

Linee guida terapeutiche /1

Trattamento sistemico della psoriasi cronica a placche moderata-grave

*con particolare riferimento
ai farmaci biologici*

A cura del gruppo di lavoro multidisciplinare
sui Farmaci Biologici in Dermatologia
Regione Emilia-Romagna



per la raccomandazione relativa ai criteri di scelta
tra i farmaci biologici
si veda det 9757 del 22/06/2018
per la raccomandazione relativa ad apremilast si veda
det 11981 del 25/07/2018

Direzione Generale alla Sanità e alle Politiche Sociali

Gruppo di lavoro multidisciplinare in dermatologia RER

Dermatologi

Giannetti A. (Azienda Ospedaliera - Universitaria di Modena)
Patrizi A. (Azienda Ospedaliera - Universitaria di Bologna)
Virgili A.R. (Azienda Ospedaliera- Universitaria di Ferrara)

Metodologia e coordinamento

Magrini N. (CeVEAS, Centro per la Valutazione della Efficacia dell'Assistenza Sanitaria, Modena)
Marata A.M. (CeVEAS, Centro per la Valutazione della Efficacia dell'Assistenza Sanitaria, Modena)
Naldi L. (Centro studi GISED, Gruppo Italiano Studi Epidemiologici in Dermatologia, Fondazione per la ricerca Ospedale Maggiore, Bergamo)
De Palma R. (Agenzia Sanitaria e Sociale Regionale)

Farmacisti

De Rosa M. (Azienda USL di Modena)
Santachiara S. (Azienda Ospedaliera - Universitaria di Modena)

Direzione Sanitaria

Petropulakos K. (Azienda USL di Modena)

Assessorato alla Sanità Regione Emilia Romagna

Martelli L. (Servizio Politica del Farmaco)
Carati D. (Servizio Politica del Farmaco)
Sangiorgi E. (Servizio Politica del Farmaco)

.....

Linee guida terapeutiche n.1 - Ottobre 2009

© Regione Emilia-Romagna 2009

Tutti i diritti riservati.

La riproduzione, in parte o totale, o la traduzione di questo documento sono consentite a condizione che venga citata la fonte e che la distribuzione non avvenga a fini di lucro o congiuntamente a prodotti commerciali.

Il presente documento è stato commissionato dalla Direzione Generale Sanità e Politiche Sociali della Regione Emilia Romagna coerentemente con le strategie definite dalla Commissione Terapeutica Regionale e realizzato da un gruppo di lavoro multidisciplinare col supporto metodologico del CeVEAS in collaborazione col Servizio Politica del Farmaco e l'Agenzia Sanitaria e Sociale Regionale.

Il presente documento va citato come:

Gruppo di lavoro multidisciplinare in dermatologia Regione Emilia-Romagna. Trattamento sistemico della psoriasi cronica a placche moderata-grave con particolare riferimento ai farmaci biologici. Linee guida terapeutiche n.1. Assessorato alla Sanità e Politiche Sociali Regione Emilia Romagna, ottobre 2009

Premessa

Scopo del presente documento è di individuare criteri condivisi di uso appropriato dei farmaci biologici nel trattamento della psoriasi nell'adulto sulla base delle migliori evidenze disponibili e del loro profilo beneficio-rischio.

Il documento limita l'attenzione al trattamento della psoriasi cronica a placche e non riguarda altre forme di psoriasi come la psoriasi pustolosa, la eritrodermia psoriasica e la psoriasi guttata. Le indicazioni attualmente approvate dei farmaci biologici non ne prevedono l'utilizzo per tali varianti cliniche.

Il gruppo di lavoro ha scelto un approccio per quesiti e risposte in forma di raccomandazioni d'uso o linee di indirizzo.

I quesiti individuati dal Panel:

1. Come definire la gravità della psoriasi cronica a placche?	pag. 4
2. Quando iniziare un trattamento con farmaci sistemici, con quali farmaci e quali avvertenze?	pag. 5
<ul style="list-style-type: none">• Metotrexate• Acitretina• Ciclosporina• PUVA terapie	
3. Come definire una mancata risposta al trattamento sistemico con farmaci convenzionali o biologici?	pag. 10
4. Quando iniziare un trattamento con farmaci biologici anti-TNF?	pag. 11
5. Quali sono i criteri di scelta tra i farmaci biologici e quale la durata del trattamento?	pag. 12
6. Quali trattamenti in associazione tra i farmaci disponibili sono raccomandabili?	pag. 15
7. Quali sono le aree di incertezza e le priorità per la ricerca clinica?	pag. 16
Bibliografia	pag. 17

Quesito 1 Come definire la gravità della psoriasi cronica a placche?

DEFINIZIONE

Il giudizio di gravità comporta la valutazione dell'entità delle manifestazioni cliniche e del loro impatto sulla vita del paziente (CHMP 2004, NICE 2006).

Vi è un accordo generale a considerare l'indice **PASI** (*Psoriasis Area and Severity Index*) o la superficie corporea interessata (**BSA**, *Body Surface Area*) come indici di gravità clinica della malattia.

Gli indici di qualità di vita come il **DLQI** (*Dermatology Life Quality Index*) e lo **Skindex29** dovrebbero essere impiegati in combinazione con i due indici più sopra richiamati.

- Viene comunemente definita "**moderatamente grave**" una psoriasi cronica a placche con valori di **BSA>10% o di PASI>10** (valori persistentemente elevati per oltre 6 mesi) e "**grave**" una psoriasi con valori di **BSA>20% o di PASI>20%**. (valori persistentemente elevati per oltre 6 mesi)
- In caso di BSA<10% o PASI<10 e Skindex 29 composite index >20 associato a lesioni al viso o palmari/plantari, ungueali o genitali, la psoriasi può essere definita moderatamente grave.

Motivazioni e commenti del gruppo di lavoro

L'efficacia dei farmaci biologici è stata valutata con PASI, più raramente con BSA talvolta con l'aggiunta di un questionario validato il Patient Global Assessment (PGA).

Tra i test di Qualità della vita il più usato è stato il DLQI o Skindex 29.

Il gruppo di lavoro decide di limitare la valutazione routinaria di gravità al PASI o BSA e allo Skindex 29 in quanto si tratta dello strumento adottato nell'ambito del programma Psocare.

Indicatori e monitoraggio della raccomandazione

Per ogni paziente trattato con farmaci sistemici, coerentemente con il progetto PSOCARE, è necessario disporre dei seguenti parametri di gravità utilizzati come **indicatori: PASI o BSA e Skindex 29**.

Modalità di monitoraggio

Sarebbe auspicabile conservare la documentazione relativa ai trattamenti dei pazienti, anche attraverso la stampa periodica della situazione del paziente come registrata in PSOCARE, in coerenza con le regole sulla tenuta della documentazione vigenti nelle Aziende sanitarie.

Le cartelle cliniche o ambulatoriali dovrebbero essere oggetto di verifiche campionarie, da parte delle Direzioni Sanitarie, in una percentuale indicativa attorno al 10% dei trattati.

Le Direzioni sanitarie dovrebbero inoltre favorire audit periodici (semestrali) tra i medici prescrittori.

I centri dovrebbero disporre di un proprio registro e riportare annualmente il totale dei pazienti seguiti e trattati con i vari farmaci disponibili, inclusi anche i pazienti seguiti provenienti da fuori regione.

Quesito 2

Quando iniziare un trattamento con farmaci sistemici, con quali farmaci e quali avvertenze?

RACCOMANDAZIONE

Un trattamento sistemico è da considerare nei casi di psoriasi cronica a placche con PASI >10 o BSA >10% o Skindex 29 composite index >20, quest'ultimo se associato a lesioni al viso o a lesioni palmari, plantari, ungueali o genitali e mancata risposta al trattamento topico, o quando proponibile, al trattamento con UVB NB o bath PUVA.

I farmaci di scelta in caso di mancata risposta al trattamento topico o con UV sono:

- metotrexate,
- acitretina,
- ciclosporina,
- PUVA terapia.

Il gruppo di lavoro raccomanda di utilizzare il metotrexate come terapia sistemica di prima linea quando possibile.

La scelta tra i trattamenti nel singolo paziente dipenderà dall'età, dal sesso, dalle eventuali patologie associate e dalla storia di precedenti trattamenti.

Motivazione e commenti del panel

Il gruppo di lavoro ha discusso se un PASI fra 10 e 20 (psoriasi moderatamente grave) sia sufficiente per iniziare un trattamento sistemico oppure se sia preferibile aumentare tale valore soglia a 20 ovvero ai casi di psoriasi grave. La decisione finale è stata di considerare l'opportunità di un trattamento per PASI >10.

Inoltre si è ritenuto accettabile iniziare un trattamento sistemico in pazienti con PASI <10 a fronte di localizzazioni particolarmente fastidiose ed invalidanti, come lesioni al viso, lesioni palmari plantari ungueali o genitali, se associate ad una compromessa qualità di vita - Skindex 29 composite index >20 (CHMP 2004).

Rispetto alla scelta del singolo farmaco, il gruppo di lavoro ha analizzato le evidenze disponibili e le raccomandazioni delle principali linee guida e ha definito il ruolo in terapia dei farmaci di riferimento.

In particolare il gruppo di lavoro ha concordato sulla opportunità di proporre il metotrexate (MTX) come farmaco di prima scelta, in assenza di controindicazioni specifiche.

METOTREXATE (MTX)

Il MTX viene impiegato dal 1970 per il trattamento della psoriasi (Weinstein GD 1971). E' attivo sulla psoriasi a placche e sulle forme di

psoriasi pustolosa, eritrodermica e sull'artropatia psoriasica. Altre indicazioni comuni per il MTX sono l'artrite reumatoide ed alcuni tumori, ma con dosaggi affatto differenti. Nella psoriasi una sintesi generale delle modalità di impiego è offerta dalla *tabella 1*. Le controindicazioni al MTX, le sue principali reazioni avverse e le principali interazioni farmacologiche sono illustrate nella *tabella 2*.

I falsi miti sul MTX e sul suo meccanismo d'azione

Il MTX (acido 4-amino-10-metilfolico) è un analogo dell'acido folico che agisce come suo antagonista attraverso l'inibizione competitiva dell'enzima diidrofolato riduttasi per una maggiore affinità per l'enzima rispetto al substrato naturale, acido diidrofolico. Blocca dunque la conversione dell'acido diidrofolico a tetraidrofolico. Ne consegue l'inibizione della biosintesi della timina e delle basi puriniche

IL RUOLO IN TERAPIA DEL MTX

Il panel riconoscendo il sottoutilizzo del farmaco nel nostro Paese ne auspica una maggior impiego puntualizzando che il risultato clinico del trattamento dipende dal dosaggio impiegato che può variare da 7,5 mg a 25 mg la settimana, a seconda della risposta iniziale. Un soddisfacente controllo della patologia nel lungo termine può essere ottenuto con le dosi minime efficaci. La via di somministrazione consigliata è quella orale, la via parenterale potrà essere utilizzata nei casi di intolleranza gastrica o in assenza di risposta clinica con la via orale.

La risposta clinica del MTX è graduale; in genere non è evidenziabile prima della 4° settimana e comunque mediamente dalla 4° alla 8° settimana di trattamento. Un valore di PASI₇₅ è raggiunto da una proporzione pari a circa il 60% dei pazienti a 16 settimane. Si ricorda comunque che con 5 mg/Kg/die di ciclosporina è stato dimostrato un miglioramento del PASI₇₅ a 4 settimane.

bloccando la formazione del DNA. L'accesso del MTX nella cellula avviene tramite un trasporto attivo attraverso il canale dei folati ridotti. Nella psoriasi il MTX ha una attività antiproliferativa e immunomodulatoria. La massima concentrazione sierica si raggiunge dopo 1-2 ore per via orale e dopo 30-60 minuti per via intramuscolare. Il MTX è eliminato principalmente attraverso il rene.

Benefici e rischi del MTX

Il MTX è stato introdotto nella terapia della psoriasi all'inizio degli anni 70 in assenza di

Tabella 2. Metotrexate: controindicazioni, reazioni avverse e principali interazioni farmacologiche

Controindicazioni assolute	
Infezioni gravi, epatopatie gravi, ulcera peptica, insuff. renale (creatinina > 2mg/dl)*, abuso di alcool, sindromi da immunodeficienza manifeste o evidenziate da indagini di laboratorio, alterazioni ematologiche importanti con piastrinopenia e/o leucopenia, fibrosi polmonare, gravidanza e allattamento. Sia le donne sia gli uomini in età fertile trattati con MTX devono adottare adeguate misure contraccettive . Una volta sospeso il farmaco, la maggior parte delle linee guida propone, sia nell'uomo, sia nella donna, un'attesa di almeno 3 mesi prima di una eventuale gravidanza (American College of Rheumatology Guidelines for the management of rheumatoid arthritis 1996, update 2002, Visser K 2009)	
Reazioni avverse (dose dipendenti)	
Frequenti: nausea, malessere generale (limitati per lo più al giorno di assunzione)	
Meno frequenti: aumentato rischio di infezioni, aumento delle transaminasi, soppressione midollare, ulcera peptica	
Rare: fibrosi epatica	
Rare (dose indipendenti): polmonite interstiziale	
Interazioni farmacologiche	
Da ridotta eliminazione del MTX: colchicina, ciclosporina, salicilati, penicillina, probenecid, sulfamidici	
Aumentato rischio di tossicità midollare: sulfamidici, agenti citostatici, etanolo	
Interazione con il trasporto plasmatici: barbiturici, sulfamidici, fenitoina	
Aumentato rischio di epatotossicità: etanolo, leflunomide, retinoidi, tetracicline	
Associazioni farmacologiche nella psoriasi	
Ciclosporina: possibile (aumento dell'immunosoppressione)	
Esteri dell'acido fumarico: possibile	
Anti-TNF alfa: ben documentato il potenziamento dell'effetto terapeutico del MTX	
Fototerapia: possibile	

* per valori di creatinina compresi fra 1,5 e 2 mg/dl il paziente deve essere monitorato con cura

Tabella 1. Metotrexate: sintesi delle modalità di impiego

Via di somministrazione	È preferibile iniziare con la via orale. Vie di somministrazione disponibili: orale, sottocutanea, intramuscolare
Dosaggio iniziale	5 -10 mg una volta alla settimana
Dosaggio di mantenimento	7,5 -25 mg una volta alla settimana
Risposta clinica	4-8 settimane
Entità della risposta attesa	PASI ₇₅ nel 60% dei pazienti a 16 settimane
Supplementazione di folati	Ancora controverso per modalità e dosaggi. Si può proporre una singola dose di 5 mg di acido folico 24 ore dopo l'assunzione del MTX
Sicurezza in corso di intervento chirurgico	Può essere continuato in modo sicuro nel periodo perioperatorio in occasione di interventi ortopedici elettivi.

studi clinici che rispondano ai criteri metodologici attualmente richiesti per documentarne l'efficacia e la sicurezza. Solo in anni recenti, sono stati condotti studi clinici controllati di utilizzo del farmaco di qualità accettabile (Wilkens RF 1984, Heydendael VM 2003). In un RCT, il MTX è stato confrontato con la ciclosporina a breve termine in 88 pazienti somministrando 15 mg/settimana di MtX e 3 mg/Kg/die di CsA; una riduzione del PASI a 16 settimane del 90% era raggiunta dal 40% dei pazienti in trattamento con MTX e da 33% dei pazienti con ciclosporina; tuttavia, per quanto riguarda il PASI₇₅, i pazienti trattati con CsA raggiungevano tale risultato nel 71%, mentre quelli trattati con MtX nel 60% dei casi (Heydendael VM 2003). Un recente studio di confronto fra MTX ed adalimumab che ha mostrato una certa superiorità di adalimumab è stato però criticato per avere adottato un regime a dosaggi lentamente crescenti per il MTX, rispetto ad adalimumab, in modo tale che i pazienti trattati con MTX assumevano dosaggi sub-ottimali del farmaco per circa i 2/3 di durata dello studio (Saurat JH 2008). In una serie non controllata di 113 persone con psoriasi grave, il trattamento di mantenimento con basse dosi di MTX (la dose settimanale non eccedeva i 15 mg) ha fornito un soddisfacente controllo delle lesioni cutanee nell'81% dei pazienti (durata del trattamento medio 8 anni). Quando il trattamento è stato interrotto, il 45% delle persone ha presentato una ricaduta entro 6 mesi (Van Dooren-Greebe RJ 1994). Effetti sinergici del MTX sono stati documentati con la fototerapia e la PUVA terapia

(Asawanonda P 2006, Morison WL 1982). Vi sono dati limitati, sintetizzati in due revisioni sistematiche, che indicano che la combinazione con acido folico riduce le reazioni avverse acute senza influenzare l'efficacia (Ortiz Z 2000, Prey S 2009). Una singola dose di 5 mg di acido folico 24 ore dopo l'assunzione del MTX può essere sufficiente (Prey Br 2009). La reazione acuta più grave, soprattutto frequente negli anziani, è la soppressione midollare dose-correlata.

A lungo termine, gli eventi avversi clinicamente più rilevanti includono la fibrosi epatica e la tossicità polmonare. Una revisione sistematica ha mostrato che circa il 5% dei pazienti trattati a lungo termine sviluppa una epatopatia cronica (grado istologico IIIB o IV). Il rischio è in relazione alla dose cumulativa ed aumenta con l'abuso di alcool ed il sovrappeso (Whiting-O'Keefe QE 1991). Un limite di questa revisione è la mancanza di un gruppo di controllo non trattato. Una più recente revisione sistematica conclude che il rischio di danno epatico grave associato a MTX è ancora controverso, includendo 2 ulteriori studi più recenti che prevedevano un monitoraggio con biopsia epatica e che non riportano alcun caso di epatopatia grave dopo 4 anni di trattamento (Salliot C 2008).

Le manifestazioni a carico del polmone descritte in associazione con il MTX comprendono polmoniti interstiziali acute o croniche (Cottin V 1996). Si tratta di reazioni dose-indipendenti che possono insorgere anche a distanza di mesi dall'avvio del trattamento; la frequenza stimata è inferiore all'1%.

Tumori. E' stato suggerito che persone in trattamento a lungo termine con MTX, possano avere un rischio aumentato di sviluppo di malattie linfoproliferative. In una coorte di pazienti con psoriasi trattati con MTX per un tempo mediano di 7 anni (n=248), il numero era inferiore a quello atteso per tutti i tumori maligni analizzati (Wolfe F 1983).

In una coorte di 18.572 pazienti con artrite reumatoide, il valore del rapporto standardizzato di incidenza (SIR) per i linfomi era pari a 2,9 (IC 95% 1,7-4,9) nei pazienti trattati con farmaci biologici e 1,7 (IC 95% 0,9-3,2) in quelli trattati con MTX (Wolfe F 2004). Nel PUVA Follow-up Study il rischio di linfoma era aumentato di circa 4 volte nei pazienti con storia di PUVA terapia trattati a lungo (oltre 36 mesi) con alte dosi di MTX (Stern RS 2006). Il MTX può incrementare il rischio di sviluppo di tumori cutanei epiteliali (carcinoma spinocellulare e basocellulare) associato all'impiego di ciclosporina e PUVA terapia (Paul CF 2003).

L'impiego di MTX può causare effetti teratogeni sia per l'ovulo sia per gli spermatozoi, morte fetale, embriotossicità e aborto. La

Tabella 3. Esami raccomandati prima e durante il trattamento con metotrexate (Collin B. 2008)

Prima di iniziare il trattamento con MTX
Emocromo con formula; enzimi epatici, creatinemia, esame urine, test di gravidanza, dosaggio HBV/ HCV, Rx torace.
In corso di trattamento con MTX
Emocromo con formula. Dopo una settimana dall'avvio, ad ogni incremento di dose, e in fase di mantenimento, ogni 5-8 settimane. Se leucociti < 3.000 mm ³ , neutrofili <1.000 mm ³ , piastrine < 50.000 mm ³ ridurre i dosaggi o sospendere il farmaco.
Enzimi epatici. Dopo una settimana dall'avvio, ad ogni incremento di dose e, in fase di mantenimento, ogni 5-8 settimane. Se gli enzimi epatici raddoppiano ridurre i dosaggi o sospendere il farmaco.
Creatininemia ed esame urine. Ogni 8-12 settimane
Biopsia epatica. Rimane un'area controversa; può essere considerata dopo la somministrazione di un dosaggio cumulativo di 1,0-1,5 g e in presenza di un innalzamento persistente degli enzimi epatici. Il ruolo del -peptide amino-terminale del procollagene III (PIIINP) è ancora da definire (Linsday K 2009).

maggior parte delle linee-guida suggeriscono che le donne in età feconda non devono iniziare la terapia con MTX fino a quando non sia stato escluso uno stato di gravidanza; esse inoltre devono essere esaurientemente informate (tramite la raccolta di un consenso informato) circa i gravi rischi per il feto nel caso che durante il trattamento con MTX si instauri una gravidanza. Se uno dei due partner è in trattamento con tale farmaco, la gravidanza deve essere evitata (vedi tabella 2).

Una revisione sistematica ha documentato come il MTX non sia associato ad un aumentato rischio di infezioni gravi incluso l'herpes zoster (Salliot C 2008).

Uno studio condotto nell'ambito del registro tedesco dei pazienti con artrite reumatoide in trattamento sistemico ha mostrato un aumentato rischio di herpes zoster nei pazienti trattati con anti-TNF alfa rispetto ai farmaci convenzionali compreso il MTX (Strangfeld A 2009). La revisione sistematica più sopra citata ha, infine, documentato come il MTX possa contribuire a ridurre la mortalità per complicanze cardiovascolari nei pazienti con artrite reumatoide (Salliot C 2008).

Perché favorire l'uso del metotrexate

Esiste attualmente un ampio consenso internazionale sul ruolo del MTX come farmaco di riferimento nel controllo clinico a lungo termine della psoriasi moderata-grave nelle sue varie forme.

In anni recenti, il suo profilo di sicurezza è stato oggetto di nuove analisi che ne hanno ridimensionato i rischi ed in particolare la tossicità epatica ed i rischi infettivi. Il profilo di sicurezza può essere ulteriormente ottimizzato attraverso un adeguato monitoraggio dei pazienti trattati.

Il trattamento a lungo termine con MTX nei pazienti con artrite reumatoide si associa ad una diminuzione della mortalità cardiovascolare. Considerando che le malattie cardiovascolari rappresentano note co-morbidità nella psoriasi (Gisondi P 2009), questo effetto potrebbe essere rilevante per tali pazienti

ACITRETINA

IL RUOLO IN TERAPIA

Le stime di efficacia del farmaco nella psoriasi a placche sono variabili (si raggiunge un PASI₇₅ mediamente nel 25% dei pazienti con 25-35 mg/die (European S3-guidelines 2009) e ciò ne limita l'impiego in monoterapia.

Piccoli studi controllati randomizzati indicano che la combinazione dei retinoidi con PUVA terapia o fototerapia UVB NB può produrre migliori risposte rispetto ai singoli trattamenti, riducendo la dose cumulativa di UV o la dose cumulativa di retinoidi.

La risposta clinica dell'acitretina è evidenziabile inizialmente dopo una media di 6-8 settimane di trattamento.

L'uso clinico nelle donne in età fertile è limitato per la presenza di un elevato e prolungato rischio teratogeno.

Benefici

Numerosi piccoli studi controllati (Naldi L 2009) documentano tassi di risposta molto variabili nella psoriasi cronica a placche in monoterapia. In combinazione con PUVA terapia o fototerapia UVB NB il farmaco può migliorare la risposta anche a lungo termine riducendo le dosi cumulative di UV o la dose cumulativa di retinoidi. Esistono evidenze che nella psoriasi pustolosa localizzata e/o generalizzata, l'acitretina può essere considerata per iniziare il trattamento (Pang ML 2008).

Rischi

La maggior parte delle persone trattate con retinoidi sistemici presenta eventi avversi muco-cutanei, come secchezza della pelle, cheilite, e congiuntivite (Stern RS 1995). L'acitretina, in circa la metà dei pazienti trattati, aumenta i trigliceridi e riduce il colesterolo HDL mentre aumenta quello LDL (Stern RS 1995; Vahlquist C 1988). Epatotossicità di modesta entità si osserva in circa l'1% delle

persone trattate. L'acitretina può essere esterificata ad etretinato che è un potente agente teratogeno.

L'impiego dell'acitretina è controindicato in caso di:

- valori di lipidi serici costantemente elevati ed in particolare ipertrigliceridemia.
- **Gravidanza e allattamento** e nelle **donne in età fertile** a meno che non si sottopongano ad un regime contraccettivo efficace durante le 4 settimane prima del trattamento e fino a due anni dopo la sospensione dello stesso. Le donne in età fertile non devono ricevere sangue trasfuso da pazienti in trattamento con acitretina. Questi ultimi non possono donare il sangue durante il trattamento e per un anno dopo la sospensione di questo. Esistono tuttavia dati che ridimensionano i rischi associati alla trasfusione da soggetti trattati con acitretina (Park 2008).

CICLOSPORINA

IL RUOLO IN TERAPIA

L'efficacia del farmaco espressa come PASI₇₅ aumenta proporzionalmente alla dose impiegata (mediamente 50% con 2,5-3 mg/kg al giorno; 75%-90% con 5 mg/kg al giorno).

Due sono gli approcci terapeutici proposti:

a. inizio con dosi elevate (5 mg/kg/die) riducendo la dose, una volta raggiunta la risposta, fino alla dose minima terapeutica.

b. inizio con dosi basse (3 mg/kg/die) aumentando progressivamente la dose, in caso di mancata risposta, fino ad un massimo di 5 mg/kg/die con incrementi ogni 2-4 settimane di 0,5 -1 mg/kg.

La risposta clinica è rapida; con le dosi elevate è osservabile entro 3-4 settimane. La maggior parte delle persone va incontro a recidive a distanza di poche settimane all'interruzione del trattamento. Il farmaco è nefrotossico e la tossicità dipende dalla dose e dalla durata del trattamento.

Alcuni studi hanno dimostrato che la somministrazione di ciclosporina per **cicli brevi (massimo 12 settimane)** seguiti da una brusca interruzione e ripresa successiva in caso di recidiva, consente un controllo della malattia con una riduzione degli eventi avversi e dei casi di sospensione del trattamento. Uno studio ha evidenziato che nel 65% dei pazienti si è ottenuto un adeguato controllo della malattia con due cicli brevi l'anno (Ho VC 1999).

Benefici

In numerosi studi clinici controllati la ciclosporina (CsA) ha dimostrato efficacia nel ri-

durre a breve termine l'attività della psoriasi con effetti dose-dipendenti.

Rischi

Il trattamento con ciclosporina è associato ad effetti sulla pressione arteriosa e sulla funzione renale dose-dipendenti.

Un aumento della pressione arteriosa (pressione diastolica >90mmHg) si osserva dopo 12 settimane nel 20% dei pazienti trattati con 2.5 mg/kg die e nel 25% dei pazienti trattati con 5 mg/kg die). Un deterioramento della funzione renale (aumento della creatinemia $\geq 30\%$) si osserva nel 5% dei pazienti trattati con 2.5 mg/kg die e nel 10% dei pazienti trattati con 5 mg/kg die a 12 settimane. Tali effetti aumentano ulteriormente con la durata del trattamento (Griffiths GEM 2000).

Un aumento del rischio di tumori è ben documentato nei pazienti trattati con ciclosporina per la prevenzione del rigetto del trapianto d'organo ed è anche documentato limitatamente ai tumori cutanei epiteliali nei pazienti trattati con ciclosporina per la psoriasi (Paul CF 2003). Il rischio relativo è aumentato di circa due volte nei pazienti trattati col farmaco per una media cumulativa di due anni.

La ciclosporina aumenta il rischio di iperkaliemia, soprattutto nei pazienti con disfunzione renale.

PUVA TERAPIA

IL RUOLO IN TERAPIA

La PUVA terapia, costituita dalla associazione di UVA e psoraleni orali (5MOP e 8MOP) per due - quattro sedute alla settimana (Stern RS. NEJM 2007) è molto efficace nel trattamento della psoriasi moderata - grave con una risposta di PASI₇₅ in oltre il 90% dei pazienti trattati biblico LG europee. Le dosi che permettono di raggiungere tali risultati sono di 0,5- 0,7 mg/kg/dose per gli psoraleni e di 2-3 joule/cm² fino a 7 joule/cm² a seconda del fototipo per i PUVA. Il principale problema di tossicità della PUVA terapia è rappresentato dalla possibile comparsa di tumori cutanei.

La comparsa dell'effetto si verifica mediamente dopo 6-8 settimane.

A differenza degli altri trattamenti disponibili la PUVA terapia sembra associata a periodi prolungati di remissione clinica alla sospensione del trattamento.

Attualmente gli psoraleni non sono in commercio in Italia come specialità medicinali registrate ma è possibile la loro importazione come farmaci esteri o il reperimento di una formulazione galenica magistrale.

Benefici

In svariati studi clinici controllati, la PUVA terapia si è dimostrata efficace nell'ottenere la clearance delle lesioni mantenendo effetti prolungati nel tempo. In uno studio clinico che coinvolgeva oltre 1000 pazienti il 48% dei pazienti che otteneva la clearance era libero da malattia dopo 18 mesi dalla sospensione del trattamento (Melski JW 1977).

Rischi

Il principale problema di tossicità della PUVA terapia è rappresentato dalla comparsa di tumori cutanei (circa un quarto dei pazienti trattati con dosi pari o superiori a 2000 joule/cm² sviluppa un primo carcinoma spinocellulare, con un rischio particolarmente elevato nelle persone con fototipo I e II (Stern RS 1998). Una analisi combinata di due studi di coorte che include un totale di 994 persone trattate con bath PUVA esclude un eccesso di rischio per il carcinoma spinocellulare superiore a 3 dopo un follow up medio di 14,7 anni, indicando che la bath PUVA può essere più sicura rispetto alla PUVA terapia convenzionale (Hannuksela-Svahn A 1999).

Nei pazienti che indossano occhiali opachi alle radiazioni UVA per 24 ore dopo l'ingestione di psoralene, il rischio di cataratta associato al farmaco sembra essere trascurabile (Stern RS 2007). Durante il trattamento con PUVA terapia le regioni genitali debbono essere protette. I disturbi neurologici indotti dall'8-MOP sono: insonnia, nervosismo, depressione e cefalea, talvolta emicrania con osmofobia e disturbi della vista.

Rappresentano una controindicazione assoluta al trattamento:

- la gravidanza
- l'insufficienza epatica
- tutte le affezioni morbose associate a fotosensibilizzazione come ad esempio porfiria, lupus, diabete, eruzioni di vario tipo provocate o indotte da farmaci

Indicatori di monitoraggio della raccomandazione

Questa raccomandazione può essere monitorata valutando la percentuale di pazienti in trattamento con farmaci convenzionali in ciascun centro della regione ER.

Tale monitoraggio può essere condotto utilizzando i dati del registro PSOCARE. Anche se il registro PSOCARE prevede di registrare solamente i casi incidenti, l'analisi di tali nuovi trattamenti, può servire a fornire indicatori di appropriatezza confrontabili tra centri.

Quesito 3

Come definire una mancata risposta al trattamento sistemico con farmaci convenzionali o biologici?

DEFINIZIONE DI NON RISPOSTA

Obiettivo del trattamento è ottenere la remissione clinica mantenendola nel tempo con un profilo accettabile di tossicità.

Una misura surrogata della remissione clinica è il PASI₇₅ adottato negli studi clinici come esito principale di efficacia, vale a dire un miglioramento del 75% del PASI dopo un trattamento adeguato per dosi e durata (mediamente dalle 10 alle 16 settimane di trattamento).

L'adozione del 75% rappresenta una quota arbitraria di miglioramento; è stato proposto che anche il 50% di miglioramento sia clinicamente rilevante e possa rappresentare per il singolo paziente una soddisfacente risposta.

Le linee-guida europee suggeriscono che il mancato raggiungimento del PASI₅₀ dopo un trattamento mediamente di 10-16 settimane è un parametro per considerare un cambio di trattamento.

Inoltre, la strategia terapeutica deve tener conto delle preferenze e soddisfazione del paziente.

Motivazione e commenti/considerazioni del panel

I criteri di risposta sopra riportati sono in accordo con gli esiti di efficacia utilizzati negli studi clinici e adottati dalle principali linee guida.

Si ricorda che i vaccini con virus vivi o attenuati sono controindicati in pazienti sottoposti a terapie immunosoppressive. Sono invece utilizzabili i vaccini inattivati.

Indicatori di monitoraggio della raccomandazione

Tutti i pazienti in trattamento con farmaci sistemici devono essere controllati dal punto vista clinico almeno ogni 3 mesi.

Ogni cambio di terapia o la comparsa di un evento avverso dovrà essere documentato e motivato anche attraverso la compilazione del registro PSOCARE.

Devono inoltre essere specificate le informazioni relative a PASI, BSA, Skindex-29, o DLQI prima e dopo ogni nuovo trattamento.

Quesito 4

Quando iniziare un trattamento con farmaci biologici?

RACCOMANDAZIONE

Il Gruppo di lavoro concorda che nella psoriasi cronica a placche il trattamento con farmaci anti TNF alfa possa essere considerato quando **tutte** le seguenti condizioni siano soddisfatte:

- presenza di PASI >10 o BSA >10% oppure BSA<10% o PASI<10 e Skindex-29 composite index >20 associato a lesioni al viso o palmari/plantari, ungueali o genitali.
- mancata risposta, intolleranza o controindicazione a MTX
- mancata risposta, intolleranza o controindicazione a ciclosporina
- mancata risposta, intolleranza o controindicazione a PUVA terapia

Il gruppo di lavoro invita inoltre a considerare, quando possibile, l'impiego della acitretina prima di candidare il paziente ad iniziare un trattamento con anti TNF alfa.

Nell'artrite psoriasica la strategia terapeutica dovrà essere pianificata in presenza di una competenza reumatologica.

Le forme di psoriasi differenti dalla psoriasi cronica a placche, in particolare, psoriasi guttata, pustolosa localizzata (inclusa l'acrodermatite continua di Hallopeau) e pustolosa generalizzata, quando non associate a psoriasi a placche, NON hanno una indicazione approvata per l'utilizzo dei farmaci anti TNF alfa; esistendo studi clinici (serie di casi) che ne documentano l'efficacia ne è consentito un uso *off label* secondo le modalità previste. L'impiego nei singoli casi deve essere documentato ed approvato dalle CTL.

Motivazione e commenti del gruppo di lavoro

Il Gruppo di lavoro ha discusso le indicazioni all'impiego dei farmaci biologici approvate a livello EMEA/AIFA e sulla base delle evidenze disponibili e di un rapporto beneficio rischio incerto, in particolare per trattamenti a lungo termine, ha raccomandato un uso dei farmaci biologici dopo una valutazione di efficacia e tollerabilità di almeno tre dei trattamenti sistemici tradizionali disponibili.

Si è inoltre tenuto conto del fatto che, a differenza dell'artrite reumatoide e dell'artrite psoriasica la psoriasi non è una malattia evolutiva e che per questi farmaci nella psoriasi è stato documentato un ruolo esclusivamente nella riduzione dei sintomi.

Pustolosi palmo plantare

La pustolosi palmo-plantare anche definita come psoriasi pustolosa palmo-plantare viene ritenuta una entità differente dal punto di vista etiopatogenetico e clinico rispetto ad altre forme di psoriasi. La malattia non presenta, a differenza della acrodermatite di Hallopeau, il rischio di una estensione generalizzata. Può rappresentare una componente della sindrome SAPHO e mostra una peculiare associazione con svariate alterazioni osteo-

o-articolari, come l'osteomielite multifocale ricorrente.

La pustolosi palmo-plantare è più frequente nella donna ed è fortemente associata con l'abitudine al fumo di sigaretta. Specifiche varianti alleliche dei geni HLA-Cw*6, HCR*WWCC e CDSN*5 sono associate con la psoriasi a placche e con quella guttata ma non con la pustolosi palmo-plantare (Asumalahti K 2003).

Indicatori di monitoraggio della raccomandazione

Ogni cambio di terapia dovrà essere documentato e motivato anche attraverso la compilazione del registro PSOCARE. L'anamnesi non è considerata un criterio sufficiente.

Dovrà essere fornita documentazione della mancata risposta o intolleranza ad almeno 3 trattamenti sistemici e/o presenza di specifiche controindicazioni agli stessi.

Per la PUVA terapia valgono anche le possibili controindicazioni logistiche.

Quesito 5

Quali sono i criteri di scelta tra i farmaci biologici e quale la durata del trattamento?

RACCOMANDAZIONE

Il gruppo non ritiene che esistano dati sufficienti di efficacia/sicurezza per raccomandare un trattamento anti TNF rispetto all'altro.

Infatti, non sono disponibili studi clinici di confronto diretto che forniscano prove definitive della superiorità a lungo termine di un farmaco "biologico" rispetto all'altro per l'indicazione psoriasi a placche moderata-grave. Anche i dati di sicurezza non sembrano fornire indicazioni univoche circa la maggiore sicurezza di un farmaco rispetto all'altro.

Allo stato attuale, i fattori che orientano le scelte iniziali non possono che attenersi alle diverse vie di somministrazione o alla frequenza di trattamento.

Per i pazienti psoriasici con forme particolarmente gravi e infiammatorie, in cui è necessario ottenere una rapida risposta clinica può essere preferibile l'utilizzo dell'infliximab.

Sulla base delle conoscenze disponibili, in caso di mancata risposta ad un farmaco anti TNF alfa, sembra ragionevole proporre lo switch fra i restanti anti TNF alfa. I pochi dati disponibili indicano, infatti, che la mancata risposta ad un anti TNF alfa non necessariamente preclude una mancata risposta ad un altro (Pitarch G 2008).

Recentemente, è stato approvato dall'EMA, per l'impiego nella psoriasi cronica a placche, il farmaco ustekinumab, anticorpo monoclonale diretto contro la frazione p40 dell'IL 12 e 23 (Gottlieb A 2009). Il ruolo di tale farmaco rimane da definire in quanto ustekinumab è stato studiato contro placebo. In uno studio di confronto a breve termine (12 settimane) con etanercept ustekinumab ha dimostrato una certa superiorità (Griffiths C 2008) che non consente un giudizio sull'impatto a lungo termine e sul suo attuale ruolo in terapia.

Il profilo benefici-rischi dei farmaci biologici soprattutto a lungo termine non è completamente definito. Ciò vale, in particolare, per eventi avversi rari, ma gravi legati alla immunosoppressione quali rischio di infezioni gravi, di riattivazione di virus lenti, di riattivazione di infezione tubercolare latente, di tumori. Questi rischi vanno confrontati con i benefici attesi che, nella psoriasi, sono sostanzialmente legati, come per gli altri farmaci disponibili, a un miglioramento del quadro clinico senza incidere sull'evoluzione della malattia.

In considerazione di quanto sopra esposto, si ritiene di particolare importanza l'avvio di un processo di condivisione di raccomandazioni e di evidenze scientifiche con le associazioni dei pazienti così da ottenere una maggiore trasparenza e collaborazione tra i diversi stakeholders coinvolti.

Motivazione e commenti del gruppo di lavoro

Tutti i farmaci biologici anti-TNF disponibili sono stati registrati con studi a breve termine (12-24 settimane) contro placebo effettuati prevalentemente in pazienti naïve o dopo un unico insuccesso terapeutico.

Esiste un solo studio comparativo di confronto tra adalimumab e metotrexate (Saurat JH 2008). Nello studio, i pazienti trattati con metotrexate ricevevano dosi sub-ottimali del farmaco per oltre la metà del tempo di durata dello studio, rendendo problematico il confronto tra i due farmaci.

E' inoltre attualmente in corso uno studio di

confronto tra ustekinumab ed etanercept. Nel complesso quindi le evidenze disponibili sono molto limitate e mancano dati di confronto rispetto ai farmaci sistemici convenzionali disponibili.

Per questo il gruppo di lavoro raccomanda l'uso dei farmaci biologici dopo fallimento, intolleranza o controindicazioni ad almeno 3 dei farmaci sistemici disponibili e con attivazione del registro al fine di conoscere meglio il profilo benefici/rischi a lungo termine.

Benefici e rischi dei farmaci biologici

Dei farmaci biologici disponibili per il tratta-

mento della psoriasi cronica a placche, tre sono tutti diretti contro il TNF alfa, uno contro le interleuchine 12/23

- Adalimumab è un anticorpo monoclonale ricombinante umano (IgG1).
- Infliximab è un anticorpo monoclonale chimerico (IgG1k).
- Etanercept è una proteina di fusione costituita dalla porzione extracellulare del recettore p75 per il TNF alfa associato al frammento Fc di una IgG1 umana.
- Ustekinumab è un anticorpo monoclonale anti IL12/23, completamente umano.

Si tratta di molecole proteiche di grandi dimensioni che non penetrano all'interno della cellula e per tale motivo si distinguono dalla maggior parte dei farmaci convenzionali (piccole molecole che possono facilmente penetrare all'interno della cellula). In quanto proteine si tratta di molecole immunogene che possono indurre una risposta anticorpale che nel tempo può ridurne l'efficacia.

Benefici

L'efficacia valutata come PASI₇₅ è stata raggiunta nei diversi studi clinici registrativi, a titolo indicativo nelle seguenti percentuali:

- 33% dei pazienti trattati con etanercept alla dose di 25 mg/2 volte sett. e 49 % in quelli trattati con 50 mg 2 volte/settimana;
- 80% di quelli sottoposti a infusione di infliximab 5 mg/kg;
- 53% dei pazienti trattati con adalimumab 40 mg (ogni 2 settimane) e 80% dei trattati con 40 mg alla settimana.

Si tratta di dati provenienti da studi su popolazioni verosimilmente differenti che non consentono un confronto fra le diverse molecole. Per quanto riguarda gli anti TNF alfa e a titolo indicativo, si può affermare che infliximab permette di raggiungere una risposta clinica soddisfacente in tempi più brevi (già dopo la 4^a settimana). Tale risposta si raggiunge con etanercept entro 12 settimane ed entro un tempo di poco inferiore con adalimumab.

La prosecuzione del trattamento con etanercept per ulteriori 12 settimane aumenta la percentuale dei casi che raggiungono un PASI₇₅ dal 44% ad oltre il 55%, a seconda della dose somministrata. Dopo l'interruzione del trattamento protratto per 6 mesi il miglioramento clinico si mantiene, in genere, per ulteriori 60-90 giorni.

La prosecuzione della terapia con infliximab fa registrare un calo di efficacia terapeutica verso la 30^a - 60^a settimana con una risposta PASI₇₅ nel 50% dei pazienti, che si mantiene però tale anche dopo 102 settimane.

La prosecuzione del trattamento con adalimu-

mab 40 mg ogni 2 settimane per 100 settimane mantiene la risposta di PASI₇₅ nell'83% dei casi.

Rischi

Interferendo con il sistema immunitario i farmaci biologici sopra indicati possono avere effetti su varie funzioni in cui la citochina è coinvolta (processi-infiammatori, difesa dalle infezioni, immuno-sorveglianza antitumorale).

Tali interferenze si possono rendere evidenti in termini di aumentato rischio di eventi (come infezioni e tumori), imponendo per la loro documentazione metodi di osservazione strutturati (registri, studi di coorte).

La definizione dei rischi, come mostrato dalla recente esperienza con il farmaco efalizumab, richiede per questa classe di farmaci un prolungato periodo di osservazione. Per l'efalizumab infatti sono stati segnalati casi di leucoencefalite multifocale progressiva secondaria a riattivazione di una infezione da poliomavirus JC con l'incidenza di 1 caso ogni 230 pazienti trattati a partire dal quarto anno di

Tabella 4. Farmaci biologici: controindicazioni e reazioni avverse

Controindicazioni assolute
Infezioni acute o croniche dovute a batteri, funghi, virus o parassiti (tubercolosi, HIV, epatite virale cronica B ecc.), tumori solidi (con esclusione dei carcinomi baso e spinocellulare) o ematologici diagnosticati negli ultimi 5 anni, gravidanza e allattamento, malattie demielinizzanti, insufficienza cardiaca congestizia (NYHA grado III-IV)
Precauzioni d'impiego
Durante il trattamento con i farmaci biologici anti TNF alfa, nelle donne in età fertile si raccomanda di adottare una adeguata contraccezione. Per l'infliximab la contraccezione deve essere prolungata per 6 mesi dopo la sospensione.
Reazioni avverse
Reazioni al sito di iniezione (adalimumab, etanercept) o reazioni anafilattoidi durante l'infusione (infliximab) o malattia da siero, aumento delle transaminasi (infliximab), aumento di peso, aumentato rischio di infezioni anche gravi e da germi opportunisti, lupus farmaco-indotto, aumentato rischio di linfomi, soppressione midollare (piastrinopenia, anemia, leucopenia, neutropenia e pancitopenia)
Esami raccomandati prima di iniziare il trattamento
Emocromo con formula leucitaria, enzimi epatici, PCR, creatininemia, sedimento urinario, test di gravidanza, HBV/ HCV, HIV, screening per la tubercolosi con Rx torace e test alla tubercolina e/o dosaggio ematico di interferone gamma.

trattamento continuativo (Nijsten T 2009). Anche per farmaci anti TNF alfa sono stati riportati singoli casi di leucoencefalite senza, tuttavia, portare a decisioni regolatorie o specifiche restrizioni. Altre condizioni neuroimmunologiche associate all'impiego dei farmaci biologici sono casi di meningite asettica, mielite trasversa, sindrome di Guillain Barré, sclerosi multipla.

In generale quindi il profilo di beneficio-rischio a lungo termine dei farmaci biologici anti-TNF alfa non è ancora del tutto noto e a fronte di discreti benefici clinici vi sono rischi, seppur rari di gravi infezioni o di gravi eventi da blocco del TNF.

In considerazione delle conoscenze tuttora limitate sul profilo di efficacia e sicurezza, l'impiego ottimale dei farmaci biologici dovrebbe quindi avvenire nell'ambito di programmi strutturati di valutazione della sicurezza come registri clinici e/o studi di coorte.

Questi farmaci sono comunque controindicati in caso di tubercolosi attiva. In tutti i candidati al trattamento con farmaci biologici andrebbe valutata la presenza di infezione tubercolare latente.

Avvertenze in caso di TB latente

Esiste consenso che, nel caso in cui si sospetti una infezione tubercolare latente, il trattamento con anti-TNF possa essere ancora considerato associandolo ad un trattamento profilattico.

Il regime proposto è il seguente: isoniazide

iniziato un mese prima dell'avvio del farmaco biologico e proseguito per 9 mesi. La presenza di tubercolosi in fase attiva è invece una controindicazione assoluta al trattamento.

I test alla tubercolina è tuttora il gold standard per lo screening della infezione tubercolare latente. Il dosaggio ematico che valuta la liberazione di IFN-gamma a seguito del contatto di leucociti ematici con antigeni tubercolari specifici (QuantiFERON-TB e T-SPOT.TB) può rappresentare un'alternativa al test alla tubercolina o affiancarsi ad esso in particolare nei soggetti in cui è elevata la probabilità di un test cutaneo falsamente negativo (pazienti sottoposti a terapie immunosoppressive clinicamente rilevanti o pazienti eritrodermici) (Beglinger C 2007, Diel R 2009). Tali test vanno ripetuti annualmente nei pazienti in trattamento.

Anticorpi antinucleo e anti ds-DNA si possono sviluppare durante il trattamento con anti TNF alfa. Si tratta per lo più di una risposta a breve termine (IgM mediata) che scompare alla sospensione del trattamento.

Indicatori di monitoraggio

Documentazione di mancata o inadeguata risposta ad almeno 3 trattamenti sistemici e/o presenza di specifiche controindicazioni agli stessi.

Documentazione delle motivazioni che hanno portato alla scelta del farmaco biologico.

Compilazione trimestrale di una scheda di monitoraggio clinico e risultati ottenuti espressi come % di raggiungimento di PASI₇₅ e PASI₅₀.

Quesito 6

Quali trattamenti in associazione tra i farmaci disponibili sono raccomandabili?

RACCOMANDAZIONE

Gli anti-TNF alfa sono, in genere, raccomandati per un utilizzo in monoterapia nella psoriasi cronica a placche.

I dati sull'associazione dei farmaci sistemici convenzionali fra loro o con i biologici sono frutto di piccoli studi che non permettono di giungere a raccomandazioni conclusive.

Si raccomanda quindi di non associare due farmaci anti-TNF alfa tra loro.

Motivazione e commenti del gruppo di lavoro

Le associazioni tra farmaci sistemici convenzionali più usate in dermatologia sono:

- Acitretina + Puva; Acitretina + UVB (Lebwohl M 2001);
- Retinoidi + Mtx (Vanderveen EE 1982)
- CsA+ Mtx (Clark CM 1999, Fraser AD 2005, Aydin C 2006).

Le associazioni tra farmaci biologici non sono previste.

L'associazione maggiormente studiata tra farmaci convenzionali tradizionale e biologici è quella tra MTX e anti TNF alfa. Tale associazione è mutuata dalla reumatologia dove è abitudine associare al MTX, somministrato come farmaco iniziale, un biologico.

Quesito 7

Quali sono le aree di incertezza e le priorità per la ricerca clinica?

RACCOMANDAZIONE

Il Panel raccomanda l'esecuzione, in particolare nell'ambito di programmi di ricerca indipendente, di diverse tipologie di studi, quali ad esempio:

1. studi di confronto testa-testa tra differenti trattamenti impiegati nell'induzione della remissione clinica e del mantenimento della remissione a breve-medio termine (valutazioni a 6 mesi-1 anno);
2. studi di strategie terapeutiche a più lungo termine (valutazioni a 2-3 anni) per mantenere la remissione e ridurre i rischi ed i costi connessi ai trattamenti: terapie intermittenti, terapie di combinazione, impiego integrato di strategie farmacologiche e non farmacologiche (interventi educativi, sostegno psicologico, modifiche negli stili di vita);
3. studi predittivi della risposta clinica ed individuazione di fattori prognostici e bio-marker;
4. studi di efficacia in varianti cliniche escluse dalla sperimentazione clinica (es. psoriasi pustolosa, psoriasi guttata, psoriasi ungueale), studi nei bambini ed in sottogruppi di pazienti con rilevanti co-morbidità (es. epatopatie croniche);
5. studi che valutino strategie di comunicazione, rivolti sia ai medici sia ai pazienti, per una maggiore consapevolezza circa l'efficacia ed i rischi dei trattamenti .

BIBLIOGRAFIA

- Aydin C et al. Mx and csA combination for the treatment of severe PsO. Clin Dermatol 2006; 31: 520-524
- Asawanonda P, Nateetongrungsak Y. Methotrexate plus narrowband UVB phototherapy versus narrowband UVB phototherapy alone in the treatment of plaque-type psoriasis: a randomized, placebo-controlled study. Journal of the American Academy of Dermatology. 2006 Jun; 54 (6): 1013-8
- Asumalahti K et al. Genetic analysis of PSORS1 distinguishes guttate psoriasis and palmoplantar pustulosis. J Invest Dermatol 2003;120:627-32
- Baeten D et al. Systematic safety follow-up in a cohort of 107 patients with spondyloarthritis treated with infliximab: a new perspective on the role of host defence in the pathogenesis of the disease? Ann Rheum Dis 2003;62:829-34
- Beglinger C, Dudler J, Mottet C, Nicod L, Seibold F, Villiger PM, Zellweger JP. Screening for tuberculosis infection before the initiation of an anti-TNF-alpha therapy. Swiss Med Wkly. 2007;137(43-44):620-2
- Clark CM et al. Combination treatment with Mtx and CsA for severe recalcitrant PsO. Brit. J Dermatol. 1999;141,279-282
- CHMP - Committee for Medicinal Products for Human Use . Guideline on clinical investigation of medicinal products indicated for the treatment of psoriasis. London, 18 November 2004 CHMP/EWP/2454/02
- Collin B, Srinathan SK, Finch TM. Methotrexate: prescribing and monitoring practices among the consultant membership of the British Association of Dermatologists. Br J Dermatol. 2008;158:793-800
- Cottin V, Tebib J, Souquet PJ, Bernard JP. Pulmonary function in patients receiving long-term low-dose methotrexate. Chest 1996;109:933-938
- Diel R, Hauer B, Loddenkemper R, Manger B, Krüger. Recommendations for tuberculosis screening before initiation of TNF-alpha-inhibitor treatment in rheumatic diseases. Pneumologie. 2009;63(6):329-34
- European S3-guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2009 Oct;23 Suppl 2:1-70
- Fraser AD et al. A randomised, double-blind, placebo controlled. Multicentral trial of combination therapy with Mtx plus CsA in patients with active PsA. Ann Rheum Dis 2005;64 859-864
- Gisondi P, Del Giglio M, Cotena C, Girolomoni G. Combining etanercept and acitretin in the therapy of chronic plaque psoriasis: a 24-week, randomized, controlled, investigator-blinded pilot trial. Br J Dermatol. 2008;158:1345-9
- Gisondi P, Girolomoni G. Psoriasis and atherothrombotic diseases: disease-specific and non-disease-specific risk factors. Semin Thromb Hemost. 2009;35:313
- Gottlieb A, Menter A, Mendelsohn A, Shen YK, Li S, Guzzo C, Fretzin S, Kunyetz R, Kavanaugh A. Ustekinumab, a human interleukin 12/23 monoclonal antibody, for psoriatic arthritis: randomised, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. Lancet. 2009; 373:633-40
- Griffiths GEM, Clark CM, Chalmers RJG, et al. A systematic review of treatments for severe psoriasis. Health Technol Assess 2000;4:1-125
- Griffiths C et al. A phase 3, multicenter, randomized study comparing ustekinumab and etanercept for the treatment of moderate to severe plaque psoriasis. European Academy of Dermatology and Venereology, 2008 (abstract)
- Guidelines for the management of rheumatoid arthritis: 2002 Update. Arthritis Rheum 2002;46:328-46
- Guidelines for monitoring drug therapy in rheumatoid arthritis. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Clinical Guidelines. Arthritis Rheum 1996;39:723-31
- Guidelines For Monitoring Drug Therapy In Rheumatoid Arthritis American College Of Rheumatology Ad Hoc Committee On Clinical Guidelines. Arthritis Rheum 1996;39: 723-731
- Hannuksela-Svahn A, Sigurgeirsson B, Pukala E, et al. Trioxsalen bath PUVA did not increase the risk of squamous cell skin carcinoma

- noma and cutaneous malignant melanoma in a joint analysis of 944 Swedish and Finnish patients with psoriasis. *Br J Dermatol* 1999;141:497-501
- Heydendael VM, Spuls PI, Opmeer BC, de Borgie CA, Reitsma JB, Goldschmidt WF et al. Methotrexate versus cyclosporine in moderate-to-severe chronic plaque psoriasis. *NEJM* 2003; 349:658-65
 - Ho VC, Griffiths CE, Albrecht G, et al. Intermittent short courses of ciclosporin (Neoral®) for psoriasis unresponsive to topical therapy: a 1-year multicentre, randomized study. *Br J Dermatol* 1999;141:283-291
 - Kircik L, Bagel J, Korman N, Menter A, Elmets CA, Koo J, Yang YC, Chiou CF, Dann F, Stevens SR; Unite Study Group. Utilization of narrow-band ultraviolet light B therapy and etanercept for the treatment of psoriasis (UNITE): efficacy, safety, and patient-reported outcomes. *J Drugs Dermatol*. 2008;7:245-53
 - Lebwohl M et al. Consensus conference: Acitretin in combination with UVB or PUVA in the treatment of PsO. *J Am Acad dermatol* 2001, vol.45, 545-553
 - Lindsay K, Fraser AD, Layton A, Goodfield M, Gruss H, Gough A. Liver fibrosis in patients with psoriasis and psoriatic arthritis on long-term, high cumulative dose methotrexate therapy. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48:569-72
 - Melski JW, Tanenbaum L, Parrish JA, et al. Oral methoxsalen photochemotherapy for the treatment of psoriasis. A cooperative clinical trial. *J Invest Dermatol* 1977;68:328-335.
 - Morison WL, Momtaz K, Parrish JA, Fitzpatrick TB. Combined methotrexate-PUVA therapy in the treatment of psoriasis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1982 Jan; 6 (1): 46-51
 - Naldi L, Rzany B. Chronic plaque psoriasis. In: *Clinical Evidence*, BMJ Publishing Group 2009
 - NICE guidance to help sufferers of psoriasis and psoriatic arthritis. 2006
 - Nyfors A, Jensen H. Frequency of malignant neoplasms in 248 long-term methotrexate-treated psoriatics. A preliminary study. *Dermatologica* 1983;167:260-261
 - Nijsten T, Sampogna F, Abeni D. Categorization of Skindex-29 scores using mixture analysis. *Dermatology*. 2009;218:151-4
 - Nijsten T, Spuls PI, Naldi L, Stern RS. The Misperception That Clinical Trial Data Reflect Long-term Drug Safety. Lessons Learned From Efalizumab's Withdrawal. *Arch Dermatol*. 2009;145(9):1037-1039
 - Ortiz Z, Shea B, Suarez-Almazor ME, Moher D, Wells GA, Tugwell P. The efficacy of folic acid and folinic acid in reducing methotrexate gastrointestinal toxicity in rheumatoid arthritis. A metaanalysis of randomized controlled trials. *J Rheumatol*. 1998;25:36-43
 - Ortiz Z, Shea B, Suarez Almazor M, Moher D, Wells G, Tugwell P. Folic acid and folinic acid for reducing side effects in patients receiving methotrexate for rheumatoid arthritis. *Cochrane database of systematic reviews (Online)*. 2000; (2): CD000951
 - Pang ML, Murase JE, Koo J. An updated review of acitretin, a systemic retinoid for the treatment of psoriasis. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2008;4:953-64.
 - Park HD, Kim HK, Kim JW, Kim DW, Lee JH, Huh W, Youn JI, Kim HG, Kim YG, Kim MH, Lee SY. Evaluation of the transfusion safety of blood products and determination of plasma concentrations of acitretin and etretinate in patients receiving transfusions. *Transfusion*. 2008;48:2395-400
 - Paul CF, Ho VC, McGeown C, et al. Risk of malignancies in psoriasis patients treated with cyclosporine: a 5 y cohort study. *J Invest Dermatol*. 2003;120:211-6.
 - Pitarch G, Sánchez-Carazo JL, Mahiques L, Oliver V: Efficacy of etanercept in psoriatic patients previously treated with infliximab. *Dermatology* 2008;216:312-316.
 - Prey S, Paul C. Effect of folic or folinic acid supplementation on methotrexate-associated safety and efficacy in inflammatory disease: a systematic review. *Br J Dermatol*. 2009;160: 622-8
 - Salliot C, van der Heijde D. Long-term safety of methotrexate monotherapy in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature research. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:1100-4
 - Saurat JH, Stingl G, Dubertret L, Papp K,

- Langley RG, Ortonne JP, Unnebrink K, Kaul M, Camez A; CHAMPION Study Investigators. Efficacy and safety results from the randomized controlled comparative study of adalimumab vs. methotrexate vs. placebo in patients with psoriasis (CHAMPION). *Br J Dermatol*. 2008;158:558-66
- Stern RS, Fitzgerald E, Ellis CN et al. The safety of etretinate as long-term therapy for psoriasis. Results of the etretinate follow-up study. *J Am Acad Dermatol* 1995;33:44-52
 - Stern RS, Lunder EJ. Risk of squamous cell carcinoma and methoxsalen (psoralen) and UV-A radiation (PUVA). A meta-analysis. *Arch Dermatol* 1998;134:1582-5
 - Stern RS. Psoralen and ultraviolet A light therapy for psoriasis *N Engl J Med* 2007;357:682-90
 - Stern RS. Lymphoma risk in psoriasis: results of the PUVA follow-up study. *Arch Dermatol*. 2006;142:1132-5
 - Strangfeld A, Listing J, Herzer P, Liebhaber A, Rockwitz K, Richter C, Zink A. Risk of herpes zoster in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF-alpha agents. *JAMA*. 2009;301:737-44
 - Vahlquist C, Selinus I, Vessby B. Serum lipid changes during acitretin (etretin) treatment of psoriasis and palmo-plantar pustulosis. *Acta Derm Venereol*. 1988;68:300-5
 - Van Dooren-Greebe RJ, Kuijpers AL, Mulder J et al. Methotrexate revisited: effects of long-term treatment of psoriasis. *Br J Dermatol* 1994;130:204-210
 - Vanderveen EE et al. Mtx and Etretinate as concurrent therapies in severe psoriasis *Arch. Dermatol*. 1982 Sep; 118:660-662
 - Weinstein GD, Frost P. Methotrexate for psoriasis. A new therapeutic schedule. *Arch Dermatol* 1971; 103: 33-8
 - Whiting-O'Keefe QE, Fye KH, Sack KD. Methotrexate and histologic hepatic abnormalities. *Am J Med* 1991;90:711-716
 - Wilkens RF, Williams HJ, Ward JR, et al. Randomized, double-blind, placebo controlled trial of low-dose pulse methotrexate in psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum* 1984;27:376-381
 - Wolf P, Hofer A, Legat FJ, Bretterklieber A, Weger W, Salmhofer W, Kerl H. Treatment with 311-nm ultraviolet B accelerates and improves the clearance of psoriatic lesions in patients treated with etanercept. *Br J Dermatol*. 2009;160:186-9
 - Wolfe F, Michaud K. Lymphoma in rheumatoid arthritis: the effect of methotrexate and anti-tumor necrosis factor therapy in 18,572 patients. *Arthritis Rheum*. 2004;50:1740-51

