mark T, Tindberg AM, Weidinger S. Tralokinumab Plus Topical Corticosteroids as Needed Provides Progressive and Sustained Efficacy in Adults with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis Over a 32-Week Period: An ECZTRA 3 Post Hoc Analysis. *Am J Clin Dermatol*. 2022 Jul;23(4):547-559. doi: 10.1007/s40257-022-00702-2. Epub 2022 Jul 20. PMID: 35857179; PMCID: PMC9334431.

[15] Wollenberg A, Weidinger S, Worm M, Bieber T. Tralokinumab in atopic dermatitis. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2021 Oct;19(10):1435-1442. doi: 10.1111/ddg.14545. Epub 2021 Aug 13. PMID: 34390128.