

Sistema nazionale  
per le linee guida



## Il trattamento della psoriasi nell'adulto



*Ministero della Salute*



## Nota per gli utilizzatori

*Le linee guida rappresentano uno strumento utile a garantire il rapido trasferimento delle conoscenze elaborate dalla ricerca biomedica nella condotta clinica quotidiana.*

*Si tratta di raccomandazioni di buona pratica – formulate da panel multidisciplinari di professionisti – in cui trovano opportuna sintesi le migliori prove disponibili in letteratura e le opinioni degli esperti, a beneficio degli operatori sanitari e degli amministratori, per una migliore qualità e appropriatezza dell'assistenza resa al paziente.*

*Le linee guida non offrono degli standard di cura cui riferirsi acriticamente e in maniera decontestualizzata. Al contrario, tali standard devono potersi esprimere, per ogni singolo caso, sulla base delle informazioni cliniche disponibili, delle preferenze espresse dai pazienti e delle altre circostanze di contesto, accuratamente vagliate alla luce dell'expertise dei professionisti sanitari.*

*Per tale ragione, l'aderenza alle linee guida non rappresenta di per sé la garanzia di un buon esito delle cure. In definitiva, spetta alla competenza e al discernimento dei professionisti, in attento ascolto delle istanze particolari e in considerazione dei valori espressi dai pazienti, stabilire quali procedure o trattamenti siano più appropriati per la gestione dei singoli casi clinici.*

*Tuttavia, ogni significativa deviazione dalle raccomandazioni espresse nelle linee guida – in quanto regole di condotta riconosciute, ben fondate e largamente condivise – dovrebbe sempre poter trovare delle motivazioni basate su solide valutazioni di opportunità, argomentate e chiaramente esplicitate nella documentazione clinica.*



# Il trattamento della psoriasi nell'adulto

LINEA GUIDA 25

Data di pubblicazione: maggio 2013  
Data di aggiornamento: giugno 2016

Redazione

Giulia Candiani, Lisa Trisciuglio, Zadig, Milano

Impaginazione

Giovanna Smiriglia

Il presente documento è stato realizzato con il finanziamento della Direzione generale della programmazione sanitaria, dei livelli di assistenza e dei principi etici di sistema del Ministero della salute, nell'ambito delle attività del Sistema nazionale di verifica e controllo sull'assistenza sanitaria (SiVeAS)

# Presentazione

*La presente linea guida Il trattamento della psoriasi nell'adulto affronta un argomento di grande interesse e di notevole impatto sociale. Come più diffusamente esPLICITATO nell'introduzione, questa malattia interessa, con livelli diversi di gravità, una larga parte di popolazione italiana (circa 3%) e comporta in alcuni casi notevoli disagi individuali e oneri economici. Questo documento riferisce lo stato di avanzamento delle conoscenze sull'argomento attraverso l'analisi accurata e sistematica della letteratura scientifica, condivisa da un ampio panel multidisciplinare di esperti e dall'associazione dei pazienti. Il documento, prodotto secondo la metodologia del Sistema nazionale linee guida (SNLG), ha visto la partecipazione attiva di tutte le società scientifiche interessate all'argomento e di esperti indipendenti che si sono avvalsi di uno stile improntato al rigore metodologico e alla trasparenza. Nel rispetto di quest'ultima, tutta la documentazione utilizzata è disponibile su una piattaforma elettronica e il testo preliminare della linea guida è stato reso pubblico per osservazioni e commenti prima della pubblicazione definitiva.*

*Nella gestione di queste attività è stato fondamentale il ruolo di ente super partes svolto dall'Istituto superiore di sanità (ISS) che ha messo a disposizione i suoi tecnici e la loro competenza per coordinare i lavori. La produzione di linee guida dell'ISS, iniziata nel 1999, si è consolidata negli anni e ha creato una rete di collaborazioni importanti con società scientifiche, regioni, esperti indipendenti e rappresentanti di associazioni di familiari e di pazienti, fornendo un contributo finalizzato all'appropriatezza delle prestazioni. In un momento delicato per il Servizio sanitario nazionale a causa delle limitazioni delle risorse disponibili è importante offrire alle regioni e alle Aziende sanitarie elementi di valutazione per fornire le migliori cure eliminando gli sprechi.*

Alfonso Mele  
Epidemiologia clinica e linee guida  
Istituto superiore di sanità  
SNLG-ISS

# Gruppo di lavoro

## RESPONSABILE DEL PROGETTO

**Afonso Mele**, Istituto superiore di sanità, Roma

## COMITATO PROMOTORE

**Ornella De Pità** e **Francesco Cusano**, in rappresentanza dell'Associazione dermatologi ospedalieri italiani (ADOI)

## COMITATO DI COORDINAMENTO

**Corrado Blandizzi**, Divisione di farmacologia, Dipartimento di medicina clinica e sperimentale, Università di Pisa, Pisa

**Francesco Cusano**, Unità operativa complessa di dermatologia, Azienda ospedaliera G. Rummo, Benevento

**Salvatore De Masi**, Azienda ospedaliero-universitaria Meyer, Firenze

**Ornella De Pità**, Istituto dermopatico dell'Immacolata, Roma

**Afonso Mele**, Istituto superiore di sanità, Roma

## COORDINAMENTO DEI LAVORI

**Franca D'Angelo**, Istituto superiore di sanità, Roma

**Eleonora Lacorte**, Istituto superiore di sanità, Roma

**Stefania Mantarro**, Divisione di farmacologia, Dipartimento di medicina clinica e sperimentale, Università di Pisa, Pisa

## PANEL MULTIDISCIPLINARE DEGLI ESPERTI

### Coordinatore

**Corrado Blandizzi**, Società italiana di farmacologia (SIF)

### Componenti

**Gabriele Alvetreti**, Istituto dermopatico dell'Immacolata, Roma

**Francesco Cusano**, Associazione dermatologi ospedalieri italiani (ADOI)

**Salvatore De Masi**, Azienda

ospedaliero-universitaria Meyer, Firenze

**Ornella De Pità**, Associazione dermatologi ospedalieri italiani (ADOI)

**Mauro Galeazzi**, Dipartimento di scienze mediche, chirurgiche e neuroscienze, Università degli studi di Siena, Siena

**Marco Geddes da Filicaia**, Azienda ospedaliera universitaria senese, Siena

**Gian Luigi Giovane**, Associazione italiana dermatologi ambulatoriali (AIDA)

**Giampiero Girolomoni**, Società italiana di dermatologia medica, chirurgica, estetica e delle malattie sessualmente trasmesse (SIDeMaST)

**Ettore Saffi Giustini**, Società italiana di medicina generale (SIMG)

**Mara Maccarone**, Associazione per la difesa degli psoriasici (ADiPso)

**Luigi Naldi**, Unità di dermatologia, Azienda ospedaliera Papa Giovanni XXIII, Bergamo

**Ignazio Olivieri**, Società italiana di reumatologia (SIR)

**Vincenza Spallone**, Società italiana di diabetologia (SID)

**Carlo Trabucchi**, Società nazionale di aggiornamento per il medico di medicina generale (SNAMID)

## SEGRETERIA SCIENTIFICA

**Franca D'Angelo**, Istituto superiore di sanità, Roma

**Eleonora Lacorte**, Istituto superiore di sanità, Roma

**Stefania Mantarro**, Divisione di farmacologia, Dipartimento di medicina clinica e sperimentale, Università di Pisa, Pisa

## REFEREE

**Antonio Addis**, Area governance della ricerca. Agenzia sanitaria e sociale regionale Emilia Romagna

**Sabatino Pallotta**, Istituto dermatopatico dell'Immacolata, Roma

#### **ESPERTI DOCUMENTALISTI**

**Maurella Della Seta**, Istituto superiore di sanità, Roma

**Rosaria Rosanna Cammarano**, Istituto superiore di sanità, Roma

#### **GRUPPO DI STESURA DEL DOCUMENTO**

**Corrado Blandizzi**, Divisione di farmacologia, Dipartimento di medicina clinica e sperimentale, Università di Pisa, Pisa

**Franca D'Angelo**, Istituto superiore di sanità, Roma

**Salvatore De Masi**, Azienda ospedaliero-universitaria Meyer, Firenze

**Stefania Mantarro**, Dipartimento di medicina clinica e sperimentale, Università di Pisa, Pisa

#### **FORMATORI DEI VALUTATORI DELLA LETTERATURA**

**Franca D'Angelo**, Istituto superiore di sanità, Roma  
**Salvatore De Masi**, Azienda

ospedaliero-universitaria Meyer, Firenze

**Eleonora Lacorte**, Istituto superiore di sanità, Roma

**Stefania Mantarro**, Divisione di farmacologia, Dipartimento di medicina clinica e sperimentale, Università di Pisa, Pisa

**Cristina Morciano**, Istituto superiore di sanità, Roma

**Luciano Sagliocca**, ARSan Campania

#### **VALUTATORI DELLA LETTERATURA**

**Marina Castriota**, Istituto dermatopatico dell'Immacolata, Roma

**Franca D'Angelo**, Istituto superiore di sanità, Roma

**Luisa Di Costanzo**, Sezione di dermatologia, Università Federico II di Napoli, Napoli

**Eleonora Lacorte**, Istituto superiore di sanità, Roma

**Claudio Lembo**, Sezione di dermatologia, Università Federico II di Napoli, Napoli

**Stefania Mantarro**, Divisione di farmacologia, Dipartimento di medicina clinica e sperimentale, Università di Pisa, Pisa

**Cataldo Patruno**, Sezione di dermatologia, Università Federico II di Napoli, Napoli

**Michele Pezza**, dermatologo libero professionista, Benevento

**Rosa Valentina Puca**, Unità operativa di clinica dermatologica, Seconda università di Napoli, Napoli

#### **Si ringraziano inoltre per la collaborazione:**

**Stefania Di Cicilia**, Unità operativa complessa di dermatologia, Azienda ospedaliera G. Rummo, Benevento

**Fabiana Gai**, Unità operativa complessa di dermatologia, Unità locale socio-sanitaria 12 Venezia, Mestre

**Lucia Gallo**, Sezione di dermatologia, Università Federico II di Napoli, Napoli

**Fabio Piccirillo**, Unità operativa complessa di dermatologia, Azienda ospedaliera G. Rummo, Benevento

**Orlando Zagaria**, Sezione di dermatologia, Università Federico II di Napoli, Napoli

#### **ORGANIZZAZIONE TECNICA**

**Simonetta Crateri**, Istituto superiore di sanità, Roma

**Giuseppina Iantosca**, Istituto superiore di sanità, Roma

**Antonella Marzolini**, Istituto superiore di sanità, Roma

**Fabrizio Marzolini**, Istituto superiore di sanità, Roma

# Indice

<b>Elenco delle raccomandazioni</b>	9
<b>Introduzione</b>	13
– Obiettivi e destinatari della linea guida	14
– Indici di gravità	14
<b>Metodi</b>	16
– Percorso di elaborazione di una linea guida	16
– Chi ha elaborato la linea guida	17
– Fasi di sviluppo della linea guida	17
– Gruppo promotore	17
– Costituzione del <i>panel</i> multidisciplinare di esperti	17
– Adattamento/aggiornamento della linea guida SIGN	18
– Revisione sistematica della letteratura	19
– Sistema di grading	20
– Revisione esterna del documento finale	20
– Aggiornamento, diffusione, implementazione	20
– Disponibilit� del testo integrale	21
<b>Quesiti e raccomandazioni</b>	22
– <b>Quesito 1:</b> Nei pazienti con psoriasi esistono evidenze che un trattamento topico sia migliore rispetto a un altro in termini di efficacia, sicurezza, accettabilit� e compliance del paziente?	22
– <b>Quesito 2:</b> Nei pazienti con psoriasi, quali sono i rischi e i benefici (in termini di efficacia, sicurezza, accettabilit� e compliance del paziente) associati alla fototerapia/fotochemioterapia?	40
– <b>Quesito 3:</b> Nei pazienti con psoriasi esistono evidenze che un trattamento sistemico tradizionale sia migliore rispetto a un altro in termini di efficacia, sicurezza, accettabilit� e compliance del paziente?	54
– <b>Quesito 4:</b> Nei pazienti con psoriasi esistono evidenze che un trattamento con farmaci biotecnologici sia migliore rispetto a un altro in termini di efficacia, sicurezza, accettabilit� e compliance del paziente?	74
– <b>Quesito 5:</b> Nei pazienti con psoriasi esistono evidenze che una terapia	106

di associazione sistemica sia migliore rispetto a un'altra in termini di efficacia, sicurezza e compliance del paziente?

- Farmaci tradizionali sistemici in associazione
- Uno/piu farmaci tradizionali sistemici in associazione a un farmaco biotecnologico.

**Appendice 1:** Acronimi e abbreviazioni 110

**Appendice 2:** Glossario dei termini epidemiologici 112

# Elenco delle raccomandazioni

## • Quesito 1 •

Nei pazienti con psoriasi esistono evidenze che un trattamento topico sia migliore rispetto a un altro in termini di efficacia, sicurezza, accettabilità e compliance del paziente?

### Raccomandazioni

- ▶ La terapia topica è indicata nella psoriasi lieve.
- ▶ Per ottenere un rapido miglioramento delle placche psoriasiche è raccomandato l'uso di corticosteroidi topici potenti/molto potenti o un'associazione di corticosteroidi potenti/molto potenti e calcipotriolo con cicli a breve termine (4-8 settimane). Tuttavia, in pazienti con risposta terapeutica sub-ottimale, il trattamento può essere ripetuto per periodi intermittenti.
- ▶ È sconsigliato l'uso regolare per periodi prolungati di corticosteroidi topici potenti/molto potenti a causa del rischio di eventi avversi a lungo termine.
- ▶ Nel trattamento topico di mantenimento a lungo termine è appropriato un analogo della vitamina D. Inizialmente è consigliato il calcipotriolo. Tuttavia, se questo dovesse causare irritazioni locali, è consigliato l'impiego di un analogo della vitamina D alternativo.
- ▶ Se un analogo della vitamina D risulta inefficace o non tollerato, può essere preso in considerazione l'uso di ditranolo con metodo terapeutico di breve contatto, soluzione in crema o lozione di catrame minerale, o tazarotene gel.

Non sono stati identificati studi sull'efficacia di preparazioni emollienti.

- ✓ Si può prendere in considerazione l'uso regolare di emollienti per ridurre la desquamazione e il fastidio associato ad altri sintomi, compreso il prurito
- ✓ Per migliorare l'aderenza alla terapia, le applicazioni giornaliere dei trattamenti topici dovrebbero essere ridotte a un'unica somministrazione giornaliera.

## • Quesito 2 •

Nei pazienti con psoriasi, quali sono i rischi e i benefici (in termini di efficacia, sicurezza, accettabilità e compliance del paziente) associati alla fototerapia/fototerapia/fototerapia?

### Raccomandazioni

- ▶ La fototerapia NB-UVB dovrebbe essere proposta ai pazienti con psoriasi per i quali non sia in-

dicata la terapia topica: pazienti che non rispondono alla terapia topica, pazienti con controindicazione o eventi avversi al trattamento con farmaci topici e pazienti con psoriasi grado severo (BSA>10%).

- ▶ Il trattamento con PUVA dovrebbe essere preso in considerazione per i pazienti che non rispondono alla fototerapia NB-UVB.
- ▶ Tutti i pazienti che si sono sottoposti a più di 200 sedute di PUVA total-body e/o più di 500 sedute di BB/NB-UVB total-body dovrebbero essere invitati a sottoporsi a controlli annuali per lo screening dei tumori della pelle. L'invito al controllo dovrebbe essere in relazione anche al fototipo del paziente in trattamento.
- ▶ Lo schema di fototerapia NB-UVB raccomandato è di 3 sedute alla settimana, ove possibile.
- ✓ Deve essere sconsigliato l'uso di lettini solari quali fonte di UV per il trattamento della psoriasi.

#### Raccomandazioni per la ricerca

- ▶ Si raccomanda la conduzione di nuovi studi osservazionali su grandi campioni di pazienti, con follow-up di lunga durata, per valutare la sicurezza della fototerapia NB-UVB.

#### • Quesito 3 •

Nei pazienti con psoriasi esistono evidenze che un trattamento sistemico tradizionale sia migliore rispetto a un altro in termini di efficacia, sicurezza, accettabilità e compliance del paziente?

#### Raccomandazioni

- ▶ Nei pazienti con psoriasi grave o refrattaria ad altri trattamenti (terapia topica o fototerapia) dovrebbe essere considerato il trattamento con ciclosporina, metotrexato o acitretina, dopo un'attenta valutazione dei benefici e dei rischi.
- ▶ Il metotrexato è raccomandato per la terapia a lungo termine e nei casi in cui è presente l'artrite psoriasica.
- ▶ La ciclosporina è raccomandata per la terapia intermittente a breve termine.
- ▶ L'acitretina può essere considerata come alternativa terapeutica.
- ✓ Le donne in gravidanza non dovrebbero essere trattate con farmaci convenzionali sistemici. Le donne in età fertile dovrebbero adottare un'adeguata contraccezione per periodi variabili, anche dopo la sospensione, in funzione del farmaco impiegato.
- ✓ Considerata l'associazione della psoriasi con la sindrome metabolica e un aumento del rischio cardiovascolare, e tenuto conto della predittività del BMI sulla risposta terapeutica, occorre valutare nel singolo paziente la presenza delle componenti della sindrome metabolica e dei fattori di rischio cardiovascolari per mettere in atto misure di intervento mirato.

#### • Quesito 4 •

Nei pazienti con psoriasi esistono evidenze che un trattamento con farmaci biotecnologici sia migliore rispetto a un altro in termini di efficacia, sicurezza, accettabilità e compliance del paziente?

#### Raccomandazioni

- ▶ Ai pazienti con psoriasi grave che non rispondono o hanno controindicazioni o sono intolleranti alla fototerapia e a terapie sistemiche che comprendono ciclosporina e metotrexato dovrebbe essere offerta la possibilità di iniziare il trattamento con farmaci biotecnologici, a meno che non abbiano controindicazioni o presentino un aumentato rischio di tossicità derivante da queste terapie.

Le raccomandazioni formulate sono riportate in ordine alfabetico secondo il nome del farmaco.

- ▶ Adalimumab è raccomandato per il trattamento della psoriasi moderata-grave alla dose iniziale di induzione di 80 mg e successivamente 40 mg a settimane alterne.
- ▶ Etanercept è raccomandato per il trattamento della psoriasi moderata-grave alla dose di 25 mg/2 volte alla settimana o 50 mg/settimana, oppure 50 mg/2 volte alla settimana per 12 settimane, seguiti, se necessario, da una dose di 25 mg/2 volte alla settimana o di 50 mg/ settimana.
- ▶ Infliximab è raccomandato per il trattamento della psoriasi moderata-grave soprattutto quando è necessaria una remissione rapida della malattia alla dose di 5 mg/kg alle settimane 0, 2 e 6 e successivamente come terapia di mantenimento ogni 8 settimane.
- ▶ Ustekinumab è raccomandato per il trattamento della psoriasi moderata-grave alla dose di 45 mg per i pazienti di peso inferiore a 100 Kg e di 90 mg per i pazienti di peso superiore a 100 Kg alle settimane 0 e 4 e successivamente come terapia di mantenimento ogni 12 settimane.
- √ Le donne che sono o potrebbero essere in gravidanza non dovrebbero essere trattate con farmaci biotecnologici.

#### Raccomandazioni per la ricerca

- ▶ È raccomandata la conduzione di nuovi studi di confronto diretto tra farmaci biotecnologici e tra biotecnologici e sistemici al fine di valutare l'eventuale superiorità di uno rispetto a un altro, in termini di efficacia, sicurezza, accettabilità e compliance del paziente.

• **Quesito 5** •

Nei pazienti con psoriasi esistono evidenze che una terapia di associazione sistemica sia migliore rispetto a un'altra in termini di efficacia, sicurezza e compliance del paziente?

- Farmaci tradizionali sistemici in associazione
- Uno/più farmaci tradizionali sistemici in associazione a un farmaco biotecnologico

**Raccomandazioni**

- ▶ I dati in letteratura sono di scarsa qualità e pertanto non è possibile formulare raccomandazioni attendibili per questo quesito.

**Raccomandazioni per la ricerca**

- ▶ È raccomandata la conduzione di RCT per la valutazione del profilo rischio/beneficio delle terapie di associazione con farmaci antipsoriasici sistemici.

# Introduzione

La psoriasi è tradizionalmente definita come una malattia infiammatoria della pelle ad andamento cronico-ricidivante che, nella sua forma più comune, si manifesta con placche eritemato-squamose localizzate sulle superfici estensorie del corpo. La prevalenza nella popolazione generale italiana è stimata pari al 2,8% con una maggiore frequenza di casi nel sesso maschile<sup>1</sup>; si può dunque stimare che circa 1.500.000 italiani siano affetti da questa malattia. Si osservano alterazioni distrofiche delle unghie in oltre un terzo dei pazienti e una tipica artropatia (artropatia psoriasica) in una proporzione variabile di soggetti. La psoriasi guttata, l'eritrodermia psoriasica e la psoriasi pustolosa (nella sua forma localizzata o generalizzata) costituiscono varianti distinte per morfologia e andamento.

Recenti evidenze<sup>2</sup> suggeriscono con crescente forza come, dal concetto di psoriasi intesa come patologia a esclusivo interessamento cutaneo, si stia rapidamente passando a quello di psoriasi intesa come malattia sistemica. Un ampio ventaglio di comorbilità può infatti associarsi alla psoriasi, fra le quali, oltre alla ben nota artropatia, sono comprese malattie infiammatorie croniche intestinali, patologie oculari, malattie metaboliche, disturbi psicologici. Gisondi et al<sup>3</sup> hanno in particolare rilevato che gli individui affetti da psoriasi mostrano un aumento del rischio di malattie cardiovascolari. Tuttavia, non è ancora ben chiaro quanto questa associazione dipenda direttamente dalla psoriasi o piuttosto da un aumento dell'incidenza nelle persone affette da psoriasi di tradizionali fattori di rischio cardiovascolare quali obesità, diabete, sindrome metabolica, assunzione di alcol in eccesso, fumo, iperlipidemia. Alcune terapie, se protratte, potrebbero inoltre aumentare tale rischio, o costituire esse stesse un rischio per infezioni sistemiche e tumori cutanei non melanocitici (*non melanoma skin cancer*, NMSC).

Pertanto, sebbene la psoriasi sia solo eccezionalmente causa diretta di morte, gli aspetti emergenti sopra indicati e la natura cronica e inguaribile della malattia fanno sì che le sue conseguenze sociali siano estremamente rilevanti. Infatti, i pazienti affetti da psoriasi, allo stesso modo di quelli affetti da altre malattie croniche invalidanti, riferiscono una significativa riduzione della qualità della vita a causa dei sintomi specificamente cutanei (prurito cronico, sanguinamento, coinvolgimento delle unghie), dei problemi legati ai trattamenti (cattivo odore, disagio fisico, perdita di tempo, effetti collaterali sistemici, costi elevati), dei risvolti psico-sociali secondari al dover convivere con una malattia della pelle molto visibile e deturpante (difficoltà nei rapporti umani interpersonali e sociali, riduzione delle possibilità di occupazione e guadagno, riduzione dell'autostima complessiva). Inoltre, il protrarsi dei processi immunitari/infiammatori coinvolti nella patogenesi della malattia può condurre allo sviluppo di comorbilità, le quali, a loro volta, possono avere un impatto importante sulla riduzione della qualità della vita del paziente.

A causa dei costi combinati della terapia a lungo termine e dei costi sociali della malattia la psoriasi ha quindi un forte impatto sui sistemi sanitari e sulla società in generale.

## Obiettivi e destinatari della linea guida

Negli ultimi anni i progressi registrati nella comprensione dei meccanismi eziopatogenetici della psoriasi hanno promosso lo sviluppo di nuovi farmaci che si sono aggiunti alle terapie topiche e sistemiche già tradizionalmente utilizzate. A oggi, quindi, le opzioni terapeutiche per il paziente psoriasico sono molteplici e il conseguimento di traguardi sempre più avanzati nel campo della ricerca lascia presagire che tali opzioni siano destinate a crescere rapidamente nel prossimo futuro. Un importante contributo all'arricchimento delle conoscenze in tale ambito è stato fornito dal progetto PsoCare avviato dall'Agenzia italiana del farmaco nel 2005, il quale ha valutato fin dalle prime fasi della loro commercializzazione i profili di efficacia/sicurezza dei nuovi farmaci registrati per il trattamento della psoriasi. Il progetto PsoCare ha tuttavia evidenziato come le strutture dedicate alla gestione clinica della psoriasi in Italia abbiano assunto talvolta comportamenti non omogenei. Inoltre, alcuni governi regionali e società scientifiche hanno pubblicato documenti ufficiali di indirizzo in materia, con indicazioni di percorsi diagnostico-terapeutici non sempre perfettamente in linea fra loro.

Per le ragioni sopra esposte, il Sistema nazionale per le linee guida (SNLG) dell'Istituto superiore di sanità (ISS), in collaborazione con l'Associazione dermatologi ospedalieri italiani (ADOI), ha promosso una linea guida basata sull'evidenza con un approccio metodologico standardizzato volto a garantire validità e riproducibilità.

La presente linea guida è stata sviluppata per valutare i trattamenti attualmente disponibili per la terapia della psoriasi cronica a placche nell'adulto. Essa non prende in considerazione specificamente la psoriasi guttata, l'eritrodermia psoriasica e la psoriasi pustolosa, così come la psoriasi nei bambini, sia per la loro rarità sia per la relativa scarsità di evidenze al riguardo. Analogamente la linea guida non considera il trattamento specifico della psoriasi localizzata in aree cosiddette difficili (volto, cuoio capelluto, unghie, palmo e piante, pieghe, genitali).

Questa linea guida è rivolta a tutti gli operatori sanitari coinvolti nella gestione dei pazienti psoriasici, in tutte le fasi della malattia.

## Indici di gravità

Da quanto finora esposto, appare evidente come sia importante e contestualmente difficile definire esattamente gli indici clinici di gravità nell'ambito della psoriasi. La misura più frequentemente adottata per definire la gravità dell'interessamento cutaneo è lo *Psoriasis Area and Severity Index* (PASI), un indice numerico che combina l'estensione con altri segni clinici. Tuttavia questo parametro presenta numerosi limiti:

- non distingue tra differenti profili di distribuzione delle lesioni;
- non permette di valutare differenti sottotipi clinici della malattia;
- riflette di fatto un giudizio soggettivo e perde di sensibilità nelle forme di malattia meno estese.

La necessità di esprimere un indice di gravità che tenga conto anche dell'impatto sulla qualità della vita del paziente ha promosso l'elaborazione di un criterio semplice e facilmente applicabile, che combina il punteggio PASI con l'estensione delle lesioni espressa per mezzo dell'indice *Body Surface Area* (BSA) e con il grado di disagio sociale e psicologico connesso alla presenza della malattia determinato con la scala *Dermatology Life Quality Index* (DLQI). Tale concetto, definito "regola del 10"<sup>4</sup>, prevede che:

- se i tre parametri (BSA, PASI e DLQI) risultano tutti inferiori a 10, la psoriasi è da considerarsi lieve;
- se BSA >10% e/o PASI >10 e/o DLQI >10 la psoriasi sia definita severa (moderata-grave).

In tale contesto è possibile una ulteriore distinzione, anche se di scarsa utilità pratica, fra psoriasi moderata (BSA 10-25% e/o PASI 10-20 e/o DLQI  $\geq$ 10) e psoriasi grave (BSA >25% e/o PASI >20 e/o psoriasi instabile e rapidamente progressiva).

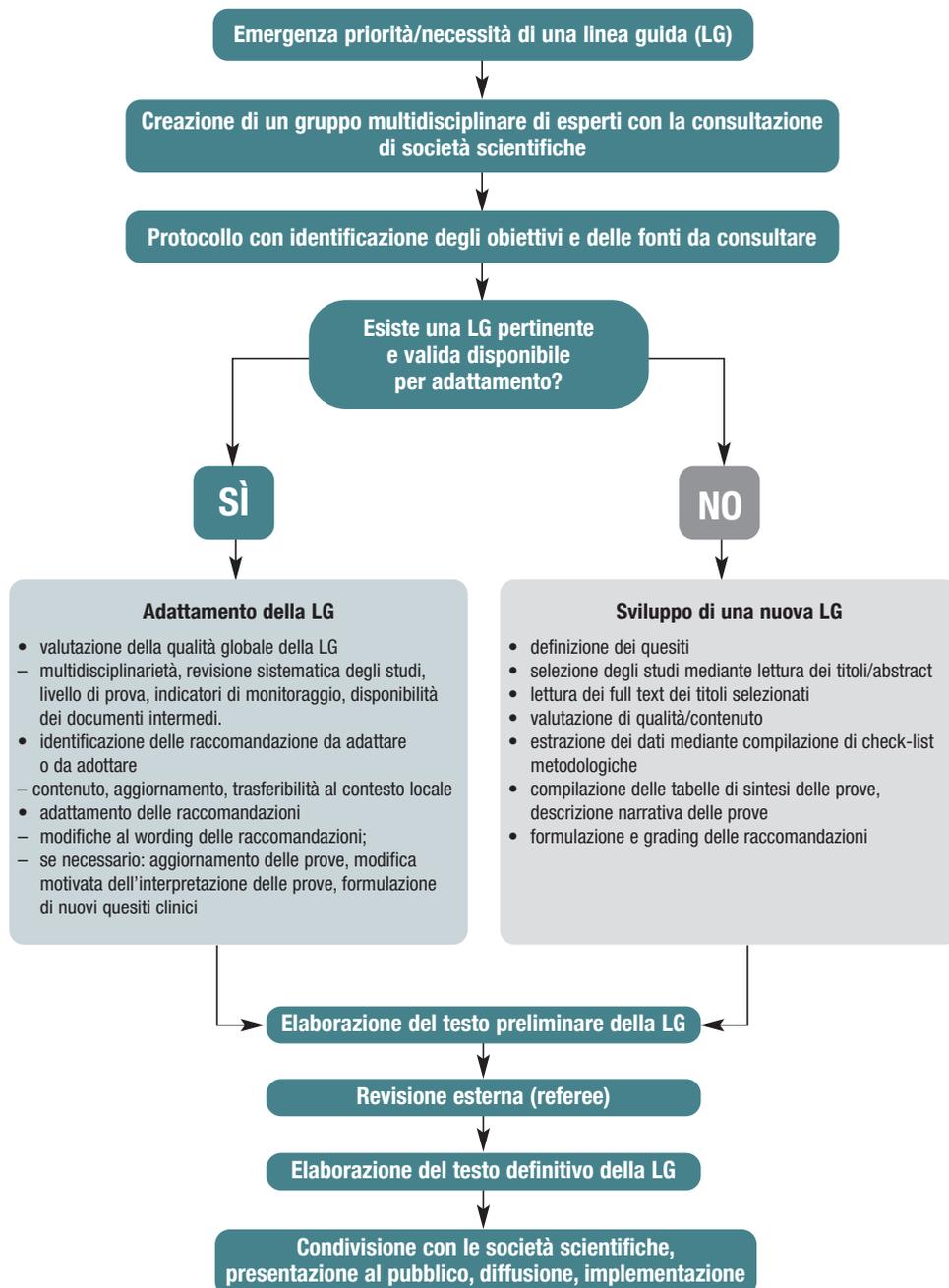
Tuttavia, specifiche situazioni cliniche possono determinare un aggravamento del grado di psoriasi indipendentemente dal valore PASI. Infatti, il coinvolgimento di aree visibili (quali volto e mani) o della regione genitale può di fatto qualificare una psoriasi come moderata o severa<sup>5</sup>. Infine, alla luce del concetto precedentemente illustrato di "malattia psoriasica" è da considerarsi comunque severa la psoriasi associata a un quadro infiammatorio extracutaneo correlato (artropatia, malattie infiammatorie croniche intestinali, uveite).

## Bibliografia

1. Naldi L, Colombo P et al. Study design and preliminary results from the pilot phase of the PrakTis study: self-reported diagnoses of selected skin diseases in a representative sample of the Italian population. *Dermatology* 2004;208:38-42.
2. Reich K. The concept of psoriasis as a systemic inflammation: implications for disease management. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012;26(Suppl 2):3-11.
3. Gisondi P, Cazzaniga S et al. Metabolic abnormalities associated with initiation of systemic treatment for psoriasis: evidence from the Italian Psocare Registry. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013;27:e30-41.
4. Finlay AY. Current severe psoriasis and the rule of tens. *Br J Dermatol* 2005;152:861-7.
5. Mrowietz U, Kragballe K et al. Definition of treatment goals for moderate to severe psoriasis: a European consensus. *Arch Dermatol Res* 2011;303(1):1-10.

# Metodi

## Percorso di elaborazione di una linea guida



## Chi ha elaborato la linea guida

L'elaborazione del documento ha coinvolto diversi gruppi di lavoro:

- il *panel* multidisciplinare e multiprofessionale, che ha definito i quesiti, discusso le prove di efficacia e formulato le raccomandazioni;
- i documentalisti del Settore documentazione dell'ISS, che hanno utilizzato le strategie di ricerca adottate per la linea guida di riferimento per interrogare le banche dati bibliografiche sulla base dei quesiti e in accordo con le indicazioni del *panel*;
- un gruppo di giovani dermatologi che, con il supporto di una farmacista e una metodologa, ha analizzato criticamente gli studi e dai quali ha estratto i dati rilevanti, inserendoli in tabelle di sintesi delle prove;
- un comitato di scrittura, che ha predisposto i documenti intermedi e ha redatto il testo definitivo della linea guida;
- i coordinatori, che hanno predisposto l'organizzazione, la gestione dei gruppi di lavoro, la programmazione e la supervisione.

## Fasi di sviluppo della linea guida

Il processo seguito per l'elaborazione della presente linea guida è coerente con quello definito nel *Manuale metodologico* dell'SNLG. Le diverse fasi sono descritte nei paragrafi seguenti.

### Gruppo promotore

Il gruppo promotore, costituito da due dermatologi dell'ADOI, ha inoltrato esplicita richiesta per la produzione di una linea guida sul trattamento della psoriasi all'SNLG-ISS. Successivamente il gruppo ha incontrato, il 29 aprile 2010 presso l'ISS, il responsabile del progetto e i coordinatori per decidere se procedere all'elaborazione di una nuova linea guida o adottare e aggiornare un documento già esistente. In quella sede è stato concordato di adattare/aggiornare la linea guida 121 dello Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) (*Diagnosis and management of psoriasis and psoriatic arthritis in adults. October 2010*)<sup>1</sup>, il più recente documento di qualità, fino a quel momento pubblicato, che affronta i temi della diagnosi e del trattamento della psoriasi e dell'artrite psoriasica.

Il gruppo ha inoltre identificato le società scientifiche maggiormente coinvolte nella gestione della psoriasi e ha segnalato alcuni nomi di esperti indipendenti di comprovata professionalità ed esperienza. Sulla base di tale elenco è stata definita la composizione del *panel* multidisciplinare al quale è stata affidata l'elaborazione della linea guida.

### Costituzione del *panel* multidisciplinare di esperti

Il *panel* multidisciplinare di esperti, costituito sulla base delle indicazioni del gruppo promotore, comprende rappresentanti delle principali società scientifiche e asso-

ciazioni di pazienti del settore ed esperti indipendenti, affiancati da esperti di EBM (*evidence-based medicine*, medicina basata sulle prove di efficacia) e di metodologia di sviluppo di linee guida e documenti analoghi. Più precisamente, sono state coinvolte le seguenti figure professionali:

- cinque dermatologi;
- un farmacologo;
- un oncologo-epidemiologo;
- due medici di medicina generale;
- un diabetologo;
- due reumatologi;
- un epidemiologo;
- un infermiere professionale;
- un rappresentante dei pazienti.

Tutti i membri del *panel* hanno sottoscritto una dichiarazione di eventuale conflitto di interesse e la condivisione della metodologia di elaborazione di una linea guida dell'SNLG-ISS.

Il *panel* si è riunito in due occasioni (in data 8 marzo 2011 e 5 marzo 2013) e ha svolto la maggior parte della propria attività tramite la piattaforma web, appositamente predisposta sul sito dell'SNLG, per consentire a tutti di condividere il materiale utilizzato per l'elaborazione del documento.

In occasione del primo incontro è stata illustrata e condivisa la metodologia dell'SNLG e sono state concordate le modalità di adattamento/aggiornamento della linea guida SIGN. Nel corso della seconda riunione sono state illustrate le prove reperite a sostegno di ciascun quesito, sono state discusse le conclusioni e sono state concordate le raccomandazioni della linea guida.

### **Adattamento/aggiornamento della linea guida SIGN**

A seguito di richieste relative alla produzione di nuove linee guida, l'SNLG valuta, di volta in volta, se procedere a una elaborazione *ex novo* o utilizzare i quesiti clinici formulati da altri *panel* multidisciplinari e le revisioni sistematiche condotte in precedenza per adottare o adattare, modificandole, raccomandazioni prodotte in un ambiente culturale e organizzativo differente dal proprio, evitando in questo modo una duplicazione degli sforzi e un risparmio di risorse.

Su proposta del comitato promotore è stato deciso di adattare/aggiornare la linea guida SIGN 121. Tuttavia, per l'elaborazione della presente linea guida sono stati adottati solo i quesiti relativi al trattamento della psoriasi, escludendo quelli riguardanti la diagnosi e l'artrite psoriasica.

Il processo di adattamento ha consentito di adeguare le raccomandazioni della linea guida originaria alla realtà del Sistema sanitario italiano, tenendo conto della sua organizzazione, delle priorità e delle risorse disponibili.

Per l'aggiornamento sono state replicate le strategie di ricerca adottate nella linea guida originaria, utilizzando come intervallo temporale il periodo gennaio 2009-maggio 2011. Sono stati inclusi studi controllati randomizzati (*randomized controlled trial*, RCT), revisioni sistematiche e studi osservazionali. L'inclusione è stata decisa in base ai seguenti criteri:

- revisioni sistematiche nelle quali sono esplicitati i criteri di inclusione ed esclusione degli studi valutati (*flow-chart* nella quale è indicato il numero iniziale delle pubblicazioni, il numero di quelle escluse e infine il numero di quelle selezionate per la stesura della revisione), dell'intervallo temporale di selezione e delle banche dati e dei motori di ricerca utilizzati;
- RCT con numerosità campionaria  $\geq 30$  pazienti, nei quali è valutata l'efficacia del trattamento;
- studi osservazionali nei quali è valutata efficacia e sicurezza del trattamento a lungo termine.

Per quanto riguarda le revisioni non sistematiche, è stato concordato di includere eventualmente solo quelle condotte in modo particolarmente accurato, che potessero essere utili nella sintesi finale.

A dicembre 2012, al termine del lavoro di valutazione, è stato concordato di integrare la revisione sistematica con gli studi pubblicati successivamente all'intervallo temporale inizialmente stabilito; è stata pertanto eseguita una nuova ricerca bibliografica per esplorare il periodo maggio 2011-dicembre 2012, includendo esclusivamente revisioni sistematiche e RCT. Al momento della presentazione degli studi valutati è stato concordato in assemblea plenaria di integrare la revisione con due studi<sup>2,3</sup> che non rientravano nei criteri di inclusione (il primo in quanto studio osservazionale, il secondo in quanto pubblicato nel 2013), recependo il suggerimento di alcuni membri del *panel*.

### Revisione sistematica della letteratura

L'aggiornamento strutturato della letteratura è stato eseguito rilanciando le strategie di ricerca utilizzate nella linea guida originaria sulle seguenti banche dati: Cochrane, Medline, Embase. È stata aggiornata la letteratura scientifica relativa ai seguenti quesiti:

- Quesito 1:** Nei pazienti con psoriasi esistono evidenze che un trattamento topico sia migliore rispetto a un altro in termini di efficacia, sicurezza, accettabilità e compliance del paziente?
- Quesito 2:** Nei pazienti con psoriasi quali sono i rischi e i benefici (in termini di efficacia, sicurezza, accettabilità e compliance del paziente) associati alla fototerapia/fotochemioterapia?
- Quesito 3:** Nei pazienti con psoriasi esistono evidenze che un trattamento sistemico tradizionale sia migliore rispetto a un altro in termini di efficacia, sicurezza, accettabilità e compliance del paziente?

**Quesito 4:** Nei pazienti con psoriasi esistono evidenze che un trattamento con farmaci biotecnologici sia migliore rispetto a un altro in termini di efficacia, sicurezza, accettabilità e compliance del paziente?

**Quesito 5:** Nei pazienti con psoriasi esistono evidenze che una terapia di associazione sistemica sia migliore rispetto a un'altra in termini di efficacia, sicurezza, accettabilità e compliance del paziente?

- Farmaci tradizionali sistemici in associazione
- Uno/più farmaci tradizionali sistemici in associazione a un farmaco biotecnologico.

Dall'interrogazione delle banche dati sono stati generati per ciascun quesito elenchi di titoli e abstract, sottoposti successivamente a screening per la valutazione della pertinenza. L'analisi dei *full-text* degli studi selezionati ha permesso di operare un'ulteriore selezione. Gli studi inclusi sono stati sottoposti a una valutazione qualitativa e a estrazione dei dati da parte di professionisti appositamente formati mediante corsi dedicati. La valutazione qualitativa è stata eseguita con il supporto delle *check-list* metodologiche del National Institute of Clinical Excellence (NICE) e le informazioni estratte sono state sintetizzate in tabelle, specifiche per quesito e per disegno di studio.

Tutti i documenti intermedi sono consultabili sul sito del SNLG-ISS, previa richiesta alla segreteria scientifica (e-mail: [snlg.lineeguida@iss.it](mailto:snlg.lineeguida@iss.it)).

### Sistema di grading

Aderendo alla metodologia dell'SNLG, il *panel* degli esperti ha concordato di non adottare alcuno schema di grading per esprimere la forza delle raccomandazioni, ma di esplicitare in forma narrativa l'intensità con la quale si raccomanda una determinata pratica clinica. Sono comunque state indicate con il simbolo “▶” le raccomandazioni basate sulle evidenze provenienti dalla letteratura inclusa, mentre i suggerimenti del *panel* sono stati indicati con il simbolo “√”

### Revisione esterna del documento finale

Il documento definitivo condiviso dal *panel* è stato inviato a due esperti esterni con il mandato esplicito di valutare la leggibilità e la chiarezza del testo, nonché la rilevanza clinica e l'applicabilità delle raccomandazioni. Il gruppo dei revisori è composto da un dermatologo e un farmacologo/epidemiologo.

### Aggiornamento, diffusione, implementazione

In considerazione della continua evoluzione delle conoscenze medico-scientifiche, l'aggiornamento del documento è previsto entro tre anni (giugno 2016).

Saranno adottate modalità multiple di diffusione del documento, che includeranno i seguenti approcci:

- diffusione dell'iniziativa sui media e sulla stampa;
- invii postali agli assessorati regionali alla sanità;
- pubblicazioni sul sito SNLG-ISS e sui siti internet di società scientifiche, agenzie sanitarie, eccetera;
- pubblicazioni scientifiche;
- presentazione a congressi nazionali e internazionali.

### Disponibilità del testo integrale

Il testo integrale della linea guida è disponibile per tutti sul sito [www.snlg-iss.it](http://www.snlg-iss.it) e i documenti intermedi di lavoro sono disponibili previa richiesta alla segreteria scientifica (e-mail: [snlg.lineeguida@iss.it](mailto:snlg.lineeguida@iss.it)).

### Bibliografia

---

1. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Diagnosis and management of psoriasis and psoriatic arthritis in adults. Edinburgh: SIGN, 2010 (SIGN publication no. 121).
2. Stern RS, PUVA Follow-Up Study. The risk of squamous cell and basal cell cancer associated with psoralen and ultraviolet A therapy: a 30-year prospective study. *J Am Acad Dermatol* 2012;66(4):553-62.
3. Gisondi P, Cazzaniga S et al. Metabolic abnormalities associated with initiation of systemic treatment for psoriasis: evidence from the Italian Psocare Registry. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013;27(1):e30-41.

## Quesiti e raccomandazioni

- **Quesito 1** • Nei pazienti con psoriasi esistono evidenze che un trattamento topico sia migliore rispetto a un altro in termini di efficacia, sicurezza, accettabilità e compliance del paziente?

Banche dati consultate	Cochrane, Medline, Embase
Tipologia di studi inclusi	Revisioni sistematiche, RCT, studi clinici non randomizzati, studi osservazionali
Pubblicazioni totali	1.398
Pubblicazioni inizialmente selezionate	55
Pubblicazioni incluse	21
Studi inclusi	21

Gli studi selezionati per questo quesito offrono un'ampia panoramica di trattamenti topici, che, oltre a quelli illustrati nella linea guida SIGN 121, comprendono anche nuove formulazioni (gel, cerotto, spray) che sembrano garantire prestazioni simili, se non migliori, rispetto ai prodotti topici tradizionali in termini di efficacia. Tuttavia, le evidenze descritte in questo capitolo non modificano in maniera sostanziale le conclusioni della linea guida SIGN 121 sull'efficacia e sulla tollerabilità dei trattamenti topici per la psoriasi a placche, con particolare attenzione ai derivati della vitamina D e i corticosteroidi. La ricerca bibliografica strutturata ha inizialmente consentito la selezione di 14 studi, che sono stati successivamente integrati con altri 7 a seguito dell'aggiornamento concordato dal comitato di coordinamento. Gli studi comprendono: 7 revisioni sistematiche, 12 RCT e 2 studi osservazionali.

Nei paragrafi successivi è descritta la sintesi dei risultati degli studi inclusi per ciascuna delle categorie dei farmaci topici, per le associazioni di queste o per le associazioni con altri trattamenti per la psoriasi a placche.

### Analoghi della vitamina D

Sono stati inclusi 2 studi osservazionali.

### Sintesi delle prove

Lebwohl et al<sup>1</sup> in uno studio in aperto multicentrico senza controllo, nel quale sono stati arruolati 324 pazienti, hanno valutato l'efficacia e la sicurezza del trattamento con calcitriolo unguento 3 µg/g per 52 settimane. I pazienti che hanno completato lo studio sono stati 136. I risultati hanno evidenziato che la proporzione di pazienti

che alla settimana 52 ha mostrato un'attività di malattia residua nulla o minima (valutata con la scala *global severity score*, GSS) è stata del 47,1% (66/140 pazienti; analisi per protocollo). Il punteggio BSA è diminuito dal 16,1%, registrato al basale, a 10,75% al termine dello studio. Sono stati osservati 130 eventi avversi (incluse le alterazioni degli esami di laboratorio). Gli eventi avversi più frequentemente osservati sono stati di natura dermatologica (prurito 3,1%; follicolite 3,1%; dermatite da contatto irritativa 1,5%; reazione allergica 1,2%).

Prignano et al<sup>2</sup> in uno studio retrospettivo ha valutato i trattamenti topici di 90 pazienti affetti da psoriasi con un coinvolgimento della superficie corporea >20%, sottoposti a cicli di fototerapia con UVB a banda stretta (NB-UVB) fino a remissione. Nel periodo di sospensione, appena le placche ricomparivano i pazienti sono stati trattati con tre differenti prodotti topici:

- tacalcitolo unguento o emulsione (n=30);
- calcipotriolo crema o soluzione (n=30);
- formulazione emolliente galenica composta da 30% olio di mandorle dolci e 70% di vaselina (n=30).

Il tempo medio tra la comparsa della prima ricaduta e la necessità di un ulteriore trattamento NB-UVB è risultato: 25 giorni per il primo gruppo, 16 giorni per il secondo e 11 giorni per il terzo, con una differenza significativa a favore del tacalcitolo ( $p < 0,0001$ ). Nessuno dei pazienti ha riportato intolleranze locali o eventi avversi sistemici.

## Corticosteroidi

Sono stati inclusi 2 revisioni sistematiche e 2 RCT.

### Sintesi delle prove

La revisione sistematica di Castela et al<sup>3</sup> è stata condotta per valutare l'efficacia e le modalità di somministrazione ottimali dei corticosteroidi topici nel trattamento della psoriasi. Sono stati inclusi complessivamente 71 studi, di cui 50 RCT: 40 si basano sul confronto tra pazienti (11 studi: steroide *vs* placebo; 20 studi: steroide *vs* un altro steroide; 6 studi: steroide *vs* un altro steroide e acido salicilico, 2 studi: steroide *vs* acido salicilico; 1 studio: steroide *vs* aloe vera) e 10 sul confronto intra-paziente (4 studi: steroide *vs* placebo; 6 studi: steroide *vs* un altro steroide). La durata dei trattamenti è stata per lo più di 4 settimane (intervallo 2-12 settimane) e la numerosità campionaria variava da 30 a 1.603 pazienti. L'estrema eterogeneità degli *outcome* di efficacia non ha consentito di eseguire una metanalisi. Solo in 5 studi, nei quali è stata impiegata la scala PASI come misura di esito, è stata osservata una riduzione del punteggio variabile dal 45% al 60%. Negli studi a gruppi paralleli il 30-90% dei pazienti ha mostrato una riduzione >50% della gravità della malattia rispetto alla valutazione iniziale (PASI 50). La risposta PASI 75 è stata osservata in una proporzione

di pazienti che varia dal 7% all'85%, mentre la risposta PASI 90 in percentuali variabili dal 5% all'85%. Nei confronti intra-paziente il tasso di risposta è risultato estremamente variabile tra gli studi, anche là dove è stata analizzata la stessa molecola per un identico periodo di trattamento. Solo 5 dei 10 studi intra-paziente sono stati inclusi: in questi la risposta PASI 75 è stata osservata in una proporzione di pazienti che varia dal 10% al 70%. Dagli studi inclusi non emergono dati significativi sul ruolo delle differenti formulazioni degli steroidi topici, né sul numero di applicazioni giornaliere necessarie per ottenere il maggior tasso di risposta. Appare invece evidente una maggiore efficacia nell'impiego dei bendaggi occlusivi. I dati di 2 studi, inoltre, hanno mostrato che la terapia di mantenimento ha prolungato il periodo di remissione.

La revisione di Feldman et al<sup>4</sup>, che ha incluso 15 RCT, è stata condotta per valutare l'efficacia e la sicurezza delle nuove formulazioni di clobetasolo bipropionato (spray, schiuma, lozione e shampoo) rispetto a formulazioni tradizionali (unguento o crema) nel trattamento della psoriasi. Non vengono qui descritti i dati sui trattamenti topici della psoriasi dello scalpo, in quanto questa forma di psoriasi non è stata inclusa nella presente linea guida. Inoltre, non sono qui illustrati i dati relativi allo zinco piritione spray, poiché questa formulazione è stata ritirata dal commercio.

In uno studio<sup>5</sup> 27 pazienti sono stati trattati con clobetasolo propionato spray su una lesione psoriasica e con veicolo su un'altra lesione. Dopo 4 settimane di trattamento, la gravità del 100% delle lesioni trattate con clobetasolo è stata valutata come "none" o "mild" rispetto al 28% delle lesioni trattate con veicolo ( $p < 0,001$ ).

In un altro studio<sup>6</sup> ( $n=120$ ) dopo 4 settimane di trattamento il 78% dei pazienti nel gruppo clobetasolo propionato spray è stato valutato come "clear" o "almost clear" rispetto al 3% dei pazienti del gruppo veicolo ( $p < 0,001$ ).

In un altro RCT<sup>7</sup>, condotto su 81 soggetti con psoriasi lieve-moderata, il trattamento con clobetasolo schiuma applicato 2 volte al giorno è stato confrontato con il veicolo: dopo 2 settimane di trattamento il 17% dei pazienti nel gruppo clobetasolo è stato valutato come "clear" o "almost clear" rispetto al 5% del gruppo veicolo.

Nell'RCT condotto da Gottlieb et al<sup>8</sup> 279 pazienti con psoriasi lieve-moderata sono stati randomizzati al trattamento con clobetasolo schiuma o con veicolo schiuma: dopo due settimane di trattamento il 68% dei pazienti nel gruppo clobetasolo è stato valutato come "clear" o con "minima attività di malattia residua" rispetto al 21% del gruppo veicolo ( $p < 0,0001$ ).

Due RCT<sup>9,10</sup> hanno valutato l'efficacia dei trattamenti con clobetasolo propionato lozione e clobetasolo propionato crema rispetto al veicolo lozione. I risultati del primo RCT<sup>9</sup>, condotto su 222 pazienti con psoriasi a placche moderata-grave, hanno evidenziato che dopo 4 settimane di trattamento il 75% dei pazienti dei gruppi clobetasolo lozione e crema sono stati valutati come "clear" o "almost clear" rispetto al 15% circa dei pazienti trattati con veicolo ( $p < 0,001$ ). Il secondo RCT<sup>10</sup>, condotto su 192 pazienti con psoriasi moderata-grave per un periodo di trattamento di quattro set-

timane, ha evidenziato che il 54,9% dei soggetti nel gruppo clobetasolo lozione, il 48,8% di quelli nel gruppo clobetasolo crema e nessuno nel gruppo veicolo sono stati valutati come “clear” o “almost clear” (non è riportato il dato relativo alla significatività statistica).

Negli altri studi analizzati dalla revisione sistematica non è stato riportato il numero dei pazienti che hanno raggiunto il grado di “clear” o “almost clear”.

In uno studio<sup>11</sup> in cui sono stati arruolati 86 pazienti con psoriasi lieve-moderata sono stati confrontati tre trattamenti: clobetasolo propionato schiuma, calcipotriene unguento e l'associazione dei due prodotti. Il trattamento con clobetasolo schiuma ha mostrato secondo la scala *severity rating* (0: nessuna evidenza; 4: grave) una riduzione della gravità della lesione rispetto al basale del 48,1% per il tronco e del 40,5% per le estremità; il calcipotriene ha mostrato una riduzione media della gravità rispetto al basale del 36,6% al tronco e del 31,1% alle estremità; infine, la terapia associativa ha mostrato una riduzione delle lesioni del 69,3% nel tronco e del 70,1% nelle estremità.

Tutti gli studi inclusi che hanno descritto i dati sulla sicurezza e/o tollerabilità hanno mostrato profili simili di buona sicurezza per spray, schiuma, shampoo e lozione. L'evento avverso più comunemente osservato è stato un lieve e transitorio bruciore/pizzicore nel sito della lesione. Questo effetto avverso è stato riportato anche nel gruppo veicolo con simile frequenza, pertanto gli autori hanno ipotizzato che potrebbe essere stato causato dall'alcool presente nelle formulazioni.

L'RCT multicentrico di Naldi et al<sup>12</sup> ha confrontato l'efficacia di due differenti formulazioni di betametasona valerato: crema e cerotto. Nello studio sono stati arruolati 231 pazienti affetti da psoriasi con interessamento <10% della superficie corporea, i quali sono stati randomizzati al trattamento con betametasona valerato 0,1% cerotto (n=116) o betametasona valerato 0,1% crema (n=115). La terapia è stata somministrata per 3 settimane. I pazienti che non hanno ottenuto la remissione hanno continuato il trattamento per altre 2 settimane. Il periodo di osservazione è stato di 3 mesi successivi al raggiungimento della remissione. Solo 58 soggetti nel gruppo di trattamento con il cerotto e 39 del gruppo trattato con la formulazione in crema hanno concluso sia il trattamento sia il periodo di follow-up. Dopo 3 settimane di terapia è stata osservata da valutatori in cieco, sia con analisi *intention-to-treat* (ITT), sia con analisi *per protocol* (PP) una percentuale di remissione significativamente maggiore nel gruppo trattato con il cerotto rispetto al gruppo trattato con la crema ( $p < 0,001$ ). Differenze staticamente significative sono state ottenute anche con la valutazione del primo ricercatore e con l'autovalutazione dei pazienti. Alla terza e quinta settimana la dimensione delle placche è diminuita rispetto al basale rispettivamente del 29,2% e 39,7% nel gruppo trattato con il cerotto e del 23,5% e 26,5% nel gruppo trattato con la crema. La riduzione del punteggio *Physician Global Assessment* (PGA) è risultata significativamente maggiore nel gruppo cerotto rispetto al gruppo crema, alla valutazione sia dopo tre sia dopo cinque settimane di trattamento (tabella 1). Non sono

	Settimana 3		Settimana 5	
	Diff riduzione*	IC 95%	Diff riduzione*	IC 95%
Valutazione in cieco	-0,36	-0,63 -0,10 (p =0,007)	-0,33	-0,59 -0,06 (p =0,016)
Valutazione primo ricercatore	-0,57	-0,82 -0,33 (p <0,001)	-0,64	-0,91 -0,38 (p <0,001)
Valutazione paziente	-0,62	-0,89 -0,35 (p <0,001)	-0,67	-0,96 -0,38 (p <0,001)

\*: differenza di riduzione del punteggio *Physician Global Assessment* (PGA)  
 IC: intervallo di confidenza

**Tabella 1.** Differenza di riduzione del punteggio PGA nei pazienti nel gruppo cerotto rispetto al gruppo crema<sup>12</sup>

state osservate differenze nella riduzione di prurito e dolore. Nel periodo di follow-up sono state riportate 11 remissioni (13,6%) nel gruppo cerotto e cinque (10,4%) nel gruppo crema. Non sono state riscontrate differenze significative tra i due gruppi nell'incidenza di eventi avversi.

Emer et al<sup>13</sup> hanno arruolato 55 pazienti, i quali sono stati trattati con alobetasolo e ammonio lattato 2 volte al giorno per 2 settimane, al termine delle quali i 41 pazienti che hanno raggiunto l'esito primario (lesioni valutate come "clear" o "almost clear" con la scala PGA) sono stati randomizzati 1:1 per la successiva fase di mantenimento in doppio cieco della durata di 24 settimane. Un gruppo (n=21) è stato trattato con ammonio lattato 2 volte al giorno associato a placebo 2 volte al giorno solo nei fine settimana; l'altro gruppo (n=20) è stato trattato con ammonio lattato 2 volte al giorno associato ad alobetasolo unguento 2 volte al giorno solo nei fine settimana. Due pazienti nel gruppo dell'alobetasolo non hanno completato il periodo di trattamento, ma sono stati inclusi nell'analisi ITT. In questa fase entrambi i gruppi hanno mostrato un peggioramento, che tuttavia è risultato molto più accentuato nel gruppo placebo. Alla quarta settimana la probabilità di peggioramento del punteggio PGA nel gruppo placebo è risultata del 75%, mentre nel gruppo alobetasolo è stata del 10% (p <0,0001). Alla dodicesima settimana la probabilità di peggioramento è stata del 100% nel gruppo del placebo e del 29% nel gruppo alobetasolo ed è rimasta al 35% alla ventesima settimana. Dodici pazienti (57,1%) del gruppo alobetasolo non hanno mostrato peggioramenti fino alla settimana 24. L'indice di peggioramento del punteggio PGA è risultato 7,8 volte maggiore nel gruppo placebo (p <0,0001). Anche l'autovalutazione e la valutazione dalla lesione di riferimento sono risultate significativamente migliori per il gruppo trattato con alobetasolo rispetto al placebo. Non sono stati osservati effetti avversi cutanei.

### Confronti tra diversi trattamenti topici o con placebo

Sono stati inclusi 5 RCT.

## Sintesi delle prove

La revisione di Mason et al<sup>14</sup> ha incluso 131 RCT, per un numero totale di pazienti pari a 21.448. In questi studi, in *cross-over* o basati su confronti tra pazienti o intra-paziente, è stata valutata l'efficacia, la tollerabilità e la sicurezza dei trattamenti topici per la psoriasi cronica a placche rispetto al placebo e degli analoghi della vitamina D rispetto ad altri trattamenti topici. Per l'analisi dell'efficacia sono stati aggregati, usando la differenza media standardizzata (*standardized mean difference, SMD*) i dati relativi ai quattro principali outcome: *Investigator Assessment of Overall Global Improvement (IAGI) Total Severity Score (TSS)*, PASI, *Patient Assessment of Overall Global Improvement (PAGI)*. La vitamina D è risultata significativamente più efficace rispetto al placebo, anche se è stata osservata un'ampia variabilità nella dimensione dell'effetto (*effect size*) tramite SMD con un intervallo che va da -0,82 (IC 95% da -1,34 a -0,29) a -1,90 (IC 95% da -2,09 a -1,71). Tutti i corticosteroidi sono risultati più efficaci rispetto al placebo: i corticosteroidi potenti hanno mostrato minore efficacia (SMD: -0,95; IC 95% da -1,11 a -0,80; I<sup>2</sup>: 61,1%; 17 studi; n= 2.386) rispetto ai corticosteroidi molto potenti (SMD: -1,29; IC 95% da -1,45 a -1,13; I<sup>2</sup>: 53,2%; 11 studi; n= 1.571). Ditranelo e tazarotene hanno mostrato maggiore efficacia rispetto al placebo. Nei confronti testa a testa tra analoghi della vitamina D e corticosteroidi potenti e molto potenti non sono emerse differenze significative. Tuttavia, l'associazione tra vitamina D e corticosteroidi ha mostrato un'efficacia significativamente maggiore rispetto ai singoli trattamenti. L'efficacia della vitamina D è risultata migliore di quella del catrame minerale, mentre i dati relativi a ditranolo sono risultati eterogenei. I corticosteroidi potenti hanno mostrato una minore probabilità di causare eventi avversi locali rispetto alla vitamina D, mentre non sono emerse differenze significative nell'incidenza di eventi avversi sistemici nei vari confronti tra agenti topici. Gli autori hanno concluso che:

- i corticosteroidi hanno mostrato la medesima performance della vitamina D, ma sono associati a una minore incidenza di eventi avversi;
- sono tuttavia necessari ulteriori studi per la valutazione a lungo termine.

In un RCT in doppio cieco, Choonhakarn et al<sup>15</sup> hanno arruolato 80 pazienti con psoriasi a placche e li hanno randomizzati in due gruppi di trattamento: aloe vera (n=40) e triamcinolone acetone crema 0,1% (n=40). Dopo 8 settimane di trattamento, 6 pazienti del gruppo aloe vera (16,2%) e 4 pazienti del gruppo triamcinolone acetone (10,5%) hanno ottenuto la risposta PASI 75. Il punteggio PASI medio si è ridotto da 11,6 a 3,9 (differenza=-7,7) nel gruppo aloe vera e da 10,9 a 4,3 (differenza=-6,6) nel gruppo triamcinolone acetone, con una differenza media aggiustata significativa tra i gruppi di 1,1 (IC 95% da -2,13 a -0,16; p= 0,0237). Non è invece risultata significativa la differenza del punteggio DLQI a fine trattamento rispetto al basale tra i 2 gruppi (0,3; IC 95% da -1,18 a -0,64; p= 0,5497). Non sono stati registrati eventi avversi gravi in nessun gruppo. Nel gruppo aloe vera 6 pazienti hanno riportato bruciore

e prurito alle lesioni, prevalentemente nella prima settimana di trattamento. Tutti gli eventi avversi riportati si sono risolti dopo trattamento con antistaminici. Non sono stati riportati eventi avversi significativi nel gruppo triamcinolone acetone.

In un RCT multicentrico, Menter et al<sup>16</sup> hanno randomizzato 122 pazienti con psoriasi a placche al trattamento con clobetasolo propionato spray (n=44) o calcipotriene 0,005% - betametasona dipropionato 0,064% unguento (n=49). Dopo 8 settimane di trattamento, la valutazione di efficacia, secondo la scala *Overall Disease Severity* (ODS), ha mostrato che in una percentuale significativamente maggiore di pazienti (75%) nel gruppo clobetasolo propionato spray il trattamento è risultato efficace (valutazione "clear" o "almost clear") rispetto al gruppo calcipotriene-betametasona dipropionato (45%, p=0,003). Anche in base alla valutazione *Investigator Global Assessment* (IGA) la percentuale dei successi terapeutici è risultata maggiore (valutazione "clear" o "almost clear") nel gruppo clobetasolo propionato spray rispetto al gruppo calcipotriene-betametasona dipropionato unguento (73% vs 65%), ma la differenza non è risultata significativa. La valutazione del punteggio *Psoriasis Quality Of Life questionnaire* (PQOL-12) ha evidenziato una diminuzione media dai valori iniziali di 36,1 punti nel gruppo clobetasolo propionato spray e di 30,8 punti nel gruppo calcipotriene-betametasona dipropionato unguento. Eventi avversi moderati sono stati riportati in una percentuale maggiore di pazienti nel gruppo clobetasolo propionato (53%) rispetto al gruppo calcipotriene-betametasona dipropionato (41%).

Tabolli et al<sup>17</sup> hanno condotto un RCT su 43 pazienti con psoriasi cronica a placche moderata-grave per confrontare il trattamento a breve termine con la soluzione alcolica di eosina 2% rispetto a betametasona valerato 0,05%. I pazienti randomizzati nei due gruppi di trattamento (eosina, n=22; betamesone valerato, n=21) sono stati trattati 1 volta al giorno per 5 giorni. Al termine di questo periodo entrambi i trattamenti sono risultati efficaci: i pazienti trattati con eosina hanno avuto una riduzione media del punteggio PASI del 57% (6,8 punti; IC 95%: 5,5-8; p <0,001) e quelli con betamesone valerato del 47% (5,2 punti; IC 95%: 3,2-7,1; p <0,001), ma la differenza di riduzione tra i due gruppi non è risultata significativa (p=0,161). Il trattamento con eosina è risultato accettabile da quasi tutti i pazienti e il 60% ha dichiarato di volerlo usare a casa. L'eosina ha causato bruciore in una bassa proporzione di pazienti.

In un RCT multicentrico, condotto su 359 pazienti con psoriasi a placche moderata-severa, Tiplica et al<sup>18</sup> hanno confrontato la terapia sequenziale con mometasone furoato 0,1% e acido salicilico 5% unguento 2 volte al giorno per i primi 7 giorni seguita dal trattamento mometasone furoato 0,1% unguento 1 volta al giorno per 14 giorni (n=183) rispetto al trattamento in monoterapia con mometasone furoato 0,1% unguento 1 volta al giorno per 21 giorni (n=176). La riduzione del punteggio PASI è risultata maggiore nel gruppo trattato con terapia sequenziale rispetto al gruppo in trattamento con mometasone furoato in monoterapia, ma la significatività statistica è stata ottenuta solo nel confronto dopo 7 giorni di trattamento (p=0,0017), mentre

dopo 21 giorni la differenza non è risultata significativa. Il miglioramento della qualità della vita, misurato con la scala DLQI, non ha mostrato differenze significative tra i due gruppi. In entrambi non è stato riportato nessun evento avverso grave correlato al trattamento. Nel gruppo di trattamento sequenziale è stato osservato un caso di irritazione cutanea temporanea senza necessità di interruzione del trattamento.

## Confronti tra catrame minerale ed emolliente o analoghi della vitamina D

Sono stati inclusi 1 revisione sistematica e 1 RCT.

### Sintesi delle prove

Slutsky et al<sup>19</sup> hanno sottoposto a revisione 25 studi (RCT o studi clinici) che hanno valutato il catrame minerale da solo o in associazione con un corticosteroide per il trattamento della psoriasi e della dermatite atopica. Dei 21 studi su pazienti psoriasici (tutti con evidenze piuttosto deboli), 18 sostengono l'impiego e quattro non sono a favore del trattamento. Due studi hanno confrontato il catrame minerale con il placebo: in uno di questi, Kanzler e Gorsulowsky<sup>20</sup> hanno valutato l'efficacia del *liquor carbonis detergens* 5% in una base di vaselina *vs* una base emolliente con un confronto intrapaziente (n=19). Prima del termine delle 4 settimane di trattamento è stata osservata una variazione significativa: la placca trattata con *liquor carbonis detergens* ha avuto un miglioramento del 48,7%, mentre quella trattata con emolliente ha avuto un miglioramento del 35,3% (p <0,01). I prodotti con catrame minerale sono associati a una bassa frequenza di eventi avversi locali o sistemici. L'incidenza di eventi avversi è paragonabile a quella osservata nei pazienti trattati con calcipotriolo e comprende irritazione locale e bruciore, specialmente ad alte concentrazioni; altri eventi avversi comprendevano follicolite, allergia da contatto e fototossicità. Il potere macchiante e l'odore associati al catrame minerale possono causare una scarsa compliance. Gli studi inclusi hanno mostrato che le nuove preparazioni più raffinate risultano cosmeticamente più accettabili e mostrano una efficacia simile.

Alora-Palli et al<sup>21</sup> hanno condotto un RCT in singolo cieco su 60 pazienti con psoriasi a placche moderata per valutare efficacia e tollerabilità della soluzione *liquor carbonis distillate* 15% (equivalente al catrame minerale 2,3%) *vs* calcipotriene 0,005% crema. Entrambe le terapie sono state applicate 2 volte al giorno per 12 settimane; a questo periodo di trattamento è seguito un follow-up di 6 settimane. È stata eseguita un'analisi ITT su 55 pazienti (27 nel gruppo dell'intervento, 28 nel gruppo di controllo) che hanno avuto almeno una valutazione successiva a quella iniziale. Hanno concluso il periodo di trattamento 47 pazienti (25 nel gruppo dell'intervento, 22 nel gruppo di controllo) e 43 (23 nel gruppo dell'intervento, 20 nel gruppo di controllo) hanno effettuato l'ultima visita dopo 6 settimane di follow-up. Al termine del trattamento il miglioramento del punteggio PASI è stato del 58% nel gruppo *liquor carbonis distillate* e 37% nel gruppo calcipotriene (p <0,05). Hanno ottenuto un miglioramento del PASI di al-

meno il 50% 18 pazienti nel gruppo dell'intervento e 10 in quello di controllo ( $p < 0,05\%$ ). Il PASI 75 è stato raggiunto da 11 pazienti del gruppo *liquor carbonis distillate* e da nessun paziente del gruppo calcipotriene ( $p < 0,05\%$ ). In base alla valutazione con la scala PGA, 14 soggetti nel gruppo dell'intervento e 6 in quello di controllo hanno ottenuto un grado di "absent" o "minimal" ( $p < 0,05$ ). I punteggi DLQI, quelli relativi al prurito e quelli relativi alla valutazione del paziente sono migliorati in entrambi i gruppi rispetto al basale, ma l'arrossamento/irritazione si è ridotto maggiormente nel gruppo *liquor carbonis distillate* ( $p < 0,05$ ). Dopo 6 settimane di follow-up un numero significativamente minore di pazienti (4/16) nel gruppo di trattamento ha perso la risposta PASI 50, rispetto al gruppo di controllo (7/9;  $p < 0,05$ ). I punteggi PASI e PGA sono peggiorati dopo l'interruzione della terapia con calcipotriene, ma non dopo quella con *liquor carbonis distillate*. Entrambi i trattamenti sono stati ben tollerati.

### Associazioni di topicì vs altre associazioni, vs monoterapia, vs placebo

Sono stati inclusi 4 revisioni sistematiche e 4 RCT.

#### Sintesi delle prove

Van de Kerkhof et al<sup>22</sup> hanno revisionato 19 RCT per un totale di 9.489 pazienti. Gli studi inclusi hanno valutato, per periodi di trattamento da 4 a 10 settimane, formulazioni con:

- 2 principi attivi (*two-compound formulation*, 7 studi);
- analoghi della vitamina D (18 studi)
- corticosteroidi (7 studi);
- associazioni non fisse di un analogo della vitamina D e un corticosteroide (3 studi);
- ditranolo (3 studi);
- catrame minerale (2e studi).

Ove possibile, è stata eseguita una metanalisi di tipo bayesiano. I prodotti con due principi attivi applicati due e una volta al giorno sono risultati più efficaci rispetto sia al placebo (applicazione due volte al giorno, PASI 75=62%; applicazione una volta al giorno, PASI 75=51%) sia ad altri interventi (le risposte PASI 75 variavano da 19% con calcipotriolo al 42% con betametasona dipropionato). La valutazione dell'efficacia sulla base della frequenza di somministrazione (1 volta rispetto a 2 volte al giorno) attraverso la risposta PASI 75 ha mostrato una superiorità della somministrazione bi-giornaliera (RR: 0,83; IC 95%: 0,74-0,93). La somministrazione unica di formulazioni con due principi attivi non ha mostrato efficacia superiore rispetto ad altri trattamenti. Dopo 4 settimane di trattamento, i prodotti con 2 principi attivi applicati una volta al giorno hanno determinato una maggiore riduzione del punteggio PASI rispetto a tutti gli altri trattamenti topicì eccetto l'applicazione 2 volte al giorno di formulazioni con 2 principi attivi.

L'obiettivo della revisione sistematica di Hendricks et al<sup>23</sup> è stato quello di va-

lutare l'efficacia e la sicurezza delle associazioni di trattamenti topici nel trattamento della psoriasi a placche. Sono stati inclusi 19 studi, di cui 6 (3 RCT, 2 studi randomizzati in aperto e 1 studio clinico controllato) hanno valutato la terapia di associazione di corticosteroidi topici (mometasone fluorato, clobetasolo propionato, betametasona dipropionato) con *penetration enhancer* (acido salicilico), usando come misura di esito le scale PASI, IGA e *Total Sign Score*. I risultati di tutti gli studi hanno mostrato un'efficacia maggiore del trattamento combinato rispetto alla monoterapia e anche una buona tollerabilità. Sono stati inclusi 4 studi (3 RCT e 1 studio randomizzato in aperto) sull'associazione di *penetration enhancer* con altri trattamenti topici (tacrolimus, catrame). In tutti questi studi la terapia di associazione è stata posta a confronto con il trattamento con acido salicilico e non con gli altri topici. L'associazione con tacrolimus è risultata più efficace rispetto alla monoterapia, mentre l'associazione con il catrame non ha mostrato una maggiore efficacia (misure di esito: riduzione media dell'eritema, dello spessore, del punteggio *Total Sign Score*, tempo necessario per la remissione).

In uno studio randomizzato in aperto è stata valutata l'efficacia dell'associazione catrame e corticosteroidi *vs* calcipotriolo e i risultati hanno evidenziato una maggiore efficacia della monoterapia rispetto alla terapia di associazione.

In 2 studi (1 RCT e 1 studio randomizzato in aperto) la terapia di associazione catrame e ditranolo è risultata meno efficace rispetto alle rispettive monoterapie (catrame e ditranolo). I risultati di 3 studi (2 randomizzati in aperto e 1 RCT), che hanno analizzato l'associazione ditranolo e corticosteroidi, hanno mostrato che l'associazione è più efficace della monoterapia solo quando vengono impiegati corticosteroidi molto potenti. Invece, la valutazione dell'associazione ditranolo e vitamina D ha mostrato in un RCT risultati migliori della terapia con ditranolo.

In un altro studio randomizzato in aperto l'associazione ditranolo e tazarotene ha prodotto risultati migliori in termini di efficacia rispetto alla monoterapia.

Nell'ultimo studio randomizzato in aperto tutti i pazienti sono stati trattati con ditranolo e tazarotene e successivamente con mometasone, calcipotriolo o urea. L'associazione mometasone e calcipotriolo ha consentito una riduzione più veloce del punteggio PASI.

Nella revisione sistematica di Bailey et al<sup>24</sup> sono state confrontate associazioni di terapie *vs* monoterapie. Sono stati selezionati 100 RCT che rientravano nei criteri di inclusione della revisione. I dati di 50 studi sulla remissione della malattia sono stati aggregati attraverso metanalisi per stimare l'efficacia dell'associazione di trattamenti. I punteggi delle scale di valutazione della gravità della malattia di 10 studi sono stati elaborati attraverso metanalisi. La metanalisi di 7 RCT che hanno confrontato l'associazione di derivati della vitamina D e corticosteroidi con la monoterapia con derivati della vitamina D ha evidenziato un incremento di probabilità di remissione del 22% (IC 95%: 12-33%) a favore dell'associazione. Stratificando per classi di cor-

ticosteroidi, l'incremento è salito al 28% per i corticosteroidi di classe 1 ed è diminuito al 14% per i corticosteroidi di classe 2. Non è stato invece osservato nessun miglioramento in termini di efficacia per i corticosteroidi di classe 3. L'associazione ha mostrato maggiore efficacia anche nel confronto con la monoterapia con corticosteroidi (2 studi, 20% di incremento di probabilità di remissione; IC 95%: 15-24%). Anche in associazione con derivati della vitamina A (tazarotene gel, etretinato), i corticosteroidi (classi 2, 3, 4, 5) hanno mostrato nei 4 studi analizzati un incremento di probabilità di remissione di malattia (47%; IC 95%: 25-69%) rispetto alla monoterapia con derivati della vitamina A.

Dall'analisi dei dati di 3 studi che hanno confrontato l'efficacia dell'associazione corticosteroidi-idrocolloidi applicati con bendaggio occlusivo con la monoterapia con corticosteroidi è emerso un incremento di probabilità di remissione del 44% (IC 95%: 23-64%) a favore della terapia di associazione.

In 2 RCT, che hanno incluso 776 pazienti, il mometasone furoato associato ad acido salicilico non ha mostrato maggiore efficacia della monoterapia con mometasone (incremento di probabilità di remissione del 3%; IC 95%: 0-7%).

Quattro RCT hanno valutato l'efficacia dell'associazione di derivati della vitamina A con derivati della vitamina D *vs* la monoterapia con derivati della vitamina A. Tutti e 4 gli studi avevano dati sufficienti sulla remissione per consentire l'analisi; solo due hanno permesso, invece, di analizzare i dati relativi alla riduzione dei punteggi delle scale di valutazione della malattia. La terapia di associazione ha mostrato un incremento di probabilità di remissione del 33% (IC 95%: 22-44%) rispetto alla monoterapia, ma non è stata rilevata una differenza statisticamente significativa nella riduzione dei punteggi delle scale di valutazione della gravità.

In una revisione sistematica Devaux et al<sup>25</sup> hanno valutato l'efficacia dei trattamenti topici con analoghi della vitamina D in monoterapia o in associazione a corticosteroidi topici. Sono stati inclusi 51 studi, di cui 30 condotti su pazienti affetti da psoriasi a placche: 11 studi hanno valutato l'efficacia degli analoghi della vitamina D in monoterapia e 19 hanno analizzato l'efficacia in associazione con corticosteroidi. Per la valutazione dell'efficacia le diverse misure di esito sono state riunite in due categorie: «successo del trattamento» e «risposta soddisfacente». Con «successo del trattamento» si intende la remissione totale o quasi totale della psoriasi, che corrisponde alle seguenti misure di esito: remissione totale o quasi totale, PASI 90. Con la seconda definizione si intende un miglioramento significativo della gravità della malattia: PASI 75, remissione totale, remissione quasi totale, grado lieve di malattia valutato in base alla scala *Investigator's Static Global Assessment* (ISGA), remissione o marcato miglioramento della malattia valutata dai clinici. È stata condotta una meta-analisi per confrontare l'efficacia degli analoghi della vitamina D in monoterapia *vs* la terapia di associazione degli analoghi della vitamina D con i corticosteroidi. Negli 11 studi che hanno valutato l'efficacia degli analoghi della vitamina D i pazienti

sono stati trattati per 3-12 settimane: il punteggio PASI medio iniziale era 11,6; il tasso di «risposta soddisfacente» è risultato tra 22,3-96% per un periodo di trattamento di 4-12 settimane, mentre il tasso di «successo del trattamento» tra 4-40,7% per un trattamento di 6-12 settimane.

Nei 19 studi di confronto della terapia di associazione *vs* monoterapia il periodo di trattamento è stato di 4-52 settimane: il PASI medio iniziale era 9,4 (per gli 11 studi che hanno riportato questo valore). Il tasso di «risposta soddisfacente» variava dal 35,8% all'86% per un periodo di trattamento di 4-8 settimane, mentre il tasso di «successo del trattamento» è risultato compreso tra il 4% e il 40,7%, per una durata di trattamento di 4-8 settimane. In molti studi la terapia di associazione ha mostrato una maggiore efficacia rispetto alla monoterapia. I risultati della metanalisi condotta sui dati di efficacia ha mostrato una probabilità di successo terapeutico doppia della terapia di associazione rispetto alla monoterapia con analoghi della vitamina D (*odds ratio*, OR: 2,09; IC 95%: 1,47-2,96). Gli eventi avversi più frequenti con entrambi i trattamenti sono stati l'atrofia della pelle e l'iperkaliemia.

Ortonne et al<sup>26</sup> hanno arruolato 409 pazienti con psoriasi volgare in un RCT multicentrico in doppio cieco. I soggetti sono stati randomizzati in quattro gruppi di trattamento con unguenti contenenti:

- calcipotriolo 25 µg/g applicato 1 volta al giorno (gruppo 1; n=98);
- calcipotriolo 25 µg/g e idrocortisone 10 mg/g applicato 1 volta al giorno (gruppo 2; n=104);
- calcipotriolo 50 µg/g applicato 1 volta al giorno (gruppo 3; n=104);
- calcipotriolo 50 µg/g e idrocortisone 10 mg/g applicato 1 volta al giorno (gruppo 4; n=102).

Dopo 8 settimane di trattamento, la riduzione del punteggio PASI nel viso e corpo è stata del 63,8% nel gruppo 1, 65,4% nel gruppo 2, 59,2% nel gruppo 3 e 69,9% nel gruppo 4. Non sono state osservate differenze significative di efficacia tra le formulazioni con o senza idrocortisone ( $p=0,21$ ), né tra le due concentrazioni di calcipotriolo ( $p=0,77$ ). Solo sul viso gli unguenti contenenti idrocortisone 10 mg/g sono risultati significativamente più efficaci delle formulazioni senza idrocortisone ( $p < 0,001$ ), ma non sono state osservate differenze significative tra le 2 concentrazioni di calcipotriolo ( $p=0,58$ ). Anche la valutazione con la scala *Investigator's Global Assessment* (IGA) non ha evidenziato nessuna differenza significativa tra le formulazioni con o senza idrocortisone (OR: 1,29; IC 95%: 0,86-1,93;  $p=0,23$ ) nelle percentuali di pazienti con buon controllo della malattia su viso e sul corpo a fine trattamento, né è emersa nessuna differenza significativa tra le due concentrazioni di calcipotriolo (OR:1,18; IC 95%: 0,79-1,78;  $p=0,42$ ). Solo sul viso è stata osservata una maggiore efficacia sia delle formulazioni contenenti idrocortisone rispetto a quelle senza (OR: 2,01; IC 95%: 1,33-3,5;  $p=0,001$ ), sia della formulazione di calcipotriolo a maggiore concentrazione rispetto all'altra (OR: 1,56; IC 95%: 1,03-2,36;  $p=0,036$ ). Sono state registrate percentuali piuttosto alte di sospensione

del trattamento a causa di eventi avversi (gruppo 1: 17,3%; gruppo 2: 10,6%; gruppo 3: 16,3%; gruppo 4: 15,7%). Non sono state osservate differenze nell'incidenza di eventi avversi tra le formulazioni con e senza idrocortisone.

In un RCT multicentrico in doppio cieco Fleming et al<sup>27</sup> hanno arruolato 364 pazienti con psoriasi volgare e li hanno randomizzati in quattro gruppi di trattamento con gel contenenti:

- l'associazione precostituita di calcipotriolo 50 µg/g e betametasona dipropionato 0,5 mg/g (n=162);
- betametasona dipropionato 0,5 mg/g (n=83);
- calcipotriolo 50 µg/g (n=79);
- veicolo (n=40).

La percentuale di pazienti che ha interrotto lo studio è stata dell'8% (gruppo 1: 8%; gruppo 2: 6,9%; gruppo 3: 7,6%; gruppo 4: 30,0%), ma tutti i pazienti randomizzati sono stati inclusi nell'analisi (analisi ITT). Dopo 8 settimane di trattamento la percentuale di *responder*, secondo la valutazione del punteggio IGA, è stata del 27,2% nel gruppo della terapia di associazione, del 16,9% nel gruppo betametasona (OR: 2,40; IC 95%: 1,11-5,20; p=0,027), dell'11,4% nel gruppo calcipotriolo (OR: 2,89; IC 95%: 1,31-6,38; p=0,006) e dello 0% nel gruppo del veicolo (p < 0,001). La riduzione del punteggio PASI è stata del 55,3% nel primo gruppo, 49,8% nel secondo (differenza: -6,16; IC 95% da -14,2 a 1,9; p=0,13), 41,2% nel terzo gruppo (differenza: -13,9; IC 95% da -22,0 a 5,7; p < 0,001) e del 11,9% nel quarto gruppo (differenza: -43,1; IC 95% da -53,6 a 32,6; p < 0,001). Un'analisi *post-hoc*, eseguita escludendo tutti i pazienti con malattia grave o molto grave al basale, ha prodotto risultati simili. L'incidenza di eventi avversi non ha mostrato differenze significative tra i gruppi in studio e non sono stati comunque riportati eventi avversi gravi correlati ai farmaci in studio. È stata infine osservata una buona compliance dei pazienti dei quattro gruppi (tra il 73,5% e l'80%).

L'RCT multicentrico randomizzato controllato in cieco, condotto da Langley et al<sup>28</sup> in 18 centri canadesi su 458 pazienti affetti da psoriasi degli arti e del tronco, ha valutato efficacia e sicurezza del gel topico contenente l'associazione precostituita di calcipotriolo 50 mg/g e betametasona dipropionato 0,5 mg/g. I soggetti sono stati randomizzati e assegnati a tre differenti trattamenti: calcipotriolo e betametasona dipropionato gel in associazione precostituita (n=183), tacalcitolo unguento (n=184) e veicolo gel (n=91). Dopo otto settimane di trattamento, la remissione totale ("*clear disease*") o parziale ("*almost clear disease*"), in base alla valutazione con la scala IGA, è stata ottenuta nel 39,9% dei soggetti trattati con calcipotriolo e betametasona dipropionato gel, 17,9% di quelli trattati con tacalcitolo unguento e 5,5% di quelli trattati con veicolo gel (p < 0,001 per entrambi i confronti). La stessa superiorità del composto gel è stata osservata alla quarta settimana di trattamento. Anche la riduzione media del punteggio PASI è risultata significativamente maggiore nei pazienti assegnati al gruppo calcipotriolo e betametasona dipropionato gel (-57,0) rispetto al gruppo tacalcitolo (-41,9) e al veicolo gel (-17,9). La

risposta PASI 75 è stata raggiunta nel 32,2%, 23,4% e 5,5% dei soggetti trattati rispettivamente con calcipotriolo e betametasone dipropionato gel, tacalcitolo e veicolo gel ( $p=0,057$ ). Analogamente, una percentuale superiore di soggetti del gruppo calcipotriolo e betametasone dipropionato gel hanno raggiunto la risposta PASI 50 rispetto agli altri due gruppi. Non sono state riscontrate differenze nell'incidenza di eventi avversi.

Queille-Roussel et al<sup>29</sup> hanno arruolato 24 soggetti affetti da psoriasi per uno studio clinico in cieco per lo sperimentatore con randomizzazione intra-paziente. I pazienti sono stati esposti a sei differenti trattamenti:

- calcipotriolo unguento (50 µg/g);
- calcipotriolo crema (50 µg/g);
- associazione di calcipotriolo (50 µg/g) e betametasone dipropionato (0,5 mg/g) unguento;
- associazione di calcipotriolo (50 µg/g) e betametasone dipropionato (0,5 mg/g) gel;
- unguento sperimentale contenente calcipotriolo (25 µg/g) e idrocortisone (10 mg/g);
- unguento veicolo di controllo.

I soggetti sono stati trattati contemporaneamente con i sei prodotti topici randomizzati per differenti placche localizzate sul tronco, sulle braccia e sulle gambe. I prodotti sono stati applicati una volta al giorno per sei giorni alla settimana per un periodo di 21 giorni. La valutazione degli esiti è stata eseguita mediante la scale *Total Clinical Score* (TCS), che tiene conto contemporaneamente dell'eritema, della desquamazione e delle infiltrazioni. È stata osservata una riduzione del punteggio TCS con tutti i trattamenti (unguento contenente calcipotriolo e betametasone dipropionato: -6,19; gel contenente calcipotriolo e betametasone dipropionato: -5,73; calcipotriolo unguento: -4,48; calcipotriolo crema: -3,38; unguento sperimentale: -4,25; unguento veicolo: -2,27), ma i due trattamenti di associazione calcipotriolo e betametasone dipropionato gel e unguento hanno mostrato una maggiore efficacia. La differenza tra i due prodotti non è risultata significativa ( $p \geq 0,12$ ), mentre è risultata significativa nel confronto con gli altri topici in studio.

## Conclusioni

- I derivati della vitamina D e i corticosteroidi sono risultati i trattamenti topici più efficaci per la psoriasi a placche. Non si registrano differenze significative tra i due trattamenti, ma la loro associazione è superiore al trattamento singolo in termini di efficacia.
- La formulazione betametasone valerato cerotto ha mostrato un'efficacia maggiore rispetto al trattamento con betametasone valerato crema.
- L'impiego dei bendaggi occlusivi aumenta l'efficacia dei trattamenti topici.
- Le nuove formulazioni di clobetasolo bipropionato (spray, lozione, schiuma) hanno mostrato risultati simili o migliori rispetto alle formulazioni tradizionali (crema e unguento).

- Il trattamento con la nuova formulazione in gel contenente l'associazione preconstituita di calcipotriolo e betametasona dipropionato è risultata più efficace rispetto sia alla terapia topica con i gel contenenti i singoli principi attivi sia alla terapia con calcitriolo pomata. Inoltre, il gel contenente l'associazione preconstituita di calcipotriolo e betametasona dipropionato ha mostrato risultati simili in termini di efficacia rispetto alla formulazione unguento contenente gli stessi principi attivi.

## Discussione

- Il *panel* degli esperti ha osservato che la terapia topica è indicata come trattamento di prima scelta nella psoriasi lieve. Inoltre, il trattamento topico potrebbe essere preso in considerazione anche nei pazienti con psoriasi severa (moderata-grave) con coinvolgimento della superficie corporea <20%.
- Il *panel* ha concordato sull'utilità di distinguere tra associazione (applicazione topica di due principi attivi contenuti in due preparazioni farmaceutiche distinte) e associazione preconstituita (applicazione topica di due principi attivi contenuti nella stessa preparazione farmaceutica).
- Il *panel* ha osservato che nei pazienti con psoriasi severa (moderata-grave) il trattamento topico può essere associato al trattamento con farmaci sistemici al fine di potenziarne l'efficacia.
- Il *panel* ha precisato che in Italia è pratica clinica proporre il trattamento topico con l'associazione di un analogo della vitamina D e un corticosteroide anche per periodi di trattamento più lunghi (al massimo di 6 mesi).
- Durante la fase di revisione in aperto della linea guida è stato specificato che i trattamenti topici a base di emollienti o di corticosteroidi a bassa/media potenza rappresentano terapie di prima scelta nelle pazienti in gravidanza. L'impiego di corticosteroidi topici potenti/molto potenti è stato associato a ritardo dell'accrescimento fetale e a basso peso alla nascita. I trattamenti topici con analoghi della vitamina D e tazarotene a causa dei potenziali effetti teratogeni sono controindicati (analoghi della vitamina D: anomalie scheletriche, ossificazione incompleta delle ossa del pube e delle falangi degli arti anteriori dei feti; tazarotene: effetti teratogeni)<sup>30</sup>.
- Nel corso della revisione aperta sono pervenuti commenti concordanti sull'aderenza alla terapia. In particolare, è stato osservato che l'aderenza alla terapia è stata riconosciuta come un'importante problematica nella gestione di patologie croniche come la psoriasi. Le proprietà fisiche dei principi attivi, il veicolo in cui essi sono dissolti e la facilità di utilizzazione possono svolgere un ruolo significativo nell'aderenza al trattamento. Prescrivere un trattamento topico in linea con le preferenze del paziente potrebbe facilitarne la corretta utilizzazione e conseguentemente diminuire rischi e costi, massimizzando i benefici<sup>31,32</sup>.
- Nel corso della revisione aperta è stato osservato che l'aderenza ai trattamenti to-

pici potrebbe essere migliorata scegliendo formulazioni in gel<sup>31,32</sup>.

- Durante la fase di revisione aperta è stata segnalata una metanalisi<sup>33</sup>, non inclusa nell'intervallo temporale della ricerca bibliografica della presente linea guida, che ha confrontato l'efficacia e la tollerabilità di tutti i trattamenti topici impiegati nella psoriasi a placche (studi inclusi: 48). I risultati hanno evidenziato l'assenza di studi di confronto diretto tra trattamenti a base di associazioni precostituite di analoghi della vitamina D e corticosteroidi e terapia combinata con formulazioni contenenti i singoli principi attivi. Tutti gli interventi sono risultati significativamente più efficaci rispetto al placebo, tranne il catrame minerale (applicazione giornaliera) e i retinoidi. Gli steroidi molto potenti sono risultati il trattamento più efficace: corticosteroidi molto potenti applicati 2 volte al giorno (RR: 6,10; IC: 4,48-7,14); associazioni precostituite di un analogo della vitamina D e un corticosteroide applicate 1 volta al giorno (RR: 5,55; IC: 3,49-6,88); corticosteroidi molto potenti applicati 1 volta al giorno (RR: 5,31; IC: 1,44-7,38); trattamento di associazione con due formulazioni contenenti un analogo della vitamina D e un corticosteroide (RR: 5,12; IC: 2,87-6,78); corticosteroidi potenti applicati 2 volte al giorno (RR: 4,90; IC: 3,40-6,14); catrame minerale applicato 2 volte al giorno (RR: 4,23; IC: 1,90-6,49); analogo della vitamina D applicato 2 volte al giorno (RR: 4,26; IC: 3,06-5,42); corticosteroidi potenti applicati una volta al giorno (RR: 3,78; IC: 1,46-6,14); analogo della vitamina D applicato 1 volta al giorno (RR: 3,44; IC: 1,56-5,63); ditranolo applicato 1 volta al giorno (RR: 3,38; IC: 1,71-5,34); retinoidi applicati 1 volta al giorno (RR: 2,17; IC: 0,43-5,57); catrame minerale applicato 1 volta al giorno (RR: 0,98; IC: 0,12-4,18); placebo applicato 2 volte al giorno (RR: 0,78; IC: 0,21-2,29). Nel confronto degli *odds* delle risposte ai diversi trattamenti, per la maggior parte dei confronti non si raggiunge la significatività statistica (incluso il confronto tra associazioni precostituite e terapia combinata con formulazioni contenenti i singoli principi attivi). Le associazioni precostituite sono risultate più efficaci rispetto al trattamento giornaliero con un singolo principio attivo (analoghi della vitamina D, corticosteroidi potenti, retinoidi o catrame minerale). L'analisi dei dati di sicurezza ha mostrato un basso tasso di eventi avversi (inclusa l'atrofia cutanea) anche negli studi a lungo termine e di mantenimento fino a 52 settimane. Il rischio di atrofia cutanea non è risultato statisticamente significativo con l'uso di corticosteroidi rispetto agli altri trattamenti. Tuttavia, la maggior parte delle sospensioni del trattamento a causa di eventi avversi è risultata maggiore con l'applicazione 2 volte al giorno di corticosteroidi potenti rispetto alla monosomministrazione giornaliera degli stessi.

## Raccomandazioni

- ▶ La terapia topica è indicata nella psoriasi lieve.
- ▶ Per ottenere un rapido miglioramento delle placche psoriasiche è raccomandato

l'uso di corticosteroidi topici potenti/molto potenti o un'associazione di corticosteroidi potenti/molto potenti e calcipotriolo con cicli a breve termine (4-8 settimane). Tuttavia, in pazienti con risposta terapeutica sub-ottimale, il trattamento può essere ripetuto per periodi intermittenti.

- ▶ È sconsigliato l'uso regolare per periodi prolungati di corticosteroidi topici potenti/molto potenti a causa del rischio di eventi avversi a lungo termine.
- ▶ Nel trattamento topico di mantenimento a lungo termine è appropriato un analogo della vitamina D. Inizialmente è consigliato il calcipotriolo. Tuttavia, se questo dovesse causare irritazioni locali, è consigliato l'impiego di un analogo della vitamina D alternativo.
- ▶ Se un analogo della vitamina D risulta inefficace o non tollerato, può essere preso in considerazione l'uso di ditranolo con metodo terapeutico di breve contatto, soluzione in crema o lozione di catrame minerale, o tazarotene gel.

Non sono stati identificati studi sull'efficacia di preparazioni emollienti.

- √ Si può prendere in considerazione l'uso regolare di emollienti per ridurre la desquamazione e il fastidio associato ad altri sintomi, compreso il prurito.
- √ Per migliorare l'aderenza alla terapia, le applicazioni dei trattamenti topici dovrebbero essere ridotte ad un'unica somministrazione giornaliera.

## Bibliografia

---

1. Lebwohl M, Ortonne JP et al. Calcitriol ointment 3 g/g is safe and effective over 52 weeks for the treatment of mild to moderate plaque psoriasis. *Cutis* 2009;83:205-212.
2. Prignano F, Buggiani G, Lotti T. Clinical evaluation of topical tacalcitol efficacy in extending the remission period between nb-UVB phototherapy cycles in psoriatic patients. *Acta Biomedica* 2009;80:51-56.
3. Castela E, Archier E et al. Topical corticosteroids in plaque psoriasis: a systematic review of efficacy and treatment modalities. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012;26(Suppl. 3):36-46.
4. Feldman SR, Yentzer BA. Topical clobetasol propionate in the treatment of psoriasis. A review of newer formulations. *Am Journal Clin Dermatol* 2009;10(6):397-406.
5. Beutner K, Chakrabarty A et al. An intra-individual randomized safety and efficacy comparison of clobetasol propionate 0.05% spray and its vehicle in the treatment of plaque psoriasis. *J Drugs Dermatol* 2006;5:357-60.
6. Jarratt MT, Clark SD et al. Evaluation of the efficacy and safety of clobetasol propionate spray in the treatment of plaque-type psoriasis. *Cutis* 2006;78:348-54.
7. Lebwohl M, Sherer D et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of clobetasol propionate 0.05% foam in the treatment of nonscalp psoriasis. *Int J Dermatol* 2002;41:269-74.
8. Gottlieb AB, Ford RO, Spellman MC. The efficacy and tolerability of clobetasol propionate foam 0.05% in the treatment of mild to moderate plaque-type psoriasis of nonscalp regions. *J Cutan Med Surg* 2003;7:185-92.
9. Decroix J, Pres H et al. Clobetasol propionate lotion in the treatment of moderate to severe plaque-type psoriasis. *Cutis* 2004;74:201.
10. Lowe N, Feldman SR et al. Clobetasol propionate lotion, an efficient and safe alternative to clobetasol propionate emollient cream in subjects with moderate to severe plaque-type psoriasis. *J Dermatolog Treat* 2005;16:158-64.
11. Koo J, Blum RR, Lebwohl M. A randomized, multicenter study of calcipotriene ointment and clobetasol propionate foam in the sequential treatment of local-

- ized plaque-type psoriasis: short- and long-term outcomes. *J Am Acad Dermatol* 2006;55: 637-41.
12. Naldi L, Yawalkar N et al. Efficacy and safety of betamethasone valerate 0.1% plaster in mild-to-moderate chronic plaque psoriasis. *Am J Clin Dermatol* 2011;12(3):191-201.
13. Emer JJ, Frankel A et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the safety and efficacy of ammonium lactate lotion 12% and halobetasol propionate ointment 0.05% in the treatment and maintenance of psoriasis. *J Clin Aesthet Dermatol* 2011;(2):28-39.
14. Mason AR, Mason J et al. Topical treatments for chronic plaque psoriasis. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;3:CD005028.
15. Choonhakarn C, Busaracome P et al. A prospective, randomized clinical trial comparing topical aloe vera with 0.1% triamcinolone acetonide in mild to moderate plaque psoriasis. *J EADV* 2010;24:168-172.
16. Menter A, Abramovits W et al. Comparing clobetasol propionate 0.05% spray to calcipotriene 0.005% betamethasone dipropionate 0.064% ointment for the treatment of moderate to severe plaque psoriasis. *J Drugs Dermatol* 2009;8(1):52-7.
17. Tabolli S, Alessandrini L et al. A randomized controlled trial to evaluate short-term treatment with eosin vs. topical steroids in psoriasis. *Clin Exp Dermatol* 2008;34:304-8.
18. Tiplica GS, Salavastru CM. Mometasone furoate 0.1% and salicylic acid 5% vs. mometasone furoate 0.1% as sequential local therapy in psoriasis vulgaris. *J EADV* 2009;23:905-12.
19. Slutsky JB, Clark RA et al. An evidence-based review of the efficacy of coal tar preparations in the treatment of psoriasis and atopic dermatitis. *J Drugs Dermatol* 2010;9(10):1258-64.
20. Kanzler MH, Gorsulowsky DC. Efficacy of topical 5% liquor carbonis detergens vs. itsemollient base in the treatment of psoriasis. *Br J Dermatol* 1993;129:3.
21. Alora-Palli MB, Perkins AC et al. Efficacy and tolerability of a cosmetically acceptable coal tar solution in the treatment of moderate plaque psoriasis. *Am J Clin Dermatol* 2010; 11:275-83.
22. van de Kerkhof P, de Peuter R et al. Mixed treatment comparison of a two-compound formulation (TCF) product containing calcipotriol and betamethasone dipropionate with other topical treatments in psoriasis vulgaris. *Curr Med Res Opin* 2011;27(1):225-38.
23. Hendricks AG, Keijsers RR et al. Combination of classical time-honoured topicals in plaque psoriasis: a systematic review. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013;27(4):399-410.
24. Bailey E, FERENCE EH et al. Combination treatments for psoriasis. A systematic review and meta-analysis. *Arch Dermatol* 2012;148(4):511-22.
25. Devaux S, Castela A et al. Topical vitamin D analogues alone or in association with topical steroids for psoriasis: a systematic review. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012;26(suppl. 3):52-6.
26. Ortonne JP, Noerrelund KL et al. Comparison of two different dose combinations of calcipotriol/hydrocortisone ointment used once daily for the treatment of psoriasis vulgaris on the face and body. *Eur J Dermatol* 2010;20(5):585-9.
27. Fleming C, Ganslandt C et al. Calcipotriol plus betamethasone dipropionate gel compared with its active components in the same vehicle and the vehicle alone in the treatment of psoriasis vulgaris: a randomized, parallel group, double-blind, exploratory study. *Eur J Dermatol* 2010;20(4):465-71.
28. Langley R, Gupta A et al. Calcipotriol plus betamethasone dipropionate gel compared with tacalcitol ointment and the gel vehicle alone in patients in patients with psoriasis vulgaris. A randomized controlled clinical trial. *Dermatology* 2011;222:148-56.
29. Queille-Roussel C, Hoffmann V et al. Comparison of the antipsoriatic effect and tolerability of calcipotriol-containing product in the treatment of psoriasis vulgaris using a modified psoriasis plaque test. *Clin Drug Investig* 2012;32(9):613-9.
30. Bae YS, Van Voorhees AS et al. Review of treatment options for psoriasis in pregnant or lactating women: from the Medical Board of the National Psoriasis Foundation. *J Am Acad Dermatol* 2012;67(3):459-77.
31. Bewley A, Page B. Maximizing patient adherence for optimal outcomes in psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011;25(Suppl.4):9-14.
32. Devaux S, Castela A et al. Adherence to topical treatment in psoriasis: a systematic literature review. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012;26(Suppl.3):61-7.
33. Samarasekera EJ, Sawyer L et al. Topical therapies for the treatment of plaque psoriasis: systematic review and network meta-analyses. *Br J Dermatol* 2013;168: 954-67.

- **Quesito 2** • Nei pazienti con psoriasi, quali sono i rischi e i benefici (in termini di efficacia, sicurezza, accettabilità e compliance del paziente) associati alla fototerapia/fotochemioterapia?

Banche dati consultate	Cochrane, Medline, Embase
Tipologia di studi inclusi	Revisioni sistematiche, RCT, studi clinici non randomizzati, studi osservazionali
Pubblicazioni totali	518
Pubblicazioni inizialmente selezionate	41
Pubblicazioni incluse	19
Studi inclusi	19

Le evidenze reperite a sostegno della fototerapia non modificano le conclusioni della linea guida SIGN 121 e riguardano principalmente le terapie NB-UVB e psoraleni più UVA (PUVA). Non sono invece state identificate prove a sostegno della terapia con ultravioletti B a banda larga (BB-UVB), in quanto non più impiegata nella pratica clinica. Esistono prove sufficienti per poter formulare raccomandazioni sull'efficacia e sulla sicurezza della terapia PUVA, mentre per la terapia NB-UVB le raccomandazioni sono solo relative all'efficacia, poiché le prove disponibili sulla sicurezza non sono sufficienti. Per questo quesito sono stati inizialmente selezionati 15 studi, ai quali ne sono stati aggiunti quattro a seguito dell'aggiornamento della letteratura. Gli studi includono: 3 revisioni sistematiche, 6 RCT, 3 studi clinici non randomizzati e 7 studi osservazionali.

## Terapia PUVA

Sono stati inclusi 1 revisione sistematica, 1 RCT, 2 studi clinici controllati e 1 studio osservazionale.

## Sintesi delle prove

Nello studio clinico randomizzato controllato in doppio cieco di Sivanesan et al<sup>1</sup> 40 pazienti con psoriasi cronica a placche moderata-grave sono stati randomizzati e assegnati al gruppo trattato con UVA in associazione con 8-metossipsoralene (n=30), somministrato un'ora e mezza prima dell'irradiazione, o al gruppo trattato con UVA e placebo (n=10). Il trattamento è stato praticato per 12 settimane. In tutti e tre i tipi di analisi l'associazione di UVA e 8-metossipsoralene ha mostrato un'efficacia significativamente superiore al trattamento UVA più placebo (tabella 2). Non sono stati osservati eventi avversi gravi.

Gruppo	Analisi	PASI 75 (p <0,0001)	PASI 50 (p <0,0001)	Miglioramento generale punteggio PASI (%)
<b>UVA+8-metossipsoralene</b>	NRI	60%	70%	-
	ITT con LOCF	63%	77%	68
	PP	86%	100%	82,3
<b>UVA+placebo</b>	NRI	0%	10%	-
	ITT con LOCF	0%	10%	25
	PP	0%	14%	32,8

NRI: *non responder imputation*  
ITT: *intention to-treat*  
LOCF: *last observation carried forward*  
PP: *per protocol*  
PASI: *Psoriasis Area Severity Index*

**Tabella 2.** Proporzioni di pazienti che hanno ottenuto la risposta PASI 75 e 50 e miglioramento (%) del punteggio PASI dopo 12 settimane di trattamento<sup>1</sup>

Lo studio clinico di Amirnia et al<sup>2</sup> è stato condotto per confrontare steroidi topici con la terapia PUVA nel trattamento della psoriasi, in termini di efficacia e di costi. Gli 88 soggetti reclutati con psoriasi a placche moderata sono stati assegnati al gruppo trattato con steroidi topici ed emolliente (n=44) o a quello trattato con terapia PUVA (n=44). La durata massima dei trattamenti è stata di 4 mesi o fino alla *clearance* (definita come riduzione di almeno il 90% delle lesioni al *baseline*). Successivamente i pazienti sono stati sottoposti a un protocollo di mantenimento per 3 mesi, a meno che non si verificassero episodi di recidiva (definita come comparsa di almeno il 50% delle lesioni al *baseline*). Nel gruppo trattato con terapia PUVA è stato riscontrato un numero di casi di remissione totale significativamente più alto rispetto al gruppo trattato con steroidi topici e un numero inferiore di recidive, ma i costi indiretti sono risultati maggiori. I costi diretti e i costi totali non hanno tuttavia avuto differenze significative nei due gruppi.

Radakovic et al<sup>3</sup> hanno condotto uno studio non randomizzato per verificare l'efficacia della PUVA-terapia, quale terapia di mantenimento, in 34 soggetti affetti da psoriasi a placche generalizzata. I pazienti sono stati sottoposti a trattamento PUVA 40 volte alla settimana fino a remissione completa o quasi completa. Nella fase successiva di mantenimento solo un emisoma è stato esposto al trattamento 2 volte alla settimana per 4 settimane e successivamente 1 volta alla settimana per altre 4 settimane. Gli autori hanno concluso che la terapia di mantenimento è risultata inefficace, in quanto non sono state riscontrate differenze significative nell'incidenza di recidive tra l'emisoma trattato e quello non trattato. Solo in tre pazienti la comparsa della recidiva nel lato non trattato si è verificata con un ritardo di 1,5-2 mesi rispetto al lato trattato.

Nel PUVA Follow-up Study, uno studio di coorte prospettico a lungo termine, Stern et al<sup>4</sup> hanno valutato la sicurezza della terapia PUVA e, in particolare, hanno studiato l'associazione tra esposizione a trattamenti PUVA e lo sviluppo di carcinomi squamocellulari (*squamous cell carcinoma*, SCC) e basocellulari (*basal cell carcinoma*, BCC) in 1.380 pazienti affetti da psoriasi grave, arruolati tra il 1975 e il 1976, che erano stati precedentemente trattati con terapia PUVA. Lo studio, terminato nel 2005, ha avuto una durata massima di follow-up di 30 anni, mentre la durata media è stata di 27 e 25 anni rispettivamente per i pazienti che hanno sviluppato o meno NMSC. Dall'arruolamento al 2005 in 351 soggetti (25%) è stato rilevato un totale di 2.973 SCC, mentre 330 pazienti (24%) hanno sviluppato 1.729 BCC. In 483 pazienti (35%) è stato accertato almeno un SCC o BCC. Complessivamente l'incidenza di SCC è stata di 30 volte superiore a quella attesa nella popolazione statunitense di razza bianca, mentre l'incidenza di BCC ha superato di 5 volte quella attesa nella popolazione generale, con un rapporto di 1,7:1. È stato inoltre osservato che il rischio di sviluppare uno o più SCC in un anno è fortemente associato al numero di trattamenti PUVA. In particolare, è emerso, per mezzo di un'analisi multivariata, che i pazienti sottoposti a 351-450 trattamenti hanno un rischio di 6 volte superiore a soggetti con meno di 50 trattamenti (*incidence rate ratio*, IRR: 6,01; IC 95%: 4,41-8,20). Quando le esposizioni sono state superiori a 450 il rischio è risultato 10 volte superiore a quello dei pazienti sottoposti a meno di 50 trattamenti PUVA. È stato invece osservato che l'aumento del rischio di sviluppare BCC in soggetti trattati con terapia PUVA è molto più basso: con meno di 450 trattamenti il rischio è di 3-4 volte superiore a quello della popolazione generale (IRR: 3,09; IC 95%: 2,36-4,06). L'esposizione ad altre terapie, come UVB, radiazioni ionizzanti e metotrexato è risultata associata a un modesto e non significativo aumento del rischio.

### Fototerapia NB-UVB

Sono stati inclusi 3 RCT, 2 studi clinici controllati, 5 studi osservazionali, di cui 3 senza gruppo di controllo.

### Sintesi delle prove

Due RCT<sup>5,6</sup> hanno valutato l'efficacia di dosi differenti di fototerapia per il trattamento della psoriasi.

Nell'RCT in doppio cieco di Dawe et al<sup>5</sup> 210 pazienti affetti da psoriasi cronica sono stati sottoposti a sedute di fototerapia (NB-UVB), dopo essere stati randomizzati e allocati in tre gruppi di 70 soggetti ciascuno con differenti dosi iniziali: un gruppo ha iniziato con una dose pari al 70% della *minimal erythematol dose* (MED), un altro con il 50% della MED e il terzo con una dose di 140 mJ/cm<sup>2</sup>. Le dosi sono state progressivamente ridotte, prima del 20% e successivamente del 10%. Gli indicatori di esito primari per la valutazione dell'efficacia dei tre differenti piani terapeutici sono stati il nu-

Gruppo	Numero di sedute necessarie per ottenere la <i>clearance</i>	Pazienti che hanno raggiunto la <i>clearance</i> e/o l'attività minima residua (p=0,73)	Pazienti con riduzione del PASI di almeno il 75% (p=0,82)	Pazienti con riduzione del PASI di almeno il 90% (p=0,80)
70% della MED	31	67%	60%	37%
50% della MED	29	76%	53%	31%
140 mJ/cm <sup>2</sup>	32	61%	63%	41%

MED: *minimal erythematol dose*  
 PASI: *Psoriasis Area Severity Index*  
 HR: *hazard ratio*  
 IC: intervallo di confidenza

**Tabella 3** Numero di sedute necessarie per ottenere la *clearance*, percentuale di pazienti che hanno raggiunto la *clearance* e/o l'attività minima residua e percentuale di pazienti che hanno ottenuto la risposta PASI 75 o 90<sup>5</sup>

	HR	IC 95%	p
Dosi iniziali 70% della MED vs dosi iniziali 140 mJ/cm <sup>2</sup>	0,96	0,67-1,38	0,83
Dosi iniziali 70% della MED vs 50% della MED	1,0	0,83-1,23	0,94

MED: *minimal erythematol dose*

**Tabella 4** *Hazard ratio* tra i pazienti che hanno iniziato con una dose pari al 70% della MED e quelli trattati con una dose di 140 mJ/cm<sup>2</sup> o con una dose iniziale pari al 50% della MED<sup>5</sup>

mero di sedute necessarie per ottenere la *clearance* e/o l'attività minima residua (*minimal residual activity*, MRA) su gomiti, ginocchia e regione sacrale e il calcolo dell'*hazard ratio* (HR) per verificare quale tra i due trattamenti avesse maggiore probabilità di *clearance*. Con entrambi gli indicatori non sono state riscontrate differenze significative tra i tre gruppi (tabelle 3 e 4). Episodi di eritema fastidioso si sono verificati nel 24% dei soggetti del gruppo 70% della MED, nel 39% del gruppo 50% della MED e nel 24% del gruppo 140 mJ/cm<sup>2</sup> (p= 0,29). Non sono state osservate differenze significative nei cambiamenti della qualità della vita, misurati con scala *Psoriasis Disability Index* (PDI).

Nell'RCT condotto da Kleinpenning et al<sup>6</sup> 109 pazienti affetti da psoriasi a placche sono stati randomizzati in due gruppi: un gruppo (n=55) è stato trattato con fototerapia UVB ad alta dose (70% della MED) e l'altro (n=54) con bassa dose (35% della MED). Le dosi iniziali potevano essere incrementate o momentaneamente sospese in base al grado di eritema riscontrato nelle 48 ore successive all'ultimo trattamento. La terapia era sospesa al momento della constatazione della *clearance* o dopo 4 settimane. I partecipanti venivano seguiti successivamente per altri 3 mesi dall'interruzione del trattamento. In totale 77 pazienti hanno raggiunto la *clearance* senza differenze significative tra i due gruppi: 41 (75%) nel gruppo trattato con alta dose di UVB e 36 (67%) in

quello trattato con bassa dose. Analogamente non sono state osservate differenze significative né riguardo alla dose cumulativa (alto dosaggio: 42,5 J/cm<sup>2</sup>; basso dosaggio: 36,7 J/cm<sup>2</sup>; p= 0,38) né al PASI (alto dosaggio: 2,9; basso dosaggio: 2,8; p= 0,30). Il gruppo trattato con alto dosaggio di UVB ha richiesto un numero significativamente minore di irradiazioni (p <0,05). Nel gruppo con regime ad alto dosaggio sono stati necessari 4,9 aggiustamenti di protocollo a causa di eritema, mentre quello a basso dosaggio ne ha richiesti 3,4 (p <0,01). Il numero di sedute è risultato significativamente superiore nel gruppo irradiato con UVB a basso dosaggio (24,1) rispetto a quello trattato con UVB ad alto dosaggio (20,6; p <0,02). Si sono verificati 3 casi di recidiva in ciascun gruppo. Otto soggetti trattati con regime ad alto dosaggio e 9 di quelli a basso dosaggio, dopo 30 o più trattamenti, non hanno ottenuto il 90% di riduzione del PASI (fallimento del trattamento). Dopo 3 mesi di osservazione successiva alla sospensione dei trattamenti è stata riscontrata una riduzione del PASI di 5,93 nel gruppo irradiato con alta dose e di 4,14 in quello irradiato con bassa dose (p <0,05).

Koek et al<sup>7</sup> hanno condotto uno studio pragmatico di non inferiorità randomizzato controllato in cui si confrontano l'efficacia e la sicurezza della fototerapia UVB somministrata a casa o in ambulatorio in 196 pazienti con psoriasi. Gli autori hanno concluso che entrambe le modalità di trattamento risultano efficaci e sicure nella cura della psoriasi.

Ryan et al<sup>8</sup> hanno esaminato, in uno studio clinico controllato, le variazioni dei livelli sierici di idrossivitamina D (25-OH-Vit D) nei pazienti con psoriasi a placche esposti a fototerapia NB-UVB. Sono stati arruolati 60 pazienti, di cui solo 30 sono stati trattati con fototerapia NB-UVB 3 volte alla settimana fino a remissione. Alla prima esposizione è stata utilizzata una dose pari al 70% della MED, poi incrementata del 20% fino a un massimo di 3.833 mJ/cm<sup>2</sup>. Nel gruppo di controllo 11 pazienti sono stati sottoposti a trattamenti topici (non analoghi della vitamina D), 2 non hanno ricevuto alcun trattamento e i restanti 16 sono stati trattati con farmaci sistemici: 11 con gli esteri dell'acido fumarico (FAES), 2 con metotressato, 1 con un'associazione di FAES e metotressato, 1 con FAES e acitretina e un altro con FAES e ciclosporina. Nessuno di questi farmaci sistemici ha alterato i livelli sierici di 25(OH)-Vit D. A fine trattamento sia il PASI sia il DLQI hanno avuto una riduzione significativa nei soggetti esposti a fototerapia, mentre nel gruppo di controllo non sono state osservate variazioni. I livelli sierici di 25(OH)-Vit D sono aumentati significativamente nel gruppo trattato (p <0,001), da una mediana di 23 ng/mL (9-46) del valore basale a 51 ng/mL (32-112) al termine del trattamento; nessun cambiamento è stato invece notato nel gruppo di controllo. La variazione sierica è correlata con il numero di esposizioni a NB-UVB (r: 0,61; p <0,001) e alla dose cumulativa (r: 0,47; p=0,01). Non è stata evidenziata invece una correlazione tra l'incremento dei livelli di vitamina D e la risposta al trattamento. Alla fine dello studio tutti i pazienti nel gruppo dei trattati avevano un livello di vitamina D sufficiente, ma il 75% di quelli del gruppo di controllo era in deficit di vitamina D.

Nello studio clinico controllato di Jain et al<sup>9</sup> è stata esaminata una coorte di 30 soggetti affetti da psoriasi a placche con interessamento inferiore al 50% della superficie corporea. In ciascun paziente sono state selezionate due placche della stessa misura e con le stesse caratteristiche, situate una nell'emisoma destro, l'altra in quello sinistro di ciascun paziente. Le placche sono state trattate con fototerapia NB-UVB due volte alla settimana per tre mesi o fino alla riduzione del 95% del punteggio al *baseline*; la dose iniziale (280 mJ/cm<sup>2</sup>) è stata aumentata del 20% nelle sedute successive, se non si erano verificati eritemi dopo le esposizioni precedenti. Quindici minuti prima del trattamento solo sulla placca del lato destro era stato applicato 8-metossipsoralene topico. Quando una delle due placche raggiungeva il 95% di riduzione veniva coperta e si continuava a somministrare il trattamento solo sull'altra placca. Un limite di questo studio è stato quello di misurare l'efficacia del trattamento con una scala non universale. La differenza nella riduzione delle 2 placche target è risultata significativa solo all'ottava settimana ( $p=0,034$ ), ma non a fine trattamento ( $p=0,315$ ). Il numero di sedute e la quantità cumulativa della dose necessaria per la riduzione dello score iniziale del 95% sono risultati leggermente inferiori per le placche trattate con NB-UVB e 8-metossipsoralene topico, con differenze non significative. È stato osservato un maggior numero di eventi avversi nelle zone con trattamento combinato, anche se questi sono risultati di minore entità. Gli autori tuttavia hanno concluso che questi eventi dovrebbero essere analizzati in studi prospettici a lungo termine su campioni di grandi dimensioni.

Tra gli studi osservazionali inclusi, 3 studi di coorte<sup>10-12</sup> senza gruppo di controllo hanno valutato l'efficacia e la sicurezza della fototerapia NB-UVB.

Nello studio di Al Robae<sup>10</sup>, 63 pazienti con psoriasi a placche sono stati trattati con fototerapia NB-UVB 3 volte alla settimana per 24 settimane. A fine trattamento 41 pazienti (78,8%) hanno raggiunto il 90% di riduzione del PASI, che ha subito una diminuzione statisticamente significativa dal baseline (94,61%;  $p < 0,001$ ). La riduzione è stata maggiore nelle donne rispetto agli uomini. Gli eventi avversi osservati sono stati di lieve entità e non hanno interferito con la prosecuzione del trattamento.

Nello studio di Lotti et al<sup>11</sup> sono stati osservati 60 pazienti affetti da psoriasi a placche che in precedenza erano stati sottoposti a trattamenti topici risultati, tuttavia, inefficaci o inadeguati. I soggetti sono stati trattati con microfototerapia NB-UVB 311 nm 1 volta alla settimana per 12 settimane. Hanno interrotto prima la terapia 17 pazienti, 5 per motivi personali e 12 perché avevano raggiunto precocemente un miglioramento clinico soddisfacente. A fine trattamento la diminuzione media del PASI è stata dell'88% e il PGA è stato valutato minimo/assente. Non sono stati osservati eventi avversi.

Lo studio di coorte prospettico di Nisticò et al<sup>12</sup> è stato condotto su 279 soggetti affetti da differenti patologie dermatologiche, di cui 152 con psoriasi a placche localizzata e stabile, per verificare l'efficacia di una luce monocromatica a eccimeri (*meditec excimer laser*, MEL) con una densità di potenza di 48 mW/cm<sup>2</sup> e con un'area di irradiazione massima di 512 cm<sup>2</sup>. La luce è stata utilizzata a 15 cm di distanza dalla

pelle e sono state irradiate solo le aree interessate. Su 152 pazienti, 149 hanno completato il trattamento, 57 hanno avuto un follow-up di un anno, 92 di 6 mesi. Dopo quattro mesi di trattamento, 85 pazienti (57%) hanno mostrato una remissione completa (riduzione del PASI del 75-100%), 40 (27%) una remissione parziale (riduzione del PASI del 50-75%) e 24 (16%) un leggero miglioramento (riduzione del PASI del 25-20%). I soggetti che hanno raggiunto la remissione completa sono stati sottoposti a sedute di mantenimento di  $2 \text{ J/cm}^2$  ogni 14 giorni per 120 giorni. I più comuni eventi avversi comprendevano eritema lieve (almeno 50% dei pazienti) dopo la prima e la seconda applicazione, lieve sensazione di prurito, iperpigmentazione transitoria (raramente permanente) nelle aree trattate, risolta spontaneamente due settimane dopo il trattamento. Tre pazienti con psoriasi hanno mostrato vesciche ed edema, risolti dopo applicazione topica di idrocortisone 1% unguento per tre giorni.

Anche lo studio di coorte prospettico di Akaraphanth et al<sup>13</sup> è stato condotto per valutare l'efficacia e la sicurezza di un particolare dispositivo per fototerapia NB-UVB (Cabina Spectra 311 con lampada fluorescente 24 TL-01/100-W). In questo caso, però, l'obiettivo principale degli autori è stato quello di esaminare il dosaggio delle somministrazioni: 50 pazienti con psoriasi a placche, precedentemente trattati con farmaci topici senza risultati, sono stati sottoposti a irraggiamento 3 volte alla settimana con una dose iniziale del 35% della MED, incrementata del 20% o ridotta del 10% a ogni visita in base agli eritemi riscontrati. I trattamenti venivano continuati fino a un miglioramento del PASI 75 rispetto al valore iniziale o fino a un miglioramento massimo, con un follow-up di 30 settimane. La riduzione del PASI medio alla dodicesima settimana è stato del 38% ( $p < 0,001$ ) e alla trentesima del 68,99% ( $p < 0,001$ ). Il DLQI ha avuto un miglioramento del 51,43% ( $p < 0,001$ ) alla dodicesima settimana e del 79,67% ( $p < 0,001$ ) alla trentesima. Alla 12<sup>a</sup> settimana hanno ottenuto la risposta PASI 75 e 50 rispettivamente 2 (4%) e 18 (36%) pazienti. Alla 30<sup>a</sup> hanno ottenuto la risposta PASI 75 e 50 rispettivamente 21 (42%) e 18 (36%) pazienti. Tra gli eventi avversi sono stati riscontrati 4 casi (8%) di eritema di 2° grado e 4 casi (8%) di eritema doloroso di 3° grado.

Nello studio di coorte prospettico senza gruppo di controllo<sup>14</sup> è stata studiata l'associazione dell'esposizione alla fototerapia con la riduzione dei livelli di folati nel sangue. Livelli bassi di folati predispongono a difetti del tubo neurale in gravidanza e possono aumentare il rischio di carcinoma coloretale e influenzare i livelli sierici di omocisteina che, si ritiene, possano essere un fattore di rischio di malattie cardiovascolari. Sono stati inclusi nello studio 60 soggetti affetti da psoriasi trattati con fototerapia NB-UVB 3 volte alla settimana. Solo 35 hanno completato lo studio: 20 hanno interrotto il trattamento prima delle 18 sedute minime previste o non si sono sottoposti al secondo prelievo ematico, 5 sono stati esclusi perché al prelievo iniziale presentavano livelli sierici ridotti di folati e di folati eritrocitari. I livelli sierici di folati erano 6,34 ng/ml al basale (deviazione standard, SD: 3,60) e 6,35 ng/ml (SD: 3,26) a fine trattamento. I livelli di folati eritrocitari erano 410 ng/ml (SD: 175,36) al basale e 423 ng/ml (SD: 170) a fine

trattamento. La principale differenza dei livelli sierici di folati prima e dopo la terapia era 0,006 ng/ml (IC 95%: 0,81-0,82;  $p=0,99$ ) e dei livelli di folati eritrocitari era 13,2 ng/ml (IC 95%: 32,9-59,3;  $p=0,57$ ).

## Terapia PUVA - Fototerapia NB-UVB

Sono stati inclusi 2 revisioni sistematiche e 1 RCT.

### Sintesi delle prove

In una recente revisione sistematica Archier et al<sup>15</sup> hanno confrontato l'efficacia della PUVA-terapia con la fototerapia NB-UVB nel trattamento della psoriasi a placche, in previsione di formulare raccomandazioni per l'utilizzo della fototerapia nella pratica clinica. Sono state interrogate tre banche dati (Medline, Embase e Cochrane), selezionati titoli e abstract e infine sono stati inclusi 29 RCT. Solo 3 di questi confrontano PUVA con NB-UVB, 18 sono relativi a NB-UVB e 8 a PUVA. Negli studi inclusi le modalità di valutazione dell'efficacia del trattamento sono risultate eterogenee. Le misure di esito primarie più frequenti sono state la remissione totale della malattia, a volte definita in base al PGA con punteggio 0, l'attività minima residuale (compromissione di meno dell'1% della superficie corporea), la riduzione del PASI iniziale del 90% o del 75%. Gli *endpoint* secondari comprendevano il numero di sedute e la dose cumulativa di UV necessari per ottenere la remissione. Dagli studi esaminati la PUVA-terapia risulta complessivamente più efficace della fototerapia NB-UVB, in termini di tasso di risposta e di durata della *clearance*. Il tasso di risposta al PASI 75 è risultato dell'80% con il trattamento PUVA e del 70% con NB-UVB.

Anche la metanalisi dei 3 studi comparativi ha mostrato una superiore probabilità di remissione a sei mesi della terapia PUVA rispetto a quella con NB-UVB (OR: 2,73; IC 95%: 1,19-6,27;  $p=0,02$ ). Con il trattamento PUVA è stato necessario un numero inferiore di sedute rispetto al trattamento NB-UVB (approssimativamente 17 *vs* 25). La scelta della dose iniziale in base al tipo di pelle, la MED, la dose fotossica minima, l'incremento delle dosi e la frequenza delle somministrazioni non sembrano essere fattori predittivi di efficacia di nessuno dei due trattamenti. Gli autori hanno concluso che entrambe le terapie sono efficaci e che in considerazione del rischio di cancro cutaneo a lungo termine della PUVA-terapia e della maggiore agevolezza di somministrazione del trattamento NB-UVB, i dermatologi preferiscono quest'ultima terapia per la cura della psoriasi a placche.

Gli stessi autori<sup>16</sup> hanno elaborato una revisione sistematica per valutare il rischio di cancro cutaneo associato a trattamenti PUVA e NB-UVB e stimare sia il rischio in relazione alla dose sia il numero massimo di trattamenti consentiti in sicurezza nell'arco della vita. La revisione ha incluso 49 studi osservazionali, di cui solo 4 sulla terapia NB-UVB e 45 su quella PUVA. La maggior parte di questi ultimi (41) ha valutato il rischio di NMSC e comprende 12 studi prospettici (8 statunitensi e 4 europei) e 29 stu-

di retrospettivi (7 statunitensi e 22 europei). Tutti gli studi statunitensi prospettici hanno messo in evidenza un aumento di rischio di NMSC in seguito a esposizione PUVA, e in particolare un rischio di sviluppare SCC anche a bassi dosaggi; il rischio aumenta in base al numero di trattamenti e persiste anche dopo la loro interruzione. È stato osservato lo sviluppo di tumori anche in zone non esposte (tumori del pene). Il rischio di BCC è aumentato nei pazienti sottoposti a più di 100 trattamenti. I 4 studi prospettici europei e la maggior parte di quelli retrospettivi europei e statunitensi anteriori al 1990 non hanno mostrato un'associazione tra PUVA-terapia e sviluppo di cancro della pelle. Negli studi più recenti, invece, si osserva un'associazione tra esposizione a PUVA-terapia e sviluppo di NMSC. Tra questi, 3 grandi studi retrospettivi europei a lungo termine hanno utilizzato i dati dei registri nazionali di cancro e hanno confrontato l'incidenza di NMSC tra soggetti esposti e non esposti a PUVA: il rischio di NMSC è risultato inferiore negli studi europei rispetto a quelli statunitensi. Su 6 studi che hanno valutato il rischio di melanoma, solo 2 studi prospettici pubblicati negli Stati Uniti hanno mostrato un'incidenza doppia di melanoma, sia invasivo sia *in situ*, tra soggetti esposti ad almeno 20 trattamenti PUVA, rispetto a quelli esposti a dosaggi inferiori. Per questa revisione sono stati selezionati 4 studi retrospettivi sulla valutazione del rischio di carcinoma cutaneo in soggetti esposti a NB-UVB che non evidenziano alcun aumento di rischio. Poiché questi studi presentano alcune limitazioni in termini di numerosità campionaria, durata del follow-up e classificazione dell'esposizione, gli autori hanno concluso che sono necessari nuovi grandi studi prospettici per la valutazione a lungo termine della sicurezza della terapia NB-UVB.

Chauhan et al<sup>17</sup> hanno confrontato la fototerapia NB-UVB con la PUVA-terapia in un RCT condotto su 51 pazienti affetti da psoriasi a placche. I partecipanti sono stati randomizzati e allocati in due gruppi (NB-UVB n=26; PUVA n=25); in entrambi la fototerapia è stata praticata 3 volte alla settimana e non è stata utilizzata la stima della MED per la scelta della dose iniziale, che è stata gradualmente aumentata in considerazione della comparsa di eritemi o di altri sintomi. Il trattamento è stato protratto per 4 mesi o fino a una riduzione maggiore del 75% del PASI. Dopo il termine del trattamento attivo i pazienti sono stati seguiti almeno una volta al mese per sei mesi per valutare l'eventuale insorgenza di recidiva. Anche se è stata riscontrata una differenza significativa nella riduzione del PASI 75 in favore del gruppo trattato con PUVA-terapia alla sesta ( $p=0,04$ ) e alla decima settimana ( $p=0,02$ ), al termine del trattamento le differenze tra i due gruppi non sono risultate significative. Hanno raggiunto un marcato miglioramento (riduzione dello score PASI >75%) 17 pazienti (80,9%) nel gruppo trattato con NB-UVB e 18 (81,89%) in quello assegnato al trattamento PUVA ( $p >0,05$ ). Il tempo medio impiegato per raggiungere il miglioramento è stato di 9,9 settimane in entrambi i gruppi e sono stati necessari 29,6 trattamenti nel gruppo NB-UVB e 29,8 nell'altro ( $p >0,05$ ). Al termine dei 6 mesi di follow-up successivo al trattamento, su 29 soggetti disponibili per l'analisi hanno

ottenuto la remissione 4 pazienti trattati con NB-UVB e 6 trattati con PUVA. Sono stati osservati due eventi avversi di lieve entità (prurito, eruzione polimorfa solare) e la frequenza degli episodi è risultata simile nei due gruppi. Solo alcuni soggetti (27,3%) del gruppo trattato con PUVA hanno riferito nausea.

## Fotobalneoterapia

È stato incluso 1 RCT.

### Sintesi delle prove

Salem et al<sup>18</sup> hanno condotto un RCT in Egitto per confrontare la fotobalneoterapia con la fototerapia in pazienti affetti da psoriasi. Dopo la randomizzazione, 18 soggetti sono stati trattati con fotobalneoterapia (immersione in acqua a 37° C con 8-metossipsoralene e successiva esposizione a UVA) e 16 con fototerapia NB-UVB. Entrambi i trattamenti sono stati eseguiti tre volte alla settimana fino alla remissione o a un massimo di 24 sedute e le dosi sono state incrementate in base alla presenza di eritemi. La fotobalneoterapia ha mostrato un maggiore efficacia rispetto al trattamento NB-UVB, sia per il numero di pazienti che hanno raggiunto la *clearance* (11/18, 61,1% vs 2/16, 12,5%;  $p < 0,005$ ), sia per la riduzione del PASI (85,44 vs 55,72;  $p < 0,005$ ). Eventi avversi lievi si sono verificati nel 49,5% dei soggetti trattati con fotobalneoterapia e nel 32,5% di quelli trattati con NB-UVB. La variazione media dei linfociti T CD4+ periferici, che svolgono un ruolo importante nello sviluppo delle lesioni psoriasiche, è stata del 5,18% nel gruppo fotobalneoterapia contro il 2,74% nel gruppo NB-UVB ( $p < 0,003$ ).

## Associazioni di terapie

È stata inclusa 1 revisione sistematica.

### Sintesi delle prove

È stata inclusa una revisione sistematica<sup>19</sup> nella quale sono state confrontate le terapie di associazione rispetto alle monoterapie. Sono stati selezionati 100 RCT che rientravano nei criteri di inclusione della revisione. I dati di 50 studi sulla remissione sono stati aggregati per stimare l'efficacia dell'associazione di trattamenti diversi; 10 studi hanno consentito di eseguire una metanalisi basata sull'analisi dei dati relativi alle variazioni dei punteggi di gravità della malattia. In diverse terapie associative esaminate erano stati compresi trattamenti PUVA o NB-UVB.

La metanalisi condotta su 5 studi concernenti l'efficacia dell'associazione di derivati della vitamina D con fototerapia UVB rispetto alla monoterapia con UVB non ha evidenziato un incremento della probabilità di remissione statisticamente significativo (11%; IC 95% da -2% a -24%). Anche la riduzione del punteggio di gravità non è stata significativa (-0,92; IC 95% da -3,86 a -2,02).

Dall'analisi dei 2 studi che hanno confrontato la terapia associativa alla monoterapia

con derivati della vitamina D è emerso un aumento della probabilità di remissione del 34% in favore della terapia combinata (IC 95%: 22%-47%).

L'associazione di derivati della vitamina A (etretinato, acitretina e betacarotene) con PUVA terapia ha mostrato un incremento del 22% (IC 95%: 7%-38%) della probabilità di remissione rispetto alla monoterapia PUVA (7 studi) e del 47% (IC 95%: 25%-69%) rispetto alla monoterapia con derivati della vitamina A (2 studi).

L'analisi di 3 studi, nei quali era stata valutata l'efficacia dell'associazione di derivati della vitamina A (etretinato, acitretina e tazarotene per uso topico) con PUVA-terapia rispetto alla monoterapia con PUVA, ha evidenziato un incremento della probabilità di remissione del 21% (IC 95%: 5%-36%). Tuttavia, questa stima è risultata instabile, poiché la significatività statistica è venuta meno in seguito alla rimozione di uno dei 3 studi.

La balneoterapia in associazione alla fototerapia UVB non ha mostrato un incremento significativo della probabilità di remissione (5 studi), né una riduzione significativa del punteggio di gravità (1 studio), anche se è opportuno sottolineare la presenza di importanti differenze tra gli studi (durata, tipo di randomizzazione, stato di cecità, impiego dell'analisi ITT).

Anche le associazioni fototerapia UVB-psoraleni *vs* monoterapia UVB (due RCT) e fototerapia UVB-catrame topico *vs* fototerapia UVB (2 studi) non hanno mostrato un aumento significativo della probabilità di remissione.

Infine, dall'analisi dei dati relativi a 2 RCT, nei quali erano state confrontate terapie corticosteroidi in associazione alla fototerapia UVB *vs* monoterapia UVB, non è emerso un aumento significativo della probabilità di remissione nei confronti della terapia associativa. Le altre associazioni valutate nella revisione, relative a trattamenti topici, sono affrontate nel quesito 1 (pagg. 31-32).

## Conclusioni

- Negli studi esaminati la fototerapia ha mostrato di essere un trattamento efficace per la cura della psoriasi, indipendentemente dall'apparecchiatura e dalla metodica utilizzate.
- La PUVA-terapia ha mostrato maggiore efficacia nei confronti della fototerapia NB-UVB; tuttavia, essa rappresenta un fattore di rischio per lo sviluppo di NMSC, mentre al momento gli studi inclusi non hanno evidenziato questo rischio nei pazienti trattati con NB-UVB. Studi a lungo termine su campioni numerosi di pazienti potrebbero fornire risultati più sicuri.
- Solo in due studi osservazionali è stato reso noto che i soggetti arruolati erano stati precedentemente trattati con terapie topiche, le quali, tuttavia, non erano risultate efficaci. Gli altri autori si sono limitati a precisare che prima della fototerapia i pazienti dovevano sospendere tutti i trattamenti topici o sistemici.

## Discussione

- Durante la discussione i membri del *panel* degli esperti hanno convenuto che la fototerapia può risultare spesso molto dispendiosa per i pazienti in termini di ore di lavoro perdute e di costi legati agli spostamenti. Inoltre, i centri fototerapici non sono omogeneamente distribuiti sul territorio e la loro accessibilità può essere condizionata dalla disponibilità di orari e personale dedicato. Infine, l'8-metossipsoralene non è più commercializzato in Italia e pertanto non è sempre facilmente reperibile. È indispensabile che tali aspetti siano attentamente considerati e discussi preliminarmente con il paziente prima di intraprendere un trattamento fototerapico.
- Il *panel* ritiene che, laddove le condizioni logistiche lo consentano, la fototerapia dovrebbe essere considerata terapia di prima scelta nei seguenti casi: pazienti che non rispondono alla terapia topica, pazienti con controindicazione o eventi avversi al trattamento con farmaci topici, pazienti con psoriasi di grado severo (moderato-grave) in alternativa alla terapia sistemica.
- Il *panel* ha ritenuto opportuno esplicitare che la fototerapia sia considerata terapia di seconda scelta nei pazienti con psoriasi di grado lieve.
- I componenti del *panel* hanno preso atto dei dati della letteratura a sostegno dell'efficacia e della sicurezza della fototerapia a domicilio, ma hanno espresso opinioni discordanti sull'opportunità di raccomandarla, in quanto sono emerse forti perplessità circa la possibilità che essa possa essere attualmente praticata in Italia assicurando ai pazienti adeguati standard di controllo medico e tecnico-sanitario. Al termine della discussione, l'opinione prevalente è che non esistano al momento i presupposti per raccomandare questa modalità di fototerapia in Italia.
- Il *panel* ha discusso sull'opportunità di mantenere o modificare la raccomandazione sull'efficacia della fototerapia BB-UVB. È stato deciso di eliminare tale raccomandazione poiché la fototerapia BB-UVB non è più utilizzata in Italia e non sono disponibili evidenze recenti su questa modalità terapeutica.
- Il *panel* ha deciso di estendere la raccomandazione sulla sicurezza della fototerapia anche ai pazienti che in precedenza sono stati trattati con BB-UVB.
- Durante la fase di revisione in aperto della linea guida è stato specificato che la fototerapia NB-UVB è considerata terapia di seconda scelta nelle pazienti in gravità. La PUVA-terapia è controindicata a causa dei potenziali effetti mutageni e teratogeni<sup>20</sup>.

## Raccomandazioni

- La fototerapia NB-UVB dovrebbe essere proposta ai pazienti con psoriasi per i quali non sia indicata la terapia topica: pazienti che non rispondono alla terapia topica, pazienti con controindicazione o eventi avversi al trattamento con farmaci topici e pazienti con psoriasi di grado severo (BSA > 10%).

- ▶ Il trattamento con PUVA dovrebbe essere preso in considerazione per i pazienti che non rispondono alla fototerapia NB-UVB.
- ▶ Tutti i pazienti che si sono sottoposti a più di 200 sedute di PUVA total-body e/o più di 500 sedute di BB/NB-UVB total-body dovrebbero essere invitati a sottoporsi a controlli annuali per lo screening dei tumori della pelle. L'invito al controllo dovrebbe essere in relazione anche al fototipo del paziente in trattamento.
- ▶ Lo schema di fototerapia NB-UVB raccomandato è di 3 sedute alla settimana, ove possibile.
- √ Deve essere sconsigliato l'uso di lettini solari quali fonte di UV per il trattamento della psoriasi.

## Raccomandazioni per la ricerca

---

- ▶ Si raccomanda la conduzione di nuovi studi osservazionali su grandi campioni di pazienti, con follow-up di lunga durata, per valutare la sicurezza della fototerapia NB-UVB.

## Bibliografia

---

1. Sivanesan S, Gattu S et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled evaluation of the efficacy of oral psoralen plus ultraviolet A for the treatment of plaque-type psoriasis using the Psoriasis Area Severity Index score (improvement of 75% or greater) at 12 weeks. *J Am Acad Dermatol* 2009;61:793-8.
2. Amirnia M, Khodaeiani E et al. Topical steroids versus PUVA therapy in moderate plaque psoriasis: A clinical trial along with cost analysis. *J Dermatolog Treat* 2012; 23:109-11.
3. Radakovic S, Seeber A et al. Failure of short-term psoralen and ultraviolet A light maintenance treatment to prevent early relapse in patients with chronic recurring plaque-type psoriasis. *Photodermatol, Photoimmunol Photomed* 2009;25:90-3.
4. Stern RS; PUVA Follow-Up Study. The risk of squamous cell and basal cell cancer associated with psoralen and ultraviolet A therapy: a 30-year prospective study. *J Am Acad Dermatol* 2012;66(4):553-62.
5. Dawe RS, Cameron HM et al. A randomized comparison of methods of selecting narrowband uv-b starting dose to treat chronic psoriasis. *Arch Dermatol* 2011;147:168-74.
6. Kleinpenning M, Smits T et al. Narrowband ultraviolet B therapy in psoriasis: randomized double-blind comparison of high-dose and low-dose irradiation regimens. *Br J Dermatol* 2009;161:1351-6.
7. Koek M, Buskens E et al. Home versus outpatient ultraviolet B phototherapy for mild to severe psoriasis: pragmatic multicentre randomized controlled non-inferiority trial (PLUTO study) *BMJ* 2009;338:b1542.
8. Ryan C, Moran B et al. The effect of narrowband UV-B treatment for psoriasis on Vitamin D status during wintertime in Ireland. *Arch Dermatol* 2010;146:836-42.
9. Jain VK, Jangra S, Aggarwal K. Comparative efficacy of narrow band ultraviolet B phototherapy alone and its combination with topical 8-methoxypsoralen in psoriasis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2010;76; 6:666-70.
10. Al Robaee AA. The usefulness of narrowband UVB as a monotherapy for the treatment of chronic plaque psoriasis. *J Drugs Dermatol* 2010;9:989-91.
11. Lotti T, Tripo L et al. Focused UV-B narrowband mi-

- crophototherapy (Biopsorin). A new treatment for plaque psoriasis. *Dermatologic Ther* 2009;22:383-5.
12. Nisticò SP, Saraceno R et al. Different applications of monochromatic excimer light in skin diseases. *Photomed Laser Surg* 2009;27:647-54.
13. Akaraphanth R, Kittipavara Y et al. Efficacy of a far erythemogenic dose of narrow-band ultraviolet B phototherapy in chronic plaque-type psoriasis. *J Dermatol* 2010;37:140-5.
14. Rose RF, Batchelor RJ et al. Narrowband ultraviolet B phototherapy does not influence serum and red cell folate levels in patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2009;61:259-62.
15. Archier E, Devaux S et al., Efficacy of psoralen UV-A therapy vs. narrowband UV-B therapy in chronic plaque psoriasis. A systematic literature review. *J Eur Academy Dermatol Venerol* 2012;26(Suppl 3):11-21
16. Archier E, Devaux S et al. Carcinogenic risks of psoralen UV-A therapy and narrowband UV-B therapy in chronic plaque psoriasis: a systematic literature review. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2012;26(Suppl 3):22-31.
17. Chauhan PS, Kaur I et al. Narrowband ultraviolet B versus psoralen plus ultraviolet A therapy for severe plaque psoriasis: an Indian perspective. *Clin Exp Dermatol* 2011;36:169-73.
18. Salem SA, Barakat MA, Morcos CM. Bath psoralen + ultraviolet A photochemotherapy vs. narrow band-ultraviolet B in psoriasis: a comparison of clinical outcome and effect on circulating T-helper and T-suppressor/cytotoxic cells. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2010;26:235-42.
19. Bailey EE, Ference EH et al. Combination treatments for psoriasis. A systematic review and meta-analysis. *Arch Dermatol* 2012;148(4):511-22.
20. Bae YS, Van Voorhees AS et al. Review of treatment options for psoriasis in pregnant or lactating women: from the Medical Board of the National Psoriasis Foundation. *J Am Acad Dermatol* 2012;67(3):459-77.

• **Quesito 3** • Nei pazienti con psoriasi esistono evidenze che un trattamento sistemico tradizionale sia migliore rispetto a un altro in termini di efficacia, sicurezza, accettabilità e compliance del paziente?

Banche dati consultate	Cochrane, Medline, Embase
Tipologia di studi inclusi	Revisioni sistematiche, RCT, studi clinici non randomizzati, studi osservazionali
Pubblicazioni totali	795
Pubblicazioni inizialmente selezionate	38
Pubblicazioni incluse	25
Studi inclusi	25

Gli studi selezionati per questo quesito ampliano i dati sull'efficacia e la tollerabilità dei farmaci sistemici convenzionali impiegati per il trattamento della psoriasi cronica a placche. Le informazioni provenienti da questi studi concordano con quelle descritte nella linea guida SIGN 121. Il processo di screening della letteratura ha inizialmente portato alla selezione di 17 studi, ai quali, in seguito all'aggiornamento della ricerca bibliografica deciso dal comitato di coordinamento, sono stati aggiunti altri 8 studi. Nonostante in letteratura siano presenti molti RCT che hanno valutato l'efficacia e la sicurezza del trattamento con farmaci convenzionali, la maggior parte sono risultati di scarsa qualità e di breve durata (2-6 mesi). Gli studi inclusi comprendono: 7 revisioni (di cui 5 sistematiche), 13 RCT, 2 studi clinici non randomizzati, 3 studi osservazionali. Nei paragrafi successivi è descritta la sintesi dei risultati degli studi inclusi per ciascuno dei farmaci tradizionali disponibili in Italia. Nell'ultimo paragrafo sono riportati i risultati degli studi di confronto tra due o più farmaci convenzionali.

## Metotrexato

Sono stati inclusi 1 revisione sistematica, 4 RCT e 1 studio osservazionale.

### Sintesi delle prove

Montaudie et al<sup>1</sup> hanno condotto una revisione sistematica sul metotrexato con l'obiettivo di valutare gli schemi posologici ottimali per il trattamento dei pazienti affetti da psoriasi, il rischio di fibrosi epatica e il metodo più efficace per il monitoraggio della tossicità epatica. La revisione ha incluso 23 studi. I dati estratti da 10 studi inclusi hanno evidenziato che il metotrexato dovrebbe essere somministrato alla dose iniziale di 5-10 mg e che, successivamente, dovrebbe essere aumentato il dosaggio nell'arco di 4 settimane fino alla dose di 15-25 mg/settimana, secondo la condizio-

ne di base del paziente. La dose massima raccomandata è di 25 mg/settimana. Dopo 16 settimane di trattamento la risposta PASI 75 è stata ottenuta da circa il 60% dei pazienti trattati con metotrexato alla dose di 15 mg/settimana e dal 40% di quelli trattati con un dosaggio di 7,5 mg/settimana. Dai risultati è inoltre emerso che la supplementazione con acido folico può ridurre l'efficacia del metotrexato, ma aumenta la tollerabilità. Secondo gli autori la posologia di acido folico raccomandata è di 5 mg/die per 1-3 giorni 48 ore dopo la somministrazione di metotrexato. Inoltre, essi raccomandano che la somministrazione iniziale di metotrexato dovrebbe preferibilmente essere per via orale. Tuttavia, se l'efficacia non è sufficiente, o in caso di scarsa tollerabilità gastrointestinale, la stessa dose di metotrexato può essere somministrata per via sottocutanea o intramuscolare. Nei 5 studi inclusi l'incidenza di fibrosi epatica è risultata 5,7-71,8% (*range*: 22-96). La stima dell'influenza dei fattori di rischio sull'eventuale tossicità causata dal metotrexato è stata eseguita attraverso metanalisi (metodo a effetti fissi) dei dati estratti da 3 studi. Il diabete di tipo 2 (OR: 7,65; IC 95%: 2,7-21,67) e l'obesità (OR: 2,44; IC 95%: 1,10-5,42) sono risultati fattori di rischio significativi per la fibrosi, mentre l'epatite B e C e il consumo di alcool sono stati associati a un modesto aumento non significativo del rischio di fibrosi epatica. Il dosaggio del procollagene III è il metodo più ampiamente convalidato per il monitoraggio della fibrosi epatica: questo test ha mostrato una sensibilità del 77,3% (IC 95%: 68-86%) e una specificità del 91,5% (IC 95%: 88-95%). Il valore predittivo positivo e il valore predittivo negativo sono risultati variabili a seconda della prevalenza della fibrosi epatica. Quando la prevalenza della fibrosi grave era bassa, il valore predittivo negativo è risultato buono, mentre il valore predittivo positivo è stato limitato. Il confronto tra Fibroscan e FibroTest rispetto alla biopsia epatica è stato valutato attraverso i risultati di un solo studio incluso: la sensibilità di FibroTest e Fibroscan sono risultate rispettivamente 83% e 50%, con una specificità del 61% e 88%. I principali fattori limitanti per Fibroscan sono stati l'impossibilità di eseguire l'esame in soggetti obesi, mentre per FibroTest la presenza di infiammazioni acute o emolisi. Pertanto, secondo gli autori, la combinazione di FibroTest e Fibroscan, insieme alla misurazione sierica del procollagene III, potrebbe essere un buon metodo per il monitoraggio della tossicità epatica da metotrexato.

Nello studio randomizzato in doppio cieco, condotto da Dogra et al<sup>2</sup> su 60 pazienti con psoriasi grave, è stata confrontata l'efficacia e la sicurezza di due differenti dosaggi settimanali (10 mg/settimana *vs* 25 mg/settimana) di metotrexato. Inoltre, tutti i pazienti hanno ricevuto 2 dosi alla settimana da 5 mg ciascuna di acido folico, la prima il giorno precedente alla somministrazione di metotrexato e l'altra il giorno seguente. Alla settimana 12, la risposta PASI 75 è stata raggiunta dal 92,3% dei pazienti in trattamento con 25 mg/settimana rispetto al 72% dei pazienti del gruppo 10 mg/settimana ( $p > 0,05$ ). Il tempo medio di raggiungimento della risposta PASI 75 è stato significativamente più breve nel gruppo 25 mg/settimana (7,92 settimane  $\pm$  1,91)

rispetto al gruppo 10 mg/settimana (9,47 settimane  $\pm$  2,29;  $p < 0,05$ ). Inoltre, il 69% dei pazienti del gruppo trattato con il dosaggio più alto ha raggiunto la risposta PASI 100 rispetto al 30% del gruppo 10 mg/settimana ( $p < 0,01$ ). Gli effetti indesiderati sono stati generalmente lievi, e sono stati osservati nel 43,1% dei 51 pazienti che hanno completato lo studio. La differenza nella frequenza di eventi avversi tra i due gruppi non è risultata significativa, ma nel gruppo 10 mg/settimana sono stati meno gravi rispetto al gruppo 25 mg/settimana. Tutti gli eventi avversi si sono risolti dopo sospensione del farmaco e quelli più frequentemente osservati sono stati alterazioni degli enzimi epatici, nausea, vomito, astenia, mal di testa, mialgia, perdita di capelli e anoressia.

L'RCT in aperto di Radmanesh et al<sup>3</sup> ha confrontato su 202 pazienti psoriasici l'efficacia e la sicurezza di due differenti schemi posologici di metotrexato (trattamento settimanale *vs* trattamento giornaliero). I pazienti del gruppo 1 (n=101) sono stati trattati con 2,5 mg/6 giorni a settimana di metotrexato, mentre quelli del gruppo 2 (n=101) con 15 mg/settimana suddivisi in 3 dosi somministrate a intervalli di 8 ore durante l'arco di 24 ore. Il protocollo di studio non prevedeva la supplementazione di acido folico. Dopo 16 settimane di trattamento, il 59,4% e l'80,2% dei pazienti rispettivamente dei gruppi 1 e 2 hanno raggiunto una risposta PASI superiore al 75% ( $p=0,001$ ), mentre la risposta PASI compresa tra 25-75% è stata ottenuta rispettivamente dal 18,8% e dal 13,9% dei pazienti. La frequenza delle alterazioni transitorie degli enzimi epatici è risultata maggiore nel gruppo 1 (44,5%) rispetto al gruppo 2 (29,7%), tuttavia la differenza non è risultata significativa. Al contrario, la frequenza degli eventi avversi che comprendono nausea, cefalea, astenia e disturbi gastrointestinali è risultata significativamente superiore nel gruppo 2 rispetto al gruppo 1 (29,7% *vs* 3,9%;  $p=0,0001$ ). Non sono stati osservati casi di alterazioni epatiche irreversibili, soppressioni midollari e alterazioni funzionali respiratorie anche durante il successivo anno di follow-up.

L'RCT condotto da Mahajan et al<sup>4</sup> su 40 pazienti affetti da psoriasi a placche (BSA  $>10\%$ ), ha valutato l'efficacia e la sicurezza della terapia di associazione con metotrexato (0,5 mg/kg/settimana fino a un massimo di 30 mg/settimana) più NB-UVB rispetto al trattamento con NB-UVB più placebo. Inoltre, a tutti i pazienti è stato somministrato acido folico (5 mg/die) sia il giorno precedente sia quello successivo alla somministrazione del trattamento orale. La fototerapia è stata effettuata 3 volte alla settimana alla dose iniziale di 280 mJ/cm<sup>2</sup>; successivamente la dose è stata aumentata del 20% se il paziente non sviluppava reazioni cutanee in seguito al trattamento, del 10% se veniva osservato un leggero arrossamento, e dello 0% se l'eritema persisteva per più di 24 ore dalla sua comparsa. L'incremento del dosaggio di NB-UVB è stato continuato (dose massima 1.200 mJ/cm<sup>2</sup>) fino al raggiungimento della risposta PASI 75, ottenuta la quale tutti i trattamenti sono stati sospesi. L'*endpoint* scelto per la valutazione dell'esito è stata la risposta PASI 75 oppure il punteggio PASI ottenuto dopo sei mesi di trattamento. Per tutti i pazienti il periodo di follow-up è stato di 12 mesi, durante il quale è stata registrata l'eventuale recidiva della malattia. La risposta PASI

75 è stata ottenuta dal 95% e dal 70% dei pazienti rispettivamente dei gruppi NB-UVB più metotrexato e NB-UVB più placebo ( $p < 0,04$ ). Il numero medio di settimane di trattamento ( $p=0,001$ ), la dose cumulativa media di NB-UVB ( $p=0,001$ ) e il numero medio di sedute di fototerapia ( $p=0,0001$ ) richieste per il raggiungimento della risposta PASI 75 sono state significativamente inferiori nei pazienti trattati con la terapia di associazione. Tuttavia, non sono state osservate differenze significative nel numero di pazienti che hanno recidivato durante il periodo di follow-up ( $p=0,68$ ). Gli eventi avversi sono stati più frequenti nel gruppo NB-UVB in monoterapia (60%) rispetto al gruppo trattato con lo schema di associazione (35%). Aumento del prurito ed eritema sono stati gli eventi avversi più comuni.

Saurat et al<sup>5</sup> hanno condotto una sottoanalisi dell'RCT CHAMPION su 103 pazienti in trattamento con metotrexato, per valutare la relazione tra la dose di metotrexato somministrata e il miglioramento della malattia nei pazienti psoriasici arruolati in questo studio. Lo studio CHAMPION<sup>6</sup> ha confrontato nei pazienti psoriasici il trattamento con adalimumab rispetto a metotrexato o placebo. A tutti i pazienti randomizzati a metotrexato sono stati somministrati 7,5 mg di farmaco alle settimane 0 e 1, 10 mg alle settimane 2 e 3 e 15 mg dalla settimana 4 fino alla 7. Successivamente, nei pazienti che alla settimana 8 avevano ottenuto la risposta PASI 50 (*early-responder*), la dose di metotrexato è stata mantenuta a 15 mg, altrimenti la dose è stata aumentata a 20 mg/settimana nelle successive 4 settimane. Durante le ultime quattro settimane (settimane 12-15), la dose è stata mantenuta a 20 mg/settimana oppure aumentata a 25 mg/settimana a seconda che i pazienti alla settimana 12 avessero raggiunto o meno la risposta PASI 50 (*late-responder*, *late-nonresponder*). Tuttavia, la dose di metotrexato poteva essere ridotta o aumentata in qualsiasi momento, secondo il giudizio dei medici sperimentatori. Inoltre, durante lo studio, tutti i pazienti, entro 48 ore dalla somministrazione di metotrexato, sono stati trattati con acido folico 5 mg/settimana. Su 103 pazienti analizzati, 40 sono risultati *early-responder*, 22 *late-responder* e 41 *late-nonresponder*. Alla settimana 16 il miglioramento medio percentuale del punteggio PASI è stato buono nel gruppo degli *early-responder*, intermedio nei *late-responder*, e scarso nei *late-nonresponder* (PASI 75 rispettivamente nel 70%, 41% e 5%). Tra i pazienti che alla settimana 16 hanno ottenuto la risposta PASI 75, il 72% erano *early-responder* e il 23% *late-responder*. Gli eventi avversi maggiormente osservati ( $\geq 5\%$  dei pazienti) sono stati: nasofaringite, cefalea, bronchite, nausea, infezione virale, dolore addominale, aumento degli enzimi epatici, vertigini. Gli autori hanno concluso che i pazienti che, alla settimana 16, hanno raggiunto la risposta PASI 75 erano quelli che alla settimana 8 e 12 avevano ottenuto la risposta PASI 50 alla dose rispettivamente di 15 o 20 mg/settimana. Pertanto, la settimana 12 potrebbe essere il momento opportuno per interrompere il trattamento con metotrexato nei pazienti che non hanno ottenuto una buona risposta terapeutica.

Lo studio osservazionale prospettico di Lindsay et al<sup>7</sup> ha valutato la prevalenza

della fibrosi epatica e l'efficacia della biopsia e dei test di funzionalità epatica per il monitoraggio del rischio di fibrosi epatica nei pazienti con psoriasi (n=7) e con artrite psoriasica (n=47) sottoposti a terapia con metotrexato a lungo termine. Se la dose cumulativa di metotrexato era maggiore di 1 g i pazienti sono stati sottoposti a una biopsia epatica e a una valutazione completa dei fattori di rischio (diabete, consumo di alcool e obesità). Prima dell'ingresso nello studio il monitoraggio di questi pazienti era stato eseguito secondo le linee guida dell'American College of Rheumatology (ACR), che prevedono la valutazione dei test della funzionalità epatica ogni 3 mesi e la biopsia epatica se tali test risultano alterati per 5 volte consecutive. Nello studio non sono chiaramente descritti quali test siano stati effettuati per il monitoraggio della funzionalità epatica. In media la durata del trattamento con metotrexato è stata di 6,9 anni, con una dose cumulativa media di 4.396 mg. Non sono stati osservati casi di fibrosi in fase avanzata o di cirrosi. Tuttavia, 11 pazienti (22%) hanno mostrato i segni di una fibrosi iniziale di grado lieve. Nessuno dei fattori di rischio da solo è risultato predittivo della presenza di fibrosi, ma la formazione di iniziali alterazioni epatiche è risultata correlata al numero dei fattori di rischio per la fibrosi epatica. Inoltre, non è stata trovata alcuna correlazione fra la dose settimanale, la durata del trattamento e la dose cumulativa di metotrexato con l'insorgenza dei primi segni di fibrosi epatica. Il peptide N-terminale del procollagene III (PIIINP) non è stato utile nell'artrite psoriasica e spesso è risultato elevato (soprattutto nei pazienti con artrite psoriasica in fase artritica attiva), nonostante la biopsia epatica fosse normale. Gli autori hanno concluso che, malgrado la presenza di altri fattori di rischio per la fibrosi epatica, il monitoraggio degli effetti epatici a lungo termine della terapia con metotrexato secondo le linee guida ACR, attraverso i test della funzionalità epatica, appare sicuro sia nella psoriasi sia nell'artrite psoriasica. La biopsia epatica dovrebbe essere considerata per valutare il fegato qualora i test di funzionalità epatica fossero persistentemente elevati. Inoltre, dai risultati è emerso che la supplementazione con acido folico può ridurre il rischio di insorgenza di tossicità gastrointestinale e di alterazioni dei test della funzionalità epatica.

## Ciclosporina

Sono stati inclusi 2 revisioni sistematiche, 3 RCT e 1 studio osservazionale.

### Sintesi delle prove

La revisione sistematica di Maza et al<sup>8</sup> ha analizzato i diversi schemi posologici di ciclosporina, al fine di stabilire quelli ottimali per il trattamento dei pazienti affetti da psoriasi, di valutare il rischio di tossicità renale e di identificare quale tipo di monitoraggio dovrebbe essere raccomandato in questi pazienti. Sulla base dei dati estratti dai 13 studi inclusi, gli autori raccomandano una dose orale di ciclosporina di 2,5-5 mg/kg/die, con la quale è possibile ottenere risultati simili, in termini di efficacia, a

quelli osservati con la maggior parte dei farmaci biotecnologici e con il metotrexato. Infatti, negli studi inclusi, la proporzione di pazienti in trattamento con 2,5 mg/kg/die di ciclosporina che ha ottenuto la risposta PASI 75 è risultata compresa fra 28% e 85%, mentre alle dosi di 3 mg/kg/die e 5 mg/kg/die i tassi osservati sono stati rispettivamente compresi fra 28% e 71% e fra 50% e 97%. Inoltre, il trattamento con la dose iniziale di 5 mg/kg/die è stato associato a una percentuale elevata di pazienti che otteneva la remissione della malattia. Per quanto riguarda la terapia di mantenimento con ciclosporina, è stato evidenziato che la dose di 3-3,5 mg/kg/die è risultata efficace nel prevenire la recidiva della malattia nel 68-77% dei pazienti in un intervallo di tempo compreso fra 6 e 12 mesi. L'efficacia della somministrazione intermittente di ciclosporina (breve cicli di terapia) è risultata utile nel 60% dei pazienti che hanno riportato una bassa incidenza di recidiva. Nel restante 40% è stato necessario somministrare da 3 a 4 cicli di ciclosporina della durata di 12 settimane per anno, indicando che per questi pazienti potrebbe essere più adatto un trattamento continuo con ciclosporina. Inoltre, la sospensione del trattamento in maniera netta o graduale non ha determinato alcuna differenza nel rischio di ricadute. Un altro dato evidenziato dagli autori riguarda il miglioramento significativo del punteggio PASI, probabilmente per un effetto sinergico, nei pazienti con indice di massa corporea (BMI) elevato sottoposti a dieta ipocalorica. Il rapporto rischio/beneficio sembra essere migliore per i pazienti senza fattori di rischio per la nefrotossicità (pazienti con età minore di 60 anni con BMI normale e normotesi). Sebbene la ciclosporina dovrebbe essere usata per il trattamento in acuto, in alcuni pazienti non responsivi il trattamento può essere prolungato limitando la durata massima a 2 anni ed eseguendo il monitoraggio della creatinemia. Per quanto riguarda la sicurezza, la revisione ha incluso 25 studi. L'insufficienza renale rappresenta il limite principale della terapia a lungo termine con ciclosporina nella psoriasi. Il rischio di nefrotossicità è risultato correlato con il tempo di esposizione e con la somministrazione di una dose cumulativa e/o giornaliera elevata di ciclosporina. Nei pazienti psoriasici trattati con ciclosporina per 1-2 anni sono stati osservati cambiamenti strutturali renali, tra cui una fibrosi interstiziale da lieve a moderata, accompagnati da un aumento superiore al 30% della creatinemia in più del 50% dei pazienti. Inoltre, nei pazienti con periodi di trattamento  $\geq 3$  anni sono state osservate lesioni più gravi come la sclerosi glomerulare o la fibrosi interstiziale grave. Secondo gli autori, il monitoraggio della creatinemia durante il trattamento con ciclosporina potrebbe essere sufficiente per controllare la funzionalità renale e per rilevare i primi segni di insufficienza renale. Anche se, intuitivamente, la terapia intermittente può offrire una buona strategia terapeutica per limitare il rischio di insorgenza di insufficienza renale a lungo termine, non sono stati trovati dati in letteratura a sostegno di questa ipotesi. Infatti, nei due studi di confronto tra la somministrazione di ciclosporina intermittente o continua, la differenza nell'incidenza di aumento della creatinemia oltre il 30% dal valore basale tra i due gruppi di trattamento non è risultata signifi-

ficativa (OR: 1,35; IC 95%: 0,35-5,25). Gli autori hanno quindi concluso che il trattamento con ciclosporina dovrebbe essere impiegato solo in acuto per favorire una rapida remissione nei pazienti con psoriasi grave. Tuttavia, in alcuni pazienti non responsivi il trattamento può essere prolungato limitando la durata massima a 2 anni ed eseguendo il monitoraggio della creatininemia. L'inizio della terapia con ciclosporina (dose iniziale 5 mg/kg/die) dovrebbe essere accompagnato da una valutazione medica di base che comprende l'esecuzione di test di laboratorio quali:

- emocromo completo;
- elettroliti;
- creatinina sierica;
- urea;
- enzimi epatici;
- trigliceridi e colesterolo.

Inoltre, i pazienti dovrebbero essere valutati anche per i fattori che possono aumentare il rischio di nefrotossicità, fra cui l'obesità, l'età avanzata, l'ipertensione e l'uso concomitante di farmaci nefrotossici. Infatti, il rapporto rischio/beneficio sembra essere migliore per i pazienti senza fattori di rischio per la nefrotossicità (pazienti con età <60 anni, con BMI normale e normotesi). Infine, per limitare la nefrotossicità nei pazienti obesi, la dose di ciclosporina dovrebbe essere calcolata secondo il peso ideale.

L'RCT condotto da Shintani et al<sup>9</sup> ha valutato se la somministrazione di una dose fissa di 100 mg/die di ciclosporina in microemulsione fosse efficace e sicura per il trattamento della psoriasi. I pazienti, indipendentemente dal peso e dalla gravità della malattia psoriasica di base, sono stati trattati con 100 mg al giorno (n=20) oppure 50 mg per due volte al giorno (n=20) di ciclosporina (microemulsione) per 12 settimane, assunti prima dei pasti. Alla settimana 6, la risposta PASI 50 è stata raggiunta in una proporzione significativamente superiore di pazienti del gruppo 100 mg/die rispetto al gruppo 50 mg/2 volte al giorno. Al contrario, alla settimana 12, i tassi di raggiungimento della risposta PASI 50 e 75 sono risultati simili in entrambi i gruppi (PASI 50: 82% vs 84%; PASI 75: 40% vs 51%). Durante lo studio i livelli di azotemia e bilirubina totale sono risultati significativamente aumentati, ma nei limiti della norma. Non sono stati osservati casi di ipertensione e di insufficienza epatica e renale. Gli autori hanno concluso che entrambi gli schemi posologici sono risultati efficaci e possono essere impiegati come trattamento di seconda linea per la psoriasi.

L'RCT in aperto di Vena et al<sup>10</sup> su 60 soggetti affetti da psoriasi cronica moderata-grave (PASI ≥10) ha valutato l'efficacia e la sicurezza della terapia di associazione con ciclosporina a basso dosaggio (1 mg/kg/2 volte al giorno) più calcipotriolo/betametasona dipropionato per uso topico rispetto al trattamento di associazione con ciclosporina e crema emolliente inerte (n=30; stessi dosaggi del gruppo precedente). Il trattamento topico doveva essere applicato 1 volta al giorno per 4 settimane oppure fino alla scomparsa delle lesioni cutanee e poteva essere protratto o reintrodotta se-

condo necessità. Come *endpoint* primario è stata scelta la risposta PASI 75 alla settimana 8. La proporzione di pazienti che ha ottenuto la risposta PASI 75 è stata del 187% nel gruppo ciclosporina più calcipotriolo/betametasona dipropionato rispetto al 37% nel gruppo ciclosporina più trattamento emolliente ( $p=0,0001$ ). I trattamenti sono stati ben tollerati. Non sono stati osservati casi di ipertensione insorti dopo trattamento con ciclosporina.

Nell'RCT in doppio cieco controllato con placebo PREVENT, condotto da Colombo et al<sup>11</sup>, è stata valutata l'efficacia e la tollerabilità del trattamento di mantenimento con ciclosporina in microemulsione (5 mg/kg/die) per la prevenzione della recidiva, somministrata per 2 giorni consecutivi alla settimana (weekend). I pazienti arruolati avevano raggiunto la risposta PASI 75 dopo un trattamento precedente con ciclosporina (fase di induzione: 8-16 settimane con qualsiasi schema posologico), e dopo 8 giorni dall'interruzione del trattamento sono stati randomizzati a ciclosporina ( $n=162$ ) o placebo ( $n=81$ ) per 2 giorni consecutivi alla settimana. Il principale limite di questo studio è il tasso elevato di perdite al follow-up (22,2%), che potrebbe aver determinato la sovrastima degli effetti del trattamento con ciclosporina. Dopo 24 settimane di trattamento, il tasso di ricadute, definito come un aumento del 75% del PASI rispetto al valore registrato nella fase di pre-induzione, è stato di 33,1% e 46,8% rispettivamente nel gruppo ciclosporina e nel gruppo placebo ( $p=0,0724$ ; analisi per protocollo). L'intervallo di tempo fino alla ricaduta è risultato significativamente più lungo nel gruppo ciclosporina rispetto al gruppo placebo ( $p=0,023$ ). Anche il punteggio PASI medio registrato dalla settimana 4 alla 6 si è mantenuto significativamente più basso nel gruppo ciclosporina rispetto al placebo. I pazienti con psoriasi moderata-grave (PASI >12,5) hanno mostrato un maggiore beneficio della terapia con ciclosporina. Infatti, la differenza tra il tasso di ricadute stimato in questi pazienti e quello del gruppo placebo è risultata significativa (30,1% vs 53,7%;  $p=0,011$ ). Il trattamento con ciclosporina è stato ben tollerato. Non sono state osservate differenze significative dei livelli medi di creatinemia o dei valori medi di pressione arteriosa fra i gruppi ciclosporina e placebo. Gli autori hanno concluso che i pazienti con psoriasi di grado moderato (PASI=12,5-20) sono quelli che potrebbero beneficiare maggiormente del trattamento per 2 giorni consecutivi a settimana con ciclosporina. I pazienti con psoriasi di grado lieve (PASI <12,5) dovrebbero invece rimanere sotto controllo medico senza alcuna terapia di mantenimento. I pazienti con psoriasi grave (PASI >20), probabilmente, dovrebbero essere sottoposti a un trattamento con ciclosporina di mantenimento a dosi maggiori rispetto a quelle impiegate nello studio.

Lo studio osservazionale retrospettivo di Colombo et al<sup>12</sup> ha valutato l'efficacia e la sicurezza della terapia con ciclosporina in microemulsione nei pazienti psoriasici ( $n=193$ ), nel contesto della normale pratica clinica. La durata media del trattamento è stata di 14 mesi e il dosaggio medio impiegato è stato 1,5-3,1 mg/kg/die. Il 90% dei pazienti ha ottenuto la remissione clinica (definita come *clearance* completa delle le-

sioni o *clearance* delle lesioni con pigmentazioni residue minori). Alla fine del trattamento, il punteggio medio PASI è diminuito da 23,3 (basale) a 5,64. Nel 36% dei pazienti si è verificata l'insorgenza di eventi avversi; i più frequenti sono stati ipertensione (17,6%), ipercolesterolemia (14,0%), aumento del 30% della creatinemia (6,7%), sintomi gastrointestinali (6,2%), irsutismo (3,1%), anemia (2,1%), iperplasia gengivale (2,1%), aumento dei livelli ematici di acido urico (2,1%), alterazioni degli elettroliti plasmatici (1,6%), trombocitopenia (1,0%).

Robert et al<sup>13</sup> hanno condotto una revisione sistematica, che ha incluso 17 RCT, per valutare l'effetto di ciclosporina sulla pressione arteriosa rispetto al placebo (in tutte le indicazioni per le quali viene impiegata). I risultati della revisione hanno evidenziato che il trattamento con ciclosporina ha causato un incremento significativo della pressione arteriosa. La stima dell'entità complessiva dell'aumento pressorio è risultata 7,4 mmHg, con un *range* di 2,5-16,4 mmHg. Questo effetto è risultato dose-correlato: con dosi inferiori (1-4 mg/kg/die) la pressione arteriosa è aumentata di 5 mmHg (IC 95%: 2,8-7,2), mentre a dosi superiori (>10 mg/kg/die) l'aumento medio è stato di 11 mmHg (IC 95%: 7,2-15,6). Inoltre, i dati di 3 studi hanno mostrato che l'effetto di ciclosporina sulla pressione arteriosa dopo una singola dose è risultato simile a quello osservato con la terapia cronica. Nell'analisi in cui gli studi sono stati stratificati secondo l'indicazione terapeutica di ciclosporina, l'incremento pressorio per ciascun gruppo è risultato significativo. Per quanto riguarda i dati relativi alla psoriasi, la variazione media della pressione arteriosa è stata stimata pari a 4,43 mmHg (IC 95%: 0,37-8,48; dose media 7,4 mg/kg/die; *range*: 3-14), con una durata media della terapia pari a 5,3 settimane (intervallo: 4-8).

## Acitretina

Sono stati inclusi 2 revisioni sistematiche e 1 RCT.

### Sintesi delle prove

Sbidian et al<sup>14</sup> hanno condotto una revisione sistematica con l'obiettivo di analizzare i diversi schemi posologici di acitretina somministrata sia in monoterapia sia in associazione ad altri trattamenti, al fine di stabilire quelli ottimali per la gestione dei pazienti affetti da psoriasi e di valutare il rischio di tossicità ossea. Dai dati estratti dai 13 studi inclusi, gli autori raccomandano che, al fine di limitare l'incidenza e la gravità degli eventi avversi, la dose iniziale di acitretina dovrebbe essere compresa tra 10 e 25 mg/die; successivamente la dose può essere gradualmente aumentata fino a 50 mg/die (dose ottimale 25 e 50 mg/die). È stato osservato che l'incidenza di eventi avversi che possono comportare la sospensione del trattamento aumenta significativamente con la somministrazione di dosaggi più alti (75 mg/die). L'efficacia del trattamento con acitretina in monoterapia nei pazienti psoriasici è risultata limitata. I risultati della metanalisi relativa alla terapia di associazione con retinoidi e PUVA han-

no evidenziato un'efficacia significativamente superiore rispetto ai singoli trattamenti (dosaggi inferiori per la terapia di associazione; OR: 3,1; IC 95%: 1,11-8,66). Anche il trattamento di associazione retinoidi più UVB ha mostrato risultati migliori rispetto al trattamento con UVB in monoterapia. Infine, per quanto riguarda la tossicità ossea, non è stata trovata in letteratura una chiara evidenza di un possibile aumento del rischio nei pazienti con psoriasi trattati con retinoidi.

Ormerod et al<sup>15</sup> hanno condotto una revisione sistematica sull'impiego di acitretina in patologie dermatologiche per la stesura della linea guida della British Association of Dermatologists (BAD). Per la sezione relativa alla psoriasi, la revisione ha incluso 21 studi, dei quali 9 hanno valutato l'impiego di acitretina in monoterapia rispetto a placebo o etretinato, mentre 12 studi hanno analizzato l'efficacia della terapia con retinoidi in associazione a PUVA, UVB o calcipotriolo per uso topico. Gli autori hanno lamentato la mancanza in molti degli studi inclusi di dati dettagliati relativi al dosaggio. Inoltre, il periodo di trattamento è risultato troppo breve ( $\leq 12$  settimane) nella maggior parte degli studi inclusi e ciò probabilmente ha portato a sottostimare gli effetti del trattamento con acitretina. L'acitretina è risultata più efficace rispetto al placebo nel trattamento della psoriasi (per alcuni studi è stata riportata la risposta PASI 75 alla dose di 40-50 mg/die: 46-52%). Il trattamento con acitretina a dosi alte (50-70 mg) ha mostrato un'efficacia superiore rispetto ai dosaggi bassi (10-25 mg). Di solito la risposta PASI 75 è stata osservata dopo un periodo di trattamento di almeno 12 settimane. Inoltre, periodi di terapia più lunghi (20-52 settimane) sono stati associati a una maggiore efficacia nella riduzione della superficie corporea colpita (il 70% dei pazienti ha mostrato un marcato miglioramento a 1 anno di trattamento). Tuttavia, solo il 2-10% dei pazienti ha ottenuto una remissione totale della malattia. L'acitretina è risultata meno efficace dell'etretinato, mentre l'incidenza di eventi avversi è stata simile. È stato evidenziato che la tossicità sembra essere dose correlata, con un'incidenza maggiore alla dose di 50 mg rispetto a 25 mg. La terapia di associazione con acitretina più PUVA è risultata più efficace rispetto al trattamento con PUVA in monoterapia. Tuttavia, per la terapia di associazione sono stati osservati un numero maggiore di eventi avversi. Stessi risultati sono stati ottenuti per la terapia di associazione acitretina più UVB rispetto al trattamento con UVB in monoterapia, ma lo schema di associazione acitretina più PUVA ha mostrato un'efficacia superiore rispetto alla terapia di associazione acitretina più UVB (pazienti in remissione quasi completa della malattia: 63,3% *vs* 55,6%). Anche il trattamento con acitretina in associazione a calcipotriolo ha mostrato benefici aggiuntivi in termini di efficacia. Per quanto riguarda il profilo di sicurezza, gli eventi avversi maggiormente osservati sono stati quelli cutanei. Gli effetti avversi muco-cutanei comprendono la secchezza cutanea e delle mucose, che si può accompagnare a lesioni infiammatorie (maggiore incidenza con dosaggi alti, 50-75 mg). Come conseguenza di questi effetti si possono verificare sanguinamento nasale, disturbi oculari (xerofthalmia, congiuntivite, fotofobia); stomatite e gengivite, assottigliamento, arrossamento e

desquamazione in tutto il corpo (in particolare nel palmo della mano e nella pianta dei piedi), caduta di capelli (fino al 75% dei pazienti) e alopecia (<10% dei pazienti), fragilità ungueale e paronichia. Un altro effetto avverso è l'aggravamento iniziale della sintomatologia psoriasica (25% dei pazienti). Tali effetti sono stati maggiormente osservati nei pazienti in trattamento con dosaggi elevati di acitretina (50-75 mg/die), pertanto in questi casi gli autori hanno raccomandato una riduzione della dose prima di interrompere il trattamento. Nei pazienti in trattamento con acitretina sono stati osservati effetti avversi a carico del fegato, che in genere si manifestavano con un aumento transitorio degli enzimi epatici (15% dei pazienti). Gli eventi avversi epatici gravi (epatite tossica, epatite colestatica e cirrosi) sono stati osservati con frequenza rara. Sono stati descritti anche altri eventi avversi, tra cui:

- iperlipidemia dose-dipendente (incidenza 20-40%), caratterizzata da un aumento della concentrazione sierica di trigliceridi e che in genere si normalizza entro 4-8 settimane dopo l'interruzione del trattamento;
- ipercolesterolemia (incidenza 10-30%), con un aumento delle VLDL (*very low density protein*) e delle LDL (*low density protein*) e una riduzione delle HDL (*high density protein*).

Il trattamento a lungo termine (2-4 anni) con retinoidi è stato associato a evidenze radiografiche di calcificazione dei tendini e dei legamenti extraspinali (i siti più frequentemente colpiti sono caviglie, bacino e ginocchia). Tuttavia, negli studi riportati nella revisione (tre studi retrospettivi di lunga durata e uno studio prospettico di due anni), non è stata trovata, se non in rari casi (due pazienti), alcuna associazione. Infine, il rischio di teratogenesi è risultato maggiore per l'esposizione durante il primo trimestre di gravidanza.

Haushalter et al<sup>16</sup> hanno analizzato i dati dei pazienti di 2 RCT (8 settimane di trattamento) e delle loro relative estensioni in aperto (16 settimane) per valutare l'efficacia del trattamento con acitretina a basse dosi (fino a 25 mg/die) rispetto alla terapia ad alte dosi (50-75 mg/die). In totale sono stati valutati 504 pazienti: i risultati hanno evidenziato che il trattamento con acitretina a basse dosi mostra un miglior profilo di tollerabilità e un'efficacia pari, se non addirittura superiore, rispetto alla terapia a dosaggio elevato.

## Acido fumarico

È stato incluso 1 studio clinico non randomizzato.

## Sintesi delle prove

Lo studio clinico non randomizzato di Wain et al<sup>17</sup> ha mostrato che i derivati dell'acido fumarico (n=80; dose iniziale 30 mg/die, fino a una dose massima di 720 mg/die) sono poco efficaci nel trattamento della psoriasi cronica a placche. Infatti, le risposte PASI 50 e 75, dopo 3 mesi di trattamento, sono state raggiunte rispetti-

vamente dal 20% e dall'8% dei pazienti, mentre dopo 6 mesi di trattamento rispettivamente dal 36% e dal 16% dei pazienti. Gli eventi avversi più frequentemente osservati comprendono diarrea, dolore addominale, vampate di calore, linfopenia. Secondo gli autori la comparsa di linfopenia potrebbe essere un effetto dipendente dal meccanismo d'azione del farmaco, in quanto è stata osservata soprattutto nei pazienti che hanno ottenuto la risposta PASI 50 ( $p=0,008$ ).

### Confronto tra farmaci convenzionali

Sono stati inclusi 5 RCT, 1 studio clinico non randomizzato, 1 studio osservazionale e 2 revisioni non sistematiche.

#### Sintesi delle prove

L'RCT in aperto condotto da Fallah Arani et al<sup>18</sup>, della durata di 20 settimane, ha confrontato l'efficacia e la sicurezza del trattamento con metotrexato ( $n=25$ ) rispetto alla terapia con gli esteri dell'acido fumarico ( $n=26$ ; monoetilfumarato e dimetilfumarato). Lo studio prevedeva 16 settimane di trattamento più 4 settimane di follow-up. I pazienti randomizzati a metotrexato sono stati trattati con una dose iniziale di 5 mg/settimana; successivamente, la dose è stata progressivamente aumentata fino a 15 mg/settimana, e poi, a partire dalla settimana 13, il dosaggio è stato ridotto fino alla sospensione (settimana 16). Il trattamento con i derivati dell'acido fumarico è stato iniziato con una dose di 30 mg/die, e in seguito è stato gradualmente aumentato fino alla dose massima di 720 mg/die. Alla settimana 12, la risposta PASI 75 è stata ottenuta rispettivamente nel 24% dei pazienti trattati con metotrexato e nel 19% dei pazienti trattati con gli esteri dell'acido fumarico ( $p=0,941$ ). La differenza assoluta nella riduzione del punteggio PASI medio tra i due gruppi non è risultata significativa (1,4; IC 95% da -2 a 4,7;  $p=0,417$ ). La tollerabilità dei trattamenti è risultata buona; tuttavia, 2 pazienti nel gruppo esteri dell'acido fumarico hanno interrotto la terapia a causa dell'insorgenza di diarrea e peggioramento della psoriasi (prurito), mentre nel gruppo metotrexato 4 pazienti hanno sospeso il trattamento a causa dell'aumento degli enzimi epatici. Inoltre, nel gruppo fumarato sono stati descritti 1 caso di leucocitopenia e 4 casi di eosinofilia. Gli autori hanno concluso che i due trattamenti sono risultati entrambi ugualmente efficaci in caso di psoriasi moderata-grave.

Nell'RCT in aperto condotto da Beissert et al<sup>19</sup> il trattamento con ciclosporina è stato posto a confronto con la terapia a base di micofenolato di mofetile. Sono stati reclutati 54 pazienti con psoriasi cronica a placche (PASI  $\geq 10$ ), i quali sono stati randomizzati al trattamento con ciclosporina 1,25 mg/kg/2 volte al giorno o micofenolato di mofetile 1 g/kg/2 volte al giorno. Alla settimana 6, i pazienti con una riduzione del punteggio PASI  $>60\%$  hanno ridotto la dose a una sola somministrazione di 1,25 mg/kg/die di ciclosporina o 500 mg/kg/die di micofenolato, mentre nei pazienti con miglioramento del punteggio PASI  $\leq 25\%$  il dosaggio è stato aumentato rispettivamente

a 2,5 mg/kg/2 volte al giorno e 1,5 mg/kg/2 volte al giorno. La durata dello studio è stata di 24 settimane: 12 settimane di trattamento più 12 settimane di follow-up. Alla settimana 12, il gruppo ciclosporina ha ottenuto un tasso di risposta PASI 90 superiore al gruppo micofenolato (31% *vs* 4%;  $p=0,024$ ), mentre la proporzione di pazienti che hanno raggiunto la risposta PASI 75 è risultata simile (31% *vs* 22%). La riduzione relativa del punteggio PASI è stata del 79% nel gruppo ciclosporina e del 49% nel gruppo micofenolato. Durante la fase di follow-up non sono state osservate differenze nel tasso di recidiva (aumento  $\geq 50\%$  del punteggio PASI) fra tra i due gruppi. Gli eventi avversi più frequenti per ciclosporina comprendevano aumento della bilirubina e dell'acido urico, ipertensione e ipokaliemia. Per micofenolato gli eventi avversi più frequentemente osservati sono stati aumento dei livelli ematici di bilirubina, transaminasi, lattato-deidrogenasi,  $\gamma$ -glutamyl-transferasi e acido urico.

L'RCT in aperto di Akyani et al<sup>20</sup>, condotto su 38 pazienti con psoriasi a placche (PASI > 10), ha valutato l'efficacia e la sicurezza del trattamento con micofenolato rispetto a metotrexato. Sono stati trattati 20 pazienti con micofenolato 2 g/die suddiviso in 2 dosi. Gli altri 18 pazienti hanno ricevuto 7,5 mg/settimana di metotrexato, suddivisi in 3 dosi somministrate a intervalli di 12 ore, in associazione a 1 mg/die di acido folico durante gli altri giorni della settimana. Dopo 1 settimana di trattamento la dose di metotrexato è stata aumentata a 15 mg/settimana e dopo 4 settimane a 20 mg/settimana. La durata dello studio è stata di 24 settimane: 12 settimane di trattamento più 12 settimane di follow-up. Dopo 12 settimane di terapia, il 58,8% e il 73,3% dei pazienti rispettivamente dei gruppi micofenolato e metotrexato hanno ottenuto la risposta PASI 75 ( $p < 0,05$ ). La riduzione media del punteggio PASI è stata del 65,9% nel gruppo micofenolato e dell'80,7% nel gruppo metotrexato ( $p > 0,05$ ). Tre mesi dopo la sospensione del trattamento la risposta PASI 75 è stata mantenuta nel 33,3% e nel 53,3% dei pazienti rispettivamente dei gruppi micofenolato e metotrexato ( $p > 0,05$ ). Entrambi i farmaci sono stati ben tollerati e gli effetti collaterali sono stati lievi e transitori. Tuttavia, nell'87% dei pazienti del gruppo metotrexato la dose è stata ridotta o non è stata aumentata a 15 mg/settimana a causa dell'insorgenza di eventi avversi (nausea da lieve a moderata, 80%; aumento degli enzimi epatici, 33,3%; astenia; anemia). Secondo gli autori, il micofenolato, anche se ha mostrato di essere meno efficace rispetto al metotrexato, può rappresentare una buona alternativa per il trattamento della psoriasi nei pazienti che sono intolleranti o presentano controindicazioni al metotrexato o ad altri farmaci antipsoriasici.

Bhuiyan et al<sup>21</sup> hanno condotto un RCT in aperto ( $n=60$ ) per confrontare il trattamento con metotrexato ( $n=30$ ; 7,5 mg/settimana in associazione ad acido folico 5 mg/die per gli altri giorni della settimana) rispetto al trattamento con colchicina ( $n=30$ ; 2,1 mg/die frazionati in 2 dosi) nei pazienti con psoriasi cronica a placche (PASI > 8). La durata del trattamento è stata 8 settimane, al termine delle quali la risposta PASI 50 è stata ottenuta nel 23,3% e 53,3% dei pazienti rispettivamente dei gruppi colchicina e metotrexato ( $p < 0,005$ ). Tuttavia, la riduzione del punteggio PASI medio è ri-

sultata significativa per entrambi i gruppi. Gli eventi avversi più frequenti nel gruppo colchicina comprendevano dolore addominale (46,7%), dispepsia (43,3%), nausea/vomito (36,7%) e diarrea (30%).

Nello studio di Malik et al<sup>22</sup> 50 pazienti affetti da psoriasi cronica a placche sono stati randomizzati al trattamento, della durata di 8 settimane, con azatioprina (n=25; 1,5-3 mg/kg/die) o metotrexato (n=25; 10 mg/settimana). Alla fine del periodo di trattamento, la proporzione di pazienti che ha ottenuto una riduzione del punteggio PASI >80% è stata del 73% e 27% rispettivamente nei gruppi metotrexato e azatioprina (p <0,5), mentre una riduzione del punteggio PASI compreso tra 70-79% è stata ottenuta rispettivamente nel 45% e 55% dei pazienti (p >0,5). Dai risultati emerge pertanto che azatioprina è meno efficace di metotrexato.

Lo studio clinico non randomizzato controllato condotto da Carlesimo et al<sup>23</sup> ha valutato l'efficacia e la sicurezza del trattamento con calcio folinato (n=30; 15 mg/die) in confronto al trattamento con farmaci antipsoriasici tradizionali o biotecnologici (n=28; ciclosporina, acitretina, etanercept, efalizumab, infliximab, adalimumab). I risultati hanno mostrato che nel gruppo trattato con calcio folinato il punteggio PASI medio si è ridotto da 22,78 a 7,92, mentre nel gruppo di controllo da 31,5 a 20,53. La riduzione del punteggio PASI è risultata significativa per il trattamento con calcio folinato (p ≤0,01). Inoltre, per entrambi i gruppi i livelli ematici di omocisteina sono diminuiti. Il profilo di sicurezza è risultato migliore nel gruppo calcio folinato rispetto al gruppo di controllo, in quanto nel primo gruppo non sono stati osservati eventi avversi.

Lo studio osservazionale prospettico di Gisondi et al<sup>24</sup> ha analizzato, in una coorte di 10.539 pazienti psoriasici registrati nel database del registro italiano PsoCare, le variazioni dei parametri di laboratorio e le nuove diagnosi di patologie metaboliche fino a 16 settimane dopo l'inizio di un trattamento sistemico sia tradizionale sia biotecnologico. Di seguito sono riportati i risultati relativi ai farmaci tradizionali, mentre quelli relativi ai farmaci biotecnologici sono descritti nel quesito 4 (pag. 96). Il trattamento con acitretina è risultato associato a un rischio significativo di sviluppare ipercolesterolemia (OR: 1,51) e ipertrigliceridemia (OR: 1,43). Il metotrexato è stato associato a un rischio doppio di sviluppare un aumento significativo delle transaminasi (aspartato aminotransferasi OR: 2,06; alanina aminotransferasi OR: 2,38), mentre il trattamento con ciclosporina a un aumento significativo della creatinemia e a un aumento del rischio di sviluppare ipertensione (OR: 3,31) e diabete (OR: 2,88).

La revisione non sistematica condotta da Jensen et al<sup>25</sup> ha incluso 98 pubblicazioni che descrivono 116 studi (dei quali 23 RCT) riguardanti i trattamenti sistemici di associazione per la psoriasi. Lo studio randomizzato di Asawanonda e Nateetongrungsak<sup>26</sup> ha mostrato una maggior efficacia del trattamento con metotrexato (15 mg/settimana) più NB-UVB (3 volte alla settimana) rispetto al trattamento con NB-UVB in monoterapia. Allo stesso modo, l'RCT di Shehzad et al<sup>27</sup> ha mostrato che i pazienti randomizzati al trattamento di associazione con metotrexato (10 mg/set-

timana) più PUVA (4 volte alla settimana) hanno raggiunto la remissione della malattia prima rispetto ai pazienti trattati con PUVA (4 volte alla settimana) o metotrexato in monoterapia (10 mg/settimana). In 6 studi randomizzati<sup>28-33</sup> è stata valutata l'efficacia della terapia di associazione dei retinoidi (etretinato o acitretina) più PUVA rispetto alla monoterapia con PUVA: i dati mostrano che l'associazione di PUVA e retinoidi permette di raggiungere più velocemente la remissione della malattia e di ridurre l'esposizione agli UVA (minor numero di trattamenti e dosi più basse). I risultati di altri 2 studi<sup>34,35</sup>, nei quali i pazienti sono stati randomizzati al trattamento di associazione con retinoidi più UVB o al trattamento con UVB, hanno mostrato che la terapia di associazione ha determinato un miglioramento significativo del punteggio PASI. Per quanto riguarda il tipo di fototerapia, nello studio di Özdemir et al<sup>28</sup> i pazienti (n=60) sono stati randomizzati al trattamento con acitretina più PUVA oppure acitretina più NB-UVB. I risultati hanno evidenziato che entrambe le terapie di associazione hanno la stessa efficacia.

La revisione di Krathen et al<sup>36</sup> ha valutato il rischio di sviluppare neoplasie cutanee in seguito a trattamento con farmaci antipsoriasici sia tradizionali sia biotecnologici. Per quanto riguarda la metodologia sono stati riportati i termini usati per la ricerca, l'intervallo temporale e la banca dati interrogata (Pubmed). Non sono stati descritti in dettaglio i criteri d'inclusione e la *flow-chart* degli articoli inclusi/esclusi. A causa dell'eterogeneità degli studi inclusi, i dati estratti non sono stati rielaborati in una meta-analisi, ma la sintesi finale e le relative raccomandazioni sono state riportate in maniera descrittiva. Dai dati estrapolati risulta un aumento del rischio di neoplasie cutanee soprattutto nei pazienti psoriasici trattati o in trattamento con PUVA e altri farmaci immunomodulatori. Gli autori hanno pertanto raccomandato controlli regolari della pelle nei pazienti in terapia con metotrexato, in monoterapia o in associazione con anti-TNF o che sono stati esposti o sono in trattamento con PUVA in associazione a qualsiasi farmaco immunomodulatore, in particolare con ciclosporina.

## Conclusioni

- Il trattamento con metotrexato, ciclosporina e acitretina è efficace nei pazienti con psoriasi cronica a placche.
- La risposta terapeutica è inferiore nei pazienti con BMI elevato.
- Il metotrexato dovrebbe essere somministrato alla dose iniziale di 5-10 mg e, successivamente, il dosaggio dovrebbe essere aumentato nell'arco di 4 settimane fino alla dose di 15-25 mg/settimana, secondo la condizione di base del paziente. La dose massima raccomandata è di 25 mg/settimana.
- La supplementazione con acido folico può ridurre il rischio di insorgenza di tossicità e di alterazioni dei test della funzionalità epatica, ma può ridurre l'efficacia di metotrexato. La posologia di acido folico raccomandata è di 5 mg/die per 1-3 giorni 48 ore dopo la somministrazione di metotrexato.

- Durante la terapia con metotrexato è necessario effettuare il monitoraggio della tossicità epatica, soprattutto nei pazienti con fattori di rischio (diabete, obesità, epatite, consumo di alcool), al fine di evidenziare eventuali segni precoci di fibrosi. Oltre alla valutazione periodica delle transaminasi, per il monitoraggio della tossicità epatica del metotrexato può essere utile l'impiego concomitante di FibroTest e Fibroscan insieme alla misurazione sierica del procollagene III.
- La biopsia epatica dovrebbe essere presa in considerazione per valutare la tossicità epatica qualora i test di funzionalità epatica siano persistentemente elevati.
- La terapia di associazione con metotrexato più PUVA ha mostrato una maggiore efficacia rispetto al trattamento con PUVA in monoterapia.
- La terapia di associazione con metotrexato più UVB ha mostrato una maggiore efficacia rispetto al trattamento con UVB in monoterapia.
- La ciclosporina dovrebbe essere impiegata per il trattamento in acuto (fino a 4 mesi) poiché può determinare un incremento significativo della pressione arteriosa e alterazioni renali non reversibili (fibrosi interstiziale e sclerosi glomerulare). Inoltre è stato osservato un aumento della bilirubinemia e, occasionalmente, degli enzimi epatici.
- La ciclosporina dovrebbe essere somministrata alla dose iniziale di 3-5 mg/kg/die, mentre durante la terapia di mantenimento la dose dovrebbe essere ridotta a 2,5-3,5 mg/kg/die.
- Prima di iniziare un eventuale trattamento con ciclosporina, i pazienti dovrebbero essere valutati per i fattori che possono aumentare il rischio di nefrotossicità, fra cui l'obesità, l'età avanzata, l'ipertensione e l'uso concomitante di farmaci nefrotossici.
- Durante la terapia con ciclosporina è necessario effettuare il monitoraggio della tossicità renale (dosaggio della creatinemia), al fine di evidenziare eventuali segni precoci di nefrotossicità.
- La terapia di associazione con ciclosporina a basso dosaggio (2 mg/kg/die) più calcipotriolo/betametasone dipropionato ha mostrato una maggiore efficacia rispetto al trattamento con ciclosporina in monoterapia.
- L'efficacia del trattamento con acitretina in monoterapia nei pazienti psoriasici è risultata limitata.
- La dose iniziale di acitretina dovrebbe essere 10-25 mg/die; successivamente può essere gradualmente aumentata fino a 50 mg/die (dose ottimale 25-50 mg/die).
- L'incidenza di eventi avversi aumenta significativamente con la somministrazione di dosaggi più alti di acitretina (75 mg/die).
- Il trattamento con acitretina può causare effetti avversi a carico del fegato (aumento degli enzimi epatici e, più raramente, epatite tossica o colestatica), iperlipidemia, ipercolesterolemia e ipoglicemia nei pazienti diabetici.
- Prima di iniziare un eventuale trattamento con acitretina, i pazienti dovrebbero es-

sere valutati per i fattori che possono aumentare il rischio di tossicità, fra cui insufficienza epatica, consumo di alcool, insufficienza renale, obesità, diabete.

- Nei pazienti in trattamento con acitretina, al fine di evidenziare precocemente eventuali tossicità, è necessario effettuare periodicamente i test ematici della funzionalità epatica e renale e il monitoraggio delle concentrazioni sieriche di trigliceridi, colesterolo e glicemia.
- L'acitretina non deve essere impiegata durante la gravidanza in quanto è teratogena (rischio maggiore per l'esposizione durante i primi 3 mesi di gestazione).
- Il trattamento a lungo termine (2-4 anni) con retinoidi è stato associato con evidenze radiografiche di calcificazione dei tendini e dei legamenti extraspinali.
- La terapia di associazione con acitretina e PUVA è risultata più efficace rispetto al trattamento con PUVA in monoterapia. Tuttavia, per la terapia di associazione è stato osservato un numero maggiore di eventi avversi.
- La terapia di associazione acitretina più UVB è risultata più efficace rispetto al trattamento con UVB in monoterapia.
- Il trattamento con acitretina in associazione a calcipotriolo ha mostrato benefici aggiuntivi in termini di efficacia rispetto al trattamento con acitretina in monoterapia.
- Il trattamento con esteri dell'acido fumarico ha mostrato una scarsa efficacia.
- Tutti i trattamenti sistemici non devono essere impiegati in gravidanza. In letteratura esistono evidenze del loro effetto teratogeno anche dopo alcuni mesi dall'assunzione.
- In letteratura non sono disponibili chiare evidenze sul possibile aumento di rischio di tumori cutanei nei pazienti psoriasici in trattamento con farmaci convenzionali. Tuttavia, è stato osservato un aumento del rischio nei pazienti che sono stati esposti o che sono in trattamento con PUVA in associazione a qualsiasi farmaco immunomodulatore e, in particolare, con ciclosporina, metotrexato e farmaci anti-TNF. Pertanto, considerato il loro rischio di base già elevato, è consigliato un attento monitoraggio.

## Discussione

- Il *panel* multidisciplinare degli esperti ha osservato che, nel periodo di riferimento per la ricerca bibliografica, non sono stati pubblicati i risultati di studi di confronto diretto tra terapie sistemiche tradizionali.
- Il *panel* ha evidenziato la carenza di studi condotti su pazienti psoriasici che abbiano valutato la posologia ottimale della supplementazione con acido folico.
- Dalle discussioni è emerso che l'impiego di FibroTest e della misurazione sierica del procollagene III, per il monitoraggio della tossicità epatica in corso di terapia con metotrexato, non sono di facile applicazione e i risultati sono influenzati da infiammazioni acute o emolisi.

- Il *panel* ha precisato che in Italia è pratica clinica somministrare la ciclosporina a cicli della durata massima di sei mesi anche per lunghi periodi di trattamento.
- Il *panel* ha osservato che per il monitoraggio della tossicità renale durante terapia con ciclosporina dovrebbe essere valutata la microalbuminuria poiché è una metodica più sensibile rispetto alla valutazione della creatininemia.
- Il *panel* ha inoltre sottolineato che, tra i farmaci tradizionali, l'acitretina è l'unico privo di attività immunosoppressiva. Essa può quindi essere impiegata nei pazienti psoriasici per i quali non sia indicata una terapia con farmaci immunosoppressori (per esempio i pazienti oncologici).
- Il *panel* ha rilevato che l'acido fumarico non è in commercio in Italia; le pubblicazioni reperite in letteratura riguardano studi condotti all'estero. In Italia l'acido fumarico è commercializzato come integratore (esteri dell'acido fumarico a bassa concentrazione) o in formulazione topica.
- Il *panel* ha concordato sugli effetti nocivi dei trattamenti sistemici in gravidanza, e ha ritenuto opportuno ribadire la controindicazione all'impiego di tali farmaci in gravidanza.
- Il *panel* ha deciso di aggiungere alle raccomandazioni un suggerimento relativo all'importanza dell'associazione tra psoriasi e sindrome metabolica, con conseguente aumento del rischio cardiovascolare.
- Durante la fase di revisione in aperto della linea guida, è stato specificato che il trattamento con ciclosporina, sebbene associato ad un aumento del rischio di aborto, parto pretermine e basso peso alla nascita, potrebbe essere impiegato come trattamento di terza linea dopo un'attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio in pazienti selezionate. La terapia con metotrexato e acitretina è controindicata a causa degli effetti abortigeni (metotrexato), mutageni (metotrexato) o teratogeni (retinoidi, metotrexato)<sup>37</sup>. Per l'acitretina è inoltre necessario un periodo di 2 anni dopo la sospensione del trattamento prima di un eventuale gravidanza.
- Durante la fase di revisione da parte dei referee è stata evidenziata la necessità di monitorare la pressione arteriosa, in quanto sintomo della tossicità renale.

## Raccomandazioni

- ▶ Nei pazienti con psoriasi grave o refrattaria ad altri trattamenti (terapia topica o fototerapia) dovrebbe essere considerato il trattamento con ciclosporina, metotrexato o acitretina, dopo un'attenta valutazione dei benefici e dei rischi.
- ▶ Il metotrexato è raccomandato per la terapia a lungo termine e nei casi in cui è presente l'artrite psoriasica.
- ▶ La ciclosporina è raccomandata per la terapia intermittente a breve termine.
- ▶ L'acitretina può essere considerata come alternativa terapeutica.

- √ Le donne in gravidanza non dovrebbero essere trattate con farmaci convenzionali sistemici. Le donne in età fertile dovrebbero adottare un'adeguata contraccezione per periodi variabili, anche dopo la sospensione, in funzione del farmaco impiegato.
- √ Considerata l'associazione della psoriasi con la sindrome metabolica e un aumento del rischio cardiovascolare, e tenuto conto della predittività del BMI sulla risposta terapeutica, occorre valutare nel singolo paziente la presenza delle componenti della sindrome metabolica e dei fattori di rischio cardiovascolari per mettere in atto misure di intervento mirato.

## Bibliografia

---

1. Montaudié H, Sbidian E et al. Methotrexate in psoriasis: a systematic review of treatment modalities, incidence, risk factors and monitoring of liver toxicity. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011;25(Suppl 2):12-8.
2. Dogra S, Krishna V, Kanwar AJ. Efficacy and safety of systemic methotrexate in two fixed doses of 10 mg or 25 mg orally once weekly in adult patients with severe plaque-type psoriasis: a prospective, randomized, double-blind, dose-ranging study. *Clin Exp Dermatol* 2012;37(7):729-34.
3. Radmanesh M, Rafiei B et al. Weekly vs. daily administration of oral methotrexate (MTX) for generalized plaque psoriasis: a randomized controlled clinical trial. *Int J Dermatol* 2011;50(10):1291-3.
4. Mahajan R, Kaur I, Kanwar AJ. Methotrexate/narrowband UVB phototherapy combination vs. narrowband UVB phototherapy in the treatment of chronic plaque-type psoriasis--a randomized single-blinded placebo-controlled study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010;24(5):595-600.
5. Saurat JH, Langley RG et al. Relationship between methotrexate dosing and clinical response in patients with moderate to severe psoriasis: subanalysis of the CHAMPION study. *Br J Dermatol* 2011;165(2):399-406.
6. Saurat JH, Stingl G et al. 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(3):558-66.
7. Lindsay K, Fraser AD et al. Liver fibrosis in patients with psoriasis and psoriatic arthritis on long-term, high cumulative dose methotrexate therapy. *Rheumatology (Oxford)* 2009;48(5):569-72.
8. Maza A, Montaudié H et al. Oral cyclosporin in psoriasis: a systematic review on treatment modalities, risk of kidney toxicity and evidence for use in non-plaque psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011;25(Suppl 2):19-27.
9. Shintani Y, Kaneko N et al. Safety and efficacy of a fixed-dose cyclosporin microemulsion (100 mg) for the treatment of psoriasis. *J Dermatol* 2011;38(10):966-72.
10. Vena GA, Galluccio A et al. Combined treatment with low-dose cyclosporine and calcipotriol/betamethasone dipropionate ointment for moderate-to-severe plaque psoriasis: a randomized controlled open-label study. *J Dermatolog Treat* 2012;23(4):255-60.
11. Colombo D, Cassano N et al. Psoriasis relapse evaluation with week-end cyclosporine A treatment: results of a randomized, double-blind, multicenter study. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2010;23(4):1143-52.
12. Colombo D, Flori L et al. Clinical outcome evaluation following cyclosporine a treatment in moderate to severe psoriasis: a retrospective study. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2010;23(1):363-7.
13. Robert N, Wong GW, Wright JM. Effect of cyclosporine on blood pressure. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(1):CD007893.
14. Sbidian E, Maza A et al. Efficacy and safety of oral retinoids in different psoriasis subtypes: a systematic literature review. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011;25(Suppl 2):28-33.
15. Ormerod AD, Campalani E et al. British Association

- of Dermatologists guidelines on the efficacy and use of acitretin in dermatology. *Br J Dermatol* 2010;162(5):952-63.
16. Haushalter K, Murad EJ et al. Efficacy of low-dose acitretin in the treatment of psoriasis. *J Dermatolog Treat* 2012;23(6):400-3.
  17. Wain EM, Darling MI et al. Treatment of severe, recalcitrant, chronic plaque psoriasis with fumaric acid esters: a prospective study. *Br J Dermatol* 2010;162(2):427-34.
  18. Fallah Arani S, Neumann H et al. Fumarates vs. methotrexate in moderate to severe chronic plaque psoriasis: a multicentre prospective randomized controlled clinical trial. *Br J Dermatol* 2011;164(4):855-61.
  19. Beissert S, Pauser S et al. A comparison of mycophenolate mofetil with ciclosporine for the treatment of chronic plaque-type psoriasis. *Dermatology* 2009;219(2):126-32.
  20. Akhyani M, Chams-Davatchi C et al. Efficacy and safety of mycophenolate mofetil vs. methotrexate for the treatment of chronic plaque psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010;24(12):1447-51.
  21. Bhuiyan MSI, Sikder Md A et al. Role of oral colchicine in plaque type psoriasis. A randomized clinical trial comparing with oral methotrexate. *JPAD* 2010; 20:146-51.
  22. Malik T, Ejaz A. Comparison of methotrexate and azathioprine in the treatment of psoriasis: a randomized controlled trial. *JPAD* 2010;20:152-7.
  23. Carlesimo M, Mari E et al. Safety and efficacy of calcium folinate in psoriasis: an observational study. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2010;23(2):649-53.
  24. Gisondi P, Cazzaniga S et al. Metabolic abnormalities associated with initiation of systemic treatment for psoriasis: evidence from the Italian Psocare Registry. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013;27(1):e30-41.
  25. Jensen P, Skov L, Zachariae C. Systemic combination treatment for psoriasis: a review. *Acta Derm Venereol* 2010;90(4):341-9.
  26. 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. *J Am Acad Dermatol* 2006;54(6):1013-8.
  27. Shehzad T, Dar NR, Zakria M. Efficacy of concomitant use of PUVA and methotrexate in disease clearance time in plaque type psoriasis. *J Pak Med Assoc* 2004;54(9):453-5.
  28. Ozdemir M, Engin B et al. A randomized comparison of acitretin-narrow-band TL-01 phototherapy and acitretin-psoralen plus ultraviolet A for psoriasis. *Acta Derm Venereol* 2008;88(6):589-93.
  29. Lauharanta J, Geiger JM. A double-blind comparison of acitretin and etretinate in combination with bath PUVA in the treatment of extensive psoriasis. *Br J Dermatol* 1989;121(1):107-12.
  30. Lauharanta J, Juvakoski T, Lassus A. A clinical evaluation of the effects of an aromatic retinoid (Tigason), combination of retinoid and PUVA, and PUVA alone in severe psoriasis. *Br J Dermatol* 1981;104(3):325-32.
  31. Parker S, Coburn P et al. A randomized double-blind comparison of PUVA-etretinate and PUVA-placebo in the treatment of chronic plaque psoriasis. *Br J Dermatol* 1984;110(2):215-20.
  32. Tanew A, Guggenbichler A et al. Photochemotherapy for severe psoriasis without or in combination with acitretin: a randomized, double-blind comparison study. *J Am Acad Dermatol* 1991;25(4):682-4.
  33. Saurat JH, Geiger JM et al. Randomized double-blind multicenter study comparing acitretin-PUVA, etretinate-PUVA and placebo-PUVA in the treatment of severe psoriasis. *Dermatologica* 1988;177(4):218-24.
  34. Ruzicka T, Sommerburg C et al. Efficiency of acitretin in combination with UV-B in the treatment of severe psoriasis. *Arch Dermatol* 1990;126(4):482-6.
  35. Lowe NJ, Prystowsky JH et al. Acitretin plus UVB therapy for psoriasis. Comparisons with placebo plus UVB and acitretin alone. *J Am Acad Dermatol* 1991;24(4):591-4.
  36. Krathen MS, Gottlieb AB, Mease PJ. Pharmacologic immunomodulation and cutaneous malignancy in rheumatoid arthritis, psoriasis, and psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 2010;37(11):220.
  37. Bae YS, Van Voorhees AS et al. Review of treatment options for psoriasis in pregnant or lactating women: from the Medical Board of the National Psoriasis Foundation. *J Am Acad Dermatol* 2012;67(3):459-77.

- **Quesito 4** • Nei pazienti con psoriasi esistono evidenze che un trattamento con farmaci biotecnologici sia migliore rispetto a un altro in termini di efficacia, sicurezza, accettabilità e compliance del paziente?

Banche dati consultate	Cochrane, Medline, Embase
Tipologia di studi inclusi	Revisioni, RCT ed estensioni in aperto di RCT, <i>pooled analysis</i> di RCT, studi clinici non randomizzati, studi osservazionali
Pubblicazioni totali	1.350
Pubblicazioni inizialmente selezionate	122
Pubblicazioni incluse	48
Studi inclusi	46

La linea guida SIGN 121 ha formulato le raccomandazioni per questo quesito basandosi sui risultati della linea guida della British Association of Dermatologists (BAD)<sup>1</sup>. Pertanto, in questo quesito si farà riferimento a entrambe le linee guida. Gli studi individuati per questo quesito integrano e approfondiscono in maniera coerente i dati riportati nella linee guida SIGN 121 e BAD sull'efficacia e la tollerabilità dei farmaci biotecnologici impiegati per il trattamento della psoriasi cronica a placche. Attraverso la ricerca della letteratura, inizialmente sono stati selezionati 22 studi e successivamente, in seguito all'aggiornamento della ricerca bibliografica deciso dal comitato di coordinamento, sono stati aggiunti altri 24 studi. Gli studi inclusi comprendono:

- 9 revisioni (di cui 7 sistematiche);
- 12 RCT;
- 5 estensioni in aperto di RCT precedentemente inclusi nella linea guida SIGN;
- 3 *pooled analysis* di RCT;
- 4 studi clinici non randomizzati;
- 13 studi osservazionali.

Di seguito, per ciascuno dei farmaci biotecnologici disponibili in Italia con indicazione al trattamento della psoriasi cronica a placche, è riportata la sintesi dei risultati degli studi inclusi e nel paragrafo finale sono descritti i risultati degli studi di confronto tra due o più farmaci biotecnologici.

## Infliximab

Sono stati inclusi 3 RCT.

## Sintesi delle prove

I primi due studi<sup>2,3</sup> sono stati condotti rispettivamente su 54 (psoriasi cronica a

placche n=37; artrite psoriasica n=17) e 129 pazienti (psoriasi cronica a placche), in entrambi i casi di etnia asiatica, per valutare l'efficacia e la sicurezza del trattamento con infliximab. Tutti e due gli studi prevedevano 2 fasi consecutive: la prima di induzione con randomizzazione in doppio cieco fino alla settimana 14, e la seconda di mantenimento in aperto fino alla settimana 78 nel primo studio<sup>2</sup> e fino alla settimana 22 nel secondo studio<sup>3</sup>. Nella fase di induzione i pazienti arruolati sono stati randomizzati a ricevere, con un rapporto 2:1, un'infusione endovenosa della durata di 2 ore di infliximab (5 mg/kg) o placebo alla settimana 0 e alle settimane 2 e 6. Nella fase di mantenimento, il gruppo di trattamento con infliximab ha continuato a ricevere il farmaco ogni 8 settimane a partire dalla settimana 14 rispettivamente fino alla settimana 62 nello studio di Torii et al<sup>2</sup> e fino alla settimana 22 nello studio di Yang et al<sup>3</sup>. In questa seconda fase il gruppo placebo in entrambi gli studi ha iniziato ad assumere infliximab dalla settimana 16: le prime due infusioni con un intervallo di 2 settimane e la terza con un intervallo di 4 settimane (fase di induzione) e successivamente, solo nello studio di Torii et al<sup>2</sup>, ogni 8 settimane fino alla settimana 62. In entrambi gli studi, una proporzione elevata di pazienti trattati con infliximab hanno raggiunto un miglioramento del 75% del punteggio PASI (PASI 75): alla settimana 10, nel gruppo di trattamento con infliximab, il 68,6% dei pazienti nello studio di Torii et al<sup>2</sup> e l'81,0% dei pazienti nello studio di Yang et al<sup>3</sup> hanno raggiunto la risposta PASI 75, mentre nel gruppo placebo la proporzione di pazienti è stata rispettivamente 0% e 2,2% (p <0,001). Inoltre, è stato osservato un miglioramento significativo nel punteggio PGA e DLQI nel gruppo infliximab rispetto al gruppo placebo (p <0,001). Tali risultati sono stati mantenuti fino a tutto il periodo di osservazione (66 settimane nello studio di Torii et al<sup>2</sup> e 26 settimane nello studio di Yang et al<sup>3</sup>). A conferma della maggiore efficacia di infliximab, i pazienti del gruppo placebo dopo terapia con infliximab nella fase in aperto hanno riportato un tasso di risposta PASI 75 simile a quello osservato nel gruppo infliximab alla settimana 10. Anche in questo caso, la risposta a infliximab è stata mantenuta fino alla fine del periodo di osservazione. Per quanto riguarda la sicurezza di impiego di infliximab, riportata nello studio di Torii et al<sup>2</sup>, l'incidenza di eventi avversi gravi che hanno causato l'interruzione del trattamento è stata del 2% per le infezioni e del 6% per le reazioni da infusione. Altri eventi avversi, riportati con maggiore frequenza, comprendono la comparsa di anticorpi anti-dsDNA (86%), non seguita tuttavia dall'insorgenza di sintomi lupus-simili, di anticorpi anti-nucleo (ANA) (36%) e di nasofaringiti (50%). Inoltre, nel 20% dei pazienti è stata riscontrata la presenza di anticorpi anti-infliximab che si è associata alla riduzione delle concentrazioni ematiche del farmaco e quindi dell'efficacia terapeutica. Anche nel secondo studio<sup>3</sup> l'incidenza di eventi avversi è stata maggiore nel gruppo infliximab rispetto al gruppo di controllo. Inoltre, sono stati osservati tre casi di tubercolosi e un caso di epatite e tumore del pancreas con metastasi epatiche e spleniche che hanno causato il decesso del paziente.

Il terzo studio randomizzato in aperto con controllo attivo, denominato RESTORE-1<sup>4</sup>, è stato il primo ad aver confrontato direttamente l'efficacia e la sicurezza di infliximab rispetto a metotrexato in pazienti adulti con psoriasi a placche di grado moderato-grave. In totale 868 pazienti (PASI >12) sono stati randomizzati al trattamento con infliximab (n=653; 5 mg/kg alle settimane 0, 2, 6, 14 e 22) o metotrexato (n=215; 15 mg/settimana con un incremento della dose a 20 mg/settimana alla settimana 6 se la risposta PASI era inferiore al 25%). Alla settimana 16 i pazienti che non avevano mostrato una risposta adeguata (miglioramento del punteggio PASI <50%) o che avevano sviluppato intolleranza alla terapia potevano cambiare gruppo di trattamento. I risultati di questo studio hanno evidenziato una maggiore efficacia di infliximab rispetto a metotrexato, in quanto il raggiungimento della risposta PASI 75 alla settimana 16 e 26 è stato ottenuto in una percentuale significativamente maggiore (p <0,001) nei pazienti trattati con infliximab (rispettivamente 78% e 77%) rispetto ai pazienti trattati con metotrexato (rispettivamente 42% e 31%). Inoltre, un maggior numero di pazienti nel gruppo metotrexato ha sospeso il trattamento (41%) rispetto al gruppo infliximab (17%). Questa differenza è stata causata essenzialmente dall'elevato numero di pazienti del gruppo metotrexato (29%) che sono passati nel gruppo infliximab alla settimana 16. Miglioramenti significativi sono stati riportati anche per i punteggi PGA, DLQI, PASI 50 e PASI 90. Il tempo mediano per il raggiungimento della risposta PASI 75 è risultato inferiore nel gruppo infliximab (46 giorni; IC 95%: 45-50) rispetto al gruppo metotrexato (127 giorni; IC 95%: 113-154; p <0,0001). Risposte simili sono state osservate anche nei pazienti che sono passati da metotrexato a infliximab. Complessivamente l'incidenza di eventi avversi è risultata simile tra i due gruppi (64% vs 63%), ma l'incidenza di eventi avversi gravi è stata più alta nel gruppo infliximab (7% vs 3%). Per quanto riguarda infliximab, le reazioni da infusione sono state quelle più frequentemente osservate (9% totali, 1% gravi), alle quali hanno fatto seguito le infezioni del tratto respiratorio superiore (6%). Inoltre, una maggiore proporzione di pazienti ha interrotto il trattamento con infliximab a causa di eventi avversi (12% vs 4%).

## Etanercept

Sono stati inclusi 5 RCT, 2 estensioni in aperto di RCT, 1 *pooled analysis* di RCT, 2 revisioni di RCT e studi osservazionali e 1 studio osservazionale.

## Sintesi delle prove

Tra gli RCT inclusi, gli studi PRESTA<sup>5,6</sup> e PRISTINE<sup>7</sup>, che hanno arruolato rispettivamente 752 e 273 pazienti affetti da psoriasi di grado moderato-grave o artrite psoriasica, hanno valutato l'efficacia e la sicurezza a 12 e 24 settimane di due differenti schemi posologici di etanercept. Ciascuno studio prevedeva due fasi:

- la prima in cieco, durante la quale i pazienti erano randomizzati al trattamento con

etanercept per via sottocutanea (50 mg/2 volte la settimana o 50 mg/settimana per 12 settimane);

- la seconda in aperto, durante la quale entrambi i gruppi sono stati trattati con etanercept 50 mg/settimana per altre 12 settimane.

Ai pazienti è stato consentito l'impiego di corticosteroidi topici a potenza medio-bassa sul cuoio capelluto, ascelle e inguine; successivamente, solo nello studio PRISTINE, a partire dalla settimana 12, potevano essere applicati anche trattamenti topici a base di corticosteroidi di maggiore potenza e in associazione con analoghi della vitamina D. I risultati di entrambi gli studi hanno mostrato una maggiore efficacia di etanercept alla dose più alta (50 mg/2 volte settimana) sia a 12 sia a 24 settimane. Nello studio PRESTA alla settimana 12 la risposta PASI 75 è stata ottenuta nel 54,9% dei pazienti trattati con etanercept 50 mg/2 volte la settimana e nel 36,4% dei pazienti trattati con 50 mg/settimana. Risultati simili sono stati ottenuti nello studio PRISTINE (raggiungimento della risposta PASI 75 nel 62,4% e 37,2% rispettivamente nei due gruppi di trattamento). La differenza di efficacia è rimasta statisticamente significativa anche alla settimana 24, quando entrambi i gruppi erano stati trattati alla dose di 50 mg/settimana. Nello studio PRESTA la risposta PASI 75 è stata raggiunta, rispettivamente, nel 70,3% e 62,3% dei due gruppi di trattamento, mentre nello studio PRISTINE la risposta PASI 75 è stata ottenuta nel 78,9% e 59,9% dei pazienti. Anche i punteggi delle scale di valutazione PGA e DLQI sono migliorati e le differenze tra i due gruppi sono risultate significative. Per quanto concerne la sicurezza di etanercept, i dati riportati dagli studi PRESTA e PRISTINE non hanno mostrato differenze significative nell'incidenza di eventi avversi tra i due gruppi di trattamento. Gli eventi più frequenti sono stati infezioni del tratto respiratorio superiore, reazioni nel sito di iniezione, cefalea, aumento delle concentrazioni sieriche di insulina, diarrea, artralgia, astenia. In totale gli eventi avversi gravi osservati nei due studi comprendevano infezioni gravi (0,7-4%), 1 caso di patologia demielinizzante (studio PRISTINE), 4 casi di tumori cutanei (3 nello studio PRESTA e 1 nel PRISTINE), 1 caso di tumore mammario (studio PRESTA), 1 caso di tumore del cavo orale (studio PRISTINE).

Lo studio CRYSTEL<sup>8</sup> randomizzato in aperto, della durata di 54 settimane, ha esaminato l'efficacia autovalutata dal paziente (*Patient Reported Outcome*, PRO) e la sicurezza di due diversi schemi terapeutici con etanercept: il primo continuativo con 25 mg/2 volte alla settimana, il secondo intermittente con 50 mg/2 volte alla settimana, per un periodo massimo di 12 settimane oppure fino al raggiungimento del punteggio PGA ≤2. Successivamente, in seguito alla eventuale ricomparsa della malattia (PGA >2) nel gruppo con terapia intermittente, il trattamento è stato ripristinato alla dose di 25 mg/2 volte alla settimana. Con entrambe le modalità di trattamento è emerso che i pazienti, oltre a una riduzione della gravità delle lesioni, hanno ottenuto anche un miglioramento significativo della qualità di vita, misurato con

le scale DLQI e EuroQol-5D (EQ-5D), della depressione (*Hospital Anxiety and Depression Scale*, HADS) e dei dolori articolari (*Short Form-36*, SF-36). Le differenze tra i due gruppi di trattamento sono risultate significative solo per i punteggi delle scale di valutazione DLQI e EQ-5D, sia EQ-5D utility sia EQ-5D *Visual Analogue Scale* (EQ-5D-VAS).

Un altro studio<sup>9</sup> randomizzato in aperto (n=421) ha valutato l'accettabilità da parte dei pazienti di due diversi dispositivi per la somministrazione di etanercept: siringa pre-riempita o penna pre-riempita. I risultati hanno mostrato una migliore accettabilità per la penna rispetto alla siringa.

L'ultimo RCT in singolo cieco (n=99)<sup>10</sup> ha valutato l'efficacia dell'associazione della fototerapia con NB-UVB con etanercept 50 mg/settimana in pazienti che non avevano mostrato un miglioramento del 90% nel punteggio PASI (PASI 90) dopo 12 settimane di trattamento con etanercept (50 mg/2 volte alla settimana). Alla settimana 24 la risposta PASI 90 in entrambi i bracci di trattamento è risultata simile (16,2% nel gruppo etanercept più NB-UVB rispetto al 15,8% nel gruppo etanercept in monoterapia; p=1,0). L'assenza di una differenza significativa potrebbe essere dovuta alla scarsa aderenza al trattamento con NB-UVB: solo il 21,6% dei pazienti ha mostrato un'aderenza  $\geq 80\%$ . Nei pazienti con alta aderenza al trattamento con NB-UVB, la risposta PASI-90 alla settimana 16 è stata del 42,9% per etanercept più NB-UVB rispetto al 3,4% per il trattamento con etanercept in monoterapia (p=0,018). Entrambi i trattamenti sono stati ben tollerati.

I dati sull'efficacia e la sicurezza di etanercept a lungo termine provengono da 2 estensioni in aperto di RCT<sup>11,12</sup>. La prima è lo studio 20030115<sup>11</sup>, che ha arruolato 915 pazienti provenienti dagli studi 20021639<sup>13</sup> e 20021642<sup>14</sup>, e prevedeva la somministrazione di etanercept alla dose di 50 mg/settimana per 12 settimane; successivamente i pazienti che non avevano ottenuto la risposta PASI 75 o che avevano un'attività di malattia residua significativa nelle aree importanti dal punto di vista estetico o funzionale (viso, superficie palmo-plantare, cuoio capelluto) potevano aumentare la dose a 50 mg/2 volte alla settimana, mentre gli altri pazienti continuavano ad assumere la stessa dose fino a 48 settimane, pur potendo continuare fino a 72 settimane. I pazienti che hanno effettuato 48 settimane di trattamento erano 818 (89,7%), mentre quelli che hanno completato lo studio erano 485 (53,2%). Questo studio complessivamente fornisce dati sull'impiego di etanercept fino a 2,5 anni. Alla settimana 48 i risultati hanno mostrato che la risposta PASI 75 è stata raggiunta dal 68% dei pazienti che hanno mantenuto la dose a 50 mg/settimana, e dal 44% dei pazienti del gruppo che ha aumentato la dose a 50 mg/2 volte alla settimana. L'efficacia terapeutica è stata mantenuta fino alla settimana 72, anche se con una leggera diminuzione del tasso di risposta PASI 75 (rispettivamente 60% nel braccio trattato con 50 mg/settimana e 43% nel braccio trattato con il dosaggio più alto).

Il secondo studio 20040216<sup>12</sup> riporta una valutazione degli effetti a lungo termine

di etanercept fino a 4 anni ed è stato condotto su 506 pazienti provenienti in parte (n=180) dallo studio randomizzato 20021642<sup>14</sup> e dalla sua estensione in aperto 20030115<sup>11</sup>, e in parte (n=297) dallo studio randomizzato 20030117<sup>15</sup>. I pazienti arruolati hanno assunto etanercept alla dose di 50 mg/settimana o 50 mg/2 volte alla settimana, a seconda della risposta terapeutica mostrata nelle prime 12 settimane di trattamento, fino a 48 settimane per i pazienti provenienti dallo studio 20030115<sup>11</sup> e fino a 96 settimane per quelli provenienti dallo studio 20030117<sup>15</sup>. L'efficacia è stata valutata in base alla percentuale di pazienti che ottenevano un punteggio di 0 o 1 nella scala PGA. Dopo 3 mesi il 44,3% dei pazienti ha risposto al trattamento (PGA  $\leq$ 1), ma questo risultato non è stato mantenuto fino alla fine dello studio (a 48 mesi la proporzione di pazienti in remissione era 19,4%). Tuttavia, i risultati di efficacia a 24 mesi (23,3%) sono stati mantenuti fino a 48 mesi.

I dati riguardanti la sicurezza di impiego di etanercept negli studi di estensione sopra descritti sono stati analizzati complessivamente insieme ai dati provenienti dagli RCT compresi nella *pooled analysis* condotta da Pariser et al<sup>16</sup>. L'analisi ha incluso 7 studi:

- 1 studio randomizzato di fase II in doppio cieco controllato con placebo non incluso nella linea guida BAD<sup>17</sup>;
- 3 studi randomizzati di fase III in doppio cieco controllati con placebo<sup>13-15, 18</sup>;
- 1 estensione in aperto di RCT inclusi nella linea guida BAD<sup>11</sup>;
- 2 studi di fase III in aperto, di cui solo 1 incluso nella linea guida BAD<sup>19,20</sup>.

L'obiettivo dell'analisi era quello di determinare se il trattamento a dosi più elevate o l'esposizione prolungata a etanercept nei pazienti con psoriasi fosse associato a un rischio maggiore di eventi avversi. Nell'analisi a breve termine (n=1.965, dati provenienti da studi controllati fino a 12 settimane) la frequenza di infezioni e altri eventi avversi, sia gravi sia non gravi, era simile tra i gruppi di trattamento con etanercept a diversi dosaggi (25 mg/settimana, 25 mg/2 volte alla settimana o 50mg/settimana, 50 mg/2 volte alla settimana) e placebo. Inoltre, i dati dell'analisi a lungo termine (n=4.410, fino a 144 settimane), nei quali manca il confronto con il placebo in quanto provengono da estensioni in aperto di RCT, mostrano che la frequenza di eventi avversi non è correlata alla dose e non aumenta con il tempo di esposizione. Il rischio relativo per i tumori (esclusi NMSC) non è risultato significativo rispetto al placebo. Tuttavia, l'incidenza di NMSC è risultata più alta rispetto al gruppo placebo e non correlata alla dose, e anche in questo caso il rischio relativo non è risultato significativo. I dati a lungo termine hanno evidenziato 30 casi di tumori (esclusi NMSC), 25 casi di SCC in 22 pazienti, 30 casi di BCC in 28 pazienti. Altri eventi avversi gravi comprendevano 2 casi di linfoma, 2 casi di demielinizzazione, 7 casi di insufficienza cardiaca congestizia. I tassi di incidenza standardizzati per NMSC, indipendentemente dalla dose di etanercept somministrata, sono stati confrontati con quelli provenienti da studi condotti sulle popolazioni del Minnesota e dell'Arizona, perché questi stati rappresenta-

no due estremi di esposizione solare (bassa per il Minnesota, alta per l'Arizona). Il rapporto di incidenza standardizzato (*standardized incidence ratio*, SIR) per l'SCC ha mostrato un rischio di circa due e quattro volte superiore rispetto a quello stimato rispettivamente nei pazienti del database dell'Arizona e del Minnesota. Queste differenze tra casi osservati rispetto a quelli previsti sono risultate significative per il confronto con il database del Minnesota, ma non per quello con il database dell'Arizona. Per quanto riguarda i BCC, il SIR è stato calcolato solo per il confronto con il database dell'Arizona, e ha mostrato un rischio significativamente inferiore rispetto a quello previsto per questo stato.

La revisione di Vena et al<sup>21</sup> ha valutato l'efficacia e la sicurezza di etanercept in monoterapia e in associazione con altri trattamenti, includendo i dati di RCT e studi osservazionali condotti in Italia. La revisione ha analizzato in totale 810 pazienti: l'analisi sull'efficacia di etanercept in monoterapia ha mostrato risultati simili nonostante il diverso schema di dosaggio impiegato, con un tasso di raggiungimento della risposta PASI 75 alla settimana 12 del 31,7-54% nei pazienti con 50 mg/2 volte alla settimana, e del 36-45% nei pazienti trattati con il dosaggio più basso (50 mg/settimana). Alla settimana 24, indipendentemente dal dosaggio utilizzato durante la fase di induzione, la risposta PASI 75 è stata osservata nel 66-80% dei pazienti. Uno degli studi inclusi ha mostrato che il tasso di risposta PASI 75 è stato mantenuto a lungo termine fino alla settimana 96 (77,7% dei pazienti). Inoltre, la risposta all'etanercept non è stata influenzata dal precedente impiego di altri farmaci biotecnologici anti-TNF<sup>22</sup>. Negli studi<sup>23,24</sup> che hanno valutato l'uso intermittente di etanercept è stato osservato che la recidiva si manifestava gradualmente, dopo un periodo di latenza medio di 6-16 settimane dalla sospensione del farmaco. Dopo l'interruzione di etanercept, i pazienti trattati in sequenza con altre terapie, per lo più topiche, hanno recidivato più tardi rispetto a quelli che non avevano ricevuto alcun trattamento (tempo medio alla recidiva rispettivamente di 174 e 117 giorni)<sup>23</sup>. I dati di sicurezza riportati nello studio di Mazzotta et al<sup>22</sup>, incluso nella revisione di Vena et al<sup>21</sup>, indicano che gli eventi avversi più frequenti in corso di trattamento con etanercept sono stati reazioni nel sito di iniezione, astenia, cistite, cefalea. In 4 pazienti il trattamento è stato sospeso a causa dell'insorgenza di eventi avversi (trombocitopenia, vasculite degli arti inferiori, orticaria e ulcera gastrica). Nello studio di Arcese et al<sup>23</sup> è stato riportato un caso di BCC.

La revisione ha analizzato anche i dati di studi sull'efficacia di etanercept in associazione con altri trattamenti. Secondo i dati ottenuti da De Simone et al<sup>25</sup> l'aggiunta della fototerapia con NB-UVB potenza e accelera l'attività terapeutica di etanercept. Infatti, dopo 12 settimane (n=33) la risposta PASI 75 è stata raggiunta nell'81,8% dei pazienti. Anche l'associazione con trattamenti topici ha potenziato l'efficacia di etanercept.

Uno studio in aperto, condotto su un sottogruppo di pazienti che non avevano rag-

giunto la risposta PASI 50 (n=45) dopo 12 settimane di trattamento con etanercept 50 mg/2 volte alla settimana, ha mostrato che l'associazione di calcipotriolo per uso topico ha un effetto terapeutico sinergico, aumentando la proporzione di pazienti che rispondono al trattamento<sup>26</sup>.

Nella revisione di Foley et al<sup>27</sup> è stata valutata l'efficacia e la sicurezza della terapia di associazione di etanercept con metotrexato, acitretina, ciclosporina e NB-UVB. Di seguito sono descritti solo i risultati per la terapia di associazione etanercept più NB-UVB; i dati ottenuti per tutte le altre terapie di associazione sono invece descritti nel quesito 5 (pag. 107). Nello studio in aperto di Kircik et al<sup>28</sup> i pazienti (n = 86; naïve sia a biotecnologici sia a NB-UVB) sono stati trattati per 12 settimane con etanercept (50 mg/2 volte alla settimana) più NB-UVB (3 volte alla settimana). La proporzione di pazienti che hanno raggiunto la risposta PASI 75 è stata 84,9%. Gli eventi avversi più frequenti sono stati le lesioni cutanee causate da NB-UVB e le reazioni nel sito di iniezione.

De Simone et al<sup>29</sup> hanno valutato l'efficacia e la sicurezza di etanercept (25 mg/2 volte alla settimana) in associazione al trattamento con NB-UVB (n=20) rispetto al trattamento in monoterapia con etanercept (n=20; 25 mg/2 volte alla settimana). Alla settimana 12 la risposta PASI 75 è stata ottenuta nel 90% dei pazienti del gruppo trattato con la terapia di associazione, rispetto al 40% dei pazienti del gruppo etanercept in monoterapia. Non sono stati osservati eventi avversi significativi.

Lo studio osservazionale retrospettivo condotto da Jiménez-Puya et al<sup>30</sup> (n=58) ha valutato l'efficacia e la sicurezza di etanercept somministrato in due diversi dosaggi (50 mg/settimana *vs* 100 mg/settimana). I dati di questo studio indicano che tra i due gruppi non esistono differenze significative di efficacia valutata con il punteggio PASI, e sono in linea con quelli riportati in letteratura (il PASI 75 a 24 e 48 settimane è stato raggiunto rispettivamente nell'85% e nel 92,3% dei pazienti). Le infezioni riportate sono state lievi, e non sono stati osservati casi di tubercolosi o infezioni opportunistiche. Gli eventi avversi più frequenti comprendevano l'anemia (9,5%) e l'aumento delle concentrazioni sieriche dell'enzima alanino-aminotrasferasi. In 3 casi la comparsa di eventi avversi ha determinato l'interruzione del trattamento: porpora trombocitopenica, sanguinamento nel tratto gastrointestinale superiore, reazione pustolosa generalizzata. Non sono state evidenziate differenze in merito alla sicurezza nei due gruppi di trattamento.

## Adalimumab

Sono stati inclusi 2 RCT, 2 estensioni in aperto di RCT, 1 *pooled analysis* di RCT, 4 studi clinici non randomizzati e 3 studi osservazionali.

## Sintesi delle prove

Il primo studio<sup>31</sup>, randomizzato in doppio cieco controllato con placebo, ha ar-

ruolato 169 pazienti con psoriasi di grado moderato-grave (PASI  $\geq 12$ ; BSA  $\geq 10\%$ ) di etnia asiatica e ha valutato l'efficacia e la sicurezza di tre diversi schemi terapeutici di adalimumab:

- 40 mg a settimane alterne;
- 80 mg come dose iniziale di induzione (settimana 0) e successivamente, dalla settimana 2, 40 mg a settimane alterne;
- 80 mg a settimane alterne.

I dati relativi alla proporzione di pazienti che alla settimana 4 hanno raggiunto la risposta PASI 75 indicano che i gruppi di trattamento con la dose iniziale di induzione o con 80 mg a settimane alterne hanno mostrato risultati simili (rispettivamente 14,0% e 11,9%), e migliori rispetto al gruppo di trattamento con 40 mg a settimane alterne (5,3%) e al placebo (0%). Dalla settimana 8, nei gruppi trattati con adalimumab, una percentuale significativamente superiore di pazienti ha ottenuto un miglioramento del 75% rispetto al punteggio PASI iniziale. Alle settimane 8, 16 e 24 la proporzione di pazienti che ha raggiunto la risposta PASI 75 con la dose di induzione di 80 mg (rispettivamente 41,9%, 65,8% e 69,8%) si è mantenuta nell'intervallo compreso tra quella raggiunta dal gruppo trattato con 40 mg a settimane alterne (rispettivamente 26,3%, 57,9% e 65,8%) e quella del gruppo in trattamento con la dose di 80 mg a settimane alterne (rispettivamente 50,0%, 81,0% e 81,0%). Secondo questi risultati, i pazienti trattati con una dose iniziale di induzione di 80 mg di adalimumab raggiungono prima la risposta PASI 75. Tuttavia, la differenza di efficacia rispetto al gruppo trattato con 40 mg a settimane alterne si riduce a partire dalla settimana 12. Per quanto riguarda la sicurezza, una differenza significativa è stata osservata solo per la frequenza degli eventi avversi epatici (per esempio l'alterazione degli enzimi epatici) nei gruppi trattati con adalimumab rispetto al placebo. Gli eventi avversi che hanno causato la sospensione del trattamento comprendevano anemia, reazioni cutanee, disordini epatici, edema, anoressia, nausea e vomito. Non sono stati riportati casi di infezioni opportunistiche, tumori, malattie demielinizzanti, insufficienza cardiaca e reazioni allergiche.

Lo studio randomizzato controllato in doppio cieco BELIEVE<sup>32</sup>, della durata di 16 settimane, ha valutato l'efficacia e la sicurezza di adalimumab (40 mg a settimane alterne con una dose iniziale di 80 mg) in associazione al trattamento topico con calcipotriolo/betametasona. I pazienti arruolati (n=730) sono stati randomizzati a ricevere adalimumab in associazione al trattamento con la crema a base di calcipotriolo/betametasona (per le prime 4 settimane di studio applicata 1 volta al giorno e successivamente solo al bisogno), oppure adalimumab in associazione a una crema contenente solo veicolo. Inizialmente la risposta PASI 75 è risultata superiore con la terapia di associazione (PASI 75 settimana 2: 14,8% *vs* 5,8%;  $p < 0,001$ ; PASI 75 settimana 4: 40,7% *vs* 32,4%;  $p=0,021$ ). Dopo 4 settimane, la risposta al trattamento è stata più alta nel gruppo adalimumab/placebo, senza tuttavia raggiungere la si-

gnificatività statistica (PASI 75 settimana 16: 64,8% per adalimumab/calcipotriolo/betametasona *vs* 70,9% per adalimumab/placebo;  $p=0,086$ ). Questi risultati suggeriscono che il trattamento topico con calcipotriolo/betametasona aumenta l'efficacia della terapia con adalimumab nelle fasi iniziali. Tuttavia, è da considerare che dopo 4 settimane il trattamento topico è stato somministrato solo al bisogno e ciò può aver influito sulla risposta al trattamento. Anche in questo studio gli eventi avversi più frequenti erano le infezioni. Le neoplasie cutanee osservate durante lo studio (un caso di melanoma e un caso di SCC) sono state giudicate non correlate al trattamento con adalimumab, in quanto riscontrate nelle prime settimane dello studio.

L'estensione in aperto dello studio REVEAL<sup>33</sup> (fase 0) ha fornito dati sull'efficacia e la sicurezza di adalimumab a lungo termine (>3 anni). Lo studio REVEAL<sup>34</sup> è uno studio multicentrico, di fase III randomizzato in doppio cieco controllato con placebo, nel quale adalimumab è stato valutato in pazienti affetti da psoriasi a placche di grado moderato-grave per un periodo di 52 settimane. Lo studio è stato suddiviso in tre periodi consecutivi:

- fase A, risposta iniziale (settimane 0-16);
- fase B, mantenimento della risposta (settimane 17-33);
- fase C, perdita della risposta (settimane 34-52).

Nella fase A i pazienti sono stati randomizzati al trattamento con adalimumab o placebo. Nella fase B i pazienti che nella fase A erano stati trattati con placebo sono stati assegnati al trattamento con adalimumab. All'inizio della fase C i pazienti con risposta PASI  $\geq 75$  sono stati randomizzati a continuare il trattamento con adalimumab o a ricevere placebo. La durata complessiva dello studio REVEAL, compresa la sua estensione in aperto, è stata di 160 settimane (52 in doppio cieco più 108 in aperto). I criteri di inclusione per accedere alla fase in aperto erano i seguenti:

- pazienti che non avevano raggiunto la risposta PASI 75 alla settimana 16 (gruppo A,  $n=198$ );
- pazienti con risposta PASI compresa tra 50 e 75 alla settimana 33 (gruppo B,  $n=47$ );
- pazienti che avevano completato le 52 settimane dello studio REVEAL o avevano perso la risposta PASI 75 durante la fase C (nel gruppo C sono stati considerati solo i pazienti che erano stati randomizzati alla settimana 33 al trattamento con adalimumab,  $n=233$ );
- pazienti che erano stati randomizzati ad assumere placebo nel periodo A a partire dalla settimana 16 (gruppo D,  $n=345$ ).

I pazienti con una risposta inferiore a PASI 50 alla settimana 33 non potevano entrare nella fase in aperto dello studio (fase O). Il trattamento del periodo di estensione prevedeva la somministrazione di adalimumab alla dose di 40 mg a settimane alterne fino alla settimana 160. In aggiunta è stato consentito l'impiego di corticosteroidi topici a bassa potenza. Inoltre, a partire dalla settimana 24, i pazienti con un tasso di risposta inferiore a PASI 50 potevano aumentare il dosaggio di farmaco a 40 mg/settimana.

L'analisi dei risultati indica che alla settimana 160 nei gruppi A e B (PASI 75 *non responder*) il tasso medio di miglioramento PASI (rispettivamente 40% e 44%) era circa la metà di quella del gruppo C (82%). Inoltre, per tutti i gruppi la risposta al trattamento si è mantenuta pressoché costante nel tempo. Nei gruppi A e B il numero di pazienti che ha interrotto il trattamento e ha modificato il dosaggio a 40 mg/settimana è risultato maggiore rispetto al gruppo C. Tuttavia, circa un quinto dei pazienti nei gruppi A e B ha raggiunto 3 anni di trattamento e le corrispondenti percentuali di risposta PASI 75 osservate erano 79% e 70%. I pazienti del gruppo C comprendevano circa la metà dei *responder* dello studio REVEAL. In questi pazienti la risposte PASI 75/90/100 dopo 100 e 160 settimane di trattamento continuo con adalimumab 40 mg a settimane alterne sono state rispettivamente 83%, 59%, 33% e 76%, 50%, 31%. Nei pazienti che sono rimasti nello studio fino alla fine (settimana 160), circa due terzi, la risposta PASI 75 è stata osservata nel 88% dei casi (analisi per protocollo). Questi risultati indicano che, per i pazienti con una buona risposta iniziale ad adalimumab sostenuta fino alla settimana 33, è probabile che l'efficacia possa essere mantenuta per i primi 3 anni di trattamento. Per i pazienti trattati con placebo che hanno iniziato il trattamento con adalimumab alla settimana 16 (gruppo D), il picco di risposta è stato osservato dopo 24 settimane di terapia con adalimumab, il miglioramento medio del punteggio PASI è stato del 73%, e la risposta PASI 75 è stata raggiunta dal 67% dei pazienti. Nei pazienti che hanno concluso lo studio il tasso di risposta PASI 75 è stato osservato nel 89%. I dati sulla sicurezza hanno mostrato che la frequenza di eventi avversi è diminuita nel tempo e, nel complesso, è stata inferiore rispetto a quella osservata nello studio REVEAL (245,1 rispetto a 399 eventi/100 anni-paziente).

Nella seconda estensione in aperto di studi clinici randomizzati (M03-658)<sup>35,36</sup> sono stati valutati i pazienti provenienti dallo studio REVEAL<sup>34</sup>, dallo studio CHAMPION<sup>37</sup>, e da altri 2 studi<sup>38,39</sup> di fase II. Per questo studio nella presente linea guida sono state incluse due pubblicazioni in ognuna delle quali sono descritti i risultati di analisi differenti: nella prima sono stati valutati solo una parte dei pazienti dello studio REVEAL<sup>35</sup>; nella seconda sono stati analizzati tutti i pazienti arruolati<sup>36</sup>. In particolare, nella prima analisi<sup>35</sup> sono stati valutati solo i pazienti dello studio REVEAL entrati nella fase C, i quali alla settimana 33 avevano ottenuto la risposta PASI 75 ed erano stati randomizzati al trattamento con adalimumab 40 mg a settimane alterne oppure placebo fino alla settimana 52. In questa analisi è stata valutata l'efficacia e la sicurezza a lungo termine (fino alla settimana 160) di adalimumab 40 mg a settimane alterne, somministrato come trattamento continuo (n=233) o dopo un periodo di interruzione (n=227). All'ingresso nell'estensione in aperto dello studio REVEAL le percentuali di pazienti che avevano raggiunto la risposta PASI 75 erano rispettivamente 84% per il gruppo di trattamento continuo e 45% per il gruppo che all'ingresso della fase C era stato assegnato al placebo. Una percentuale simile di pazienti in entrambi i gruppi ha interrotto lo studio (18,5% *vs* 15,9%). I tassi di risposta PASI 75 dopo 12

e 24 settimane dall'ingresso nella fase di estensione in aperto sono stati 84% e 86% nel gruppo di trattamento continuo rispetto a 71% e 79% nel gruppo ritrattato con adalimumab dopo la sospensione nella fase C (settimane 34-52). I risultati a lungo termine (settimana 160) indicano che, per i pazienti che alla settimana 33 dello studio REVEAL avevano ottenuto la risposta PASI 75, l'efficacia complessiva del ritrattamento con adalimumab, dopo l'interruzione della somministrazione nella fase C, è risultata simile a quella ottenuta con il trattamento continuo (75% *vs* 73%). Inoltre, è stato osservato che l'efficacia a lungo termine del ritrattamento era maggiore per i pazienti che durante l'interruzione avevano mantenuto un tasso di risposta pari al PASI 50 o superiore. Per quanto riguarda la sicurezza, la frequenza di eventi avversi riportata per entrambi i gruppi era pressoché simile, anche se leggermente inferiore nel gruppo di ritrattamento.

La seconda analisi dell'estensione in aperto<sup>36</sup>, che ha incluso tutti i pazienti arruolati (n=1.468), ha valutato l'efficacia e la sicurezza della somministrazione di adalimumab dopo un periodo di interruzione in pazienti con psoriasi di grado moderato-grave. Lo studio prevedeva tre periodi:

- il periodo in aperto (fase O);
- il periodo di sospensione del trattamento (fase W);
- un ulteriore periodo di trattamento (fase R).

La durata massima di ciascun periodo è stata rispettivamente di 252, 40 e 16 settimane. Durante la fase O ai pazienti è stato somministrato adalimumab alla dose di 40 mg a settimane alterne con un eventuale aumento della dose a 40 mg/settimana a partire dalla settimana 24 per i soggetti che non raggiungevano la risposta PASI 50. Alla fine della fase O i pazienti con un punteggio PGA  $\geq 3$  sono stati esclusi dallo studio, mentre quelli con un punteggio PGA  $\leq 2$  hanno interrotto la terapia e sono stati immessi nella fase W. Durante questa fase, i pazienti sono stati monitorati ogni quattro settimane per la valutazione dell'attività di malattia. I pazienti che durante la fase W recidivavano (PGA  $\geq 3$ ) iniziavano subito il trattamento con adalimumab, mentre quelli che non presentavano recidiva (PGA  $\leq 2$ ) entravano nella fase R dopo 40 settimane. Durante la fase R ai pazienti è stata somministrata una dose iniziale di induzione di 80 mg di adalimumab e successivamente 40 mg a settimane alterne fino alla settimana 15. Nell'analisi sono stati valutati solo i dati dei pazienti che avevano raggiunto un controllo stabile della malattia (PGA  $\leq 1$ ) nelle ultime due visite della fase O (n=285). I risultati hanno mostrato che anche i pazienti che avevano recidivato in seguito a sospensione del trattamento hanno una buona probabilità di recuperare l'efficacia in seguito alla risomministrazione di adalimumab. Infatti, dopo 16 settimane dall'inizio della ripresa del trattamento con adalimumab (fine della fase R) la proporzione di pazienti che aveva un punteggio PGA di 0 o 1 era dell'89% nei pazienti senza recidiva (n=107) e del 69% (n=178) in quelli che hanno avuto la recidiva. Anche la risposta PASI 75 è stata raggiunta in una alta proporzione di pa-

zienti in entrambi i gruppi, anche se in percentuale maggiore nel gruppo con controllo stabile di malattia (93% *vs* 83%). Un altro aspetto valutato riguardava la possibile correlazione tra la comparsa di anticorpi anti-adalimumab e il peggioramento della malattia psoriasica.: i test ematici hanno evidenziato che la presenza di anticorpi anti-adalimumab è associata a una diminuzione dell'efficacia del trattamento dopo il periodo di sospensione. Per quanto riguarda la sicurezza del trattamento con adalimumab riportata nella fase R, il 47% dei pazienti (133 su 285) ha avuto almeno un evento avverso. Nove pazienti (3%) hanno avuto eventi avversi gravi: coronaropatia, frattura del tendine, melanoma maligno *in situ*, ernia addominale e ombelicale, polmonite, nefrolitiasi, fastidio al torace, frattura dell'omero, epatite C. Le infezioni sono state riportate in 73 soggetti (26%).

I dati sulla sicurezza di adalimumab sono stati valutati nella *pooled analysis* di Leonard et al<sup>40</sup> che ha esaminato gli effetti dell'esposizione fino a 5 anni dei pazienti arruolati (n=3.010) in 13 studi clinici e nelle loro relative estensioni in aperto (4 studi di fase II, 3 studi di fase II/III, 2 studi di fase III, 3 studi di fase IIIb e 1 di fase IV)<sup>31,32,34,36-39,41-43</sup>. Gli eventi avversi osservati più frequentemente ( $\geq 5\%$  dei pazienti) sono stati le nasofaringiti, le infezioni del tratto respiratorio superiore e la cefalea. L'analisi ha mostrato che i tassi di incidenza (espressi in numero di eventi/100 anni paziente) di tutti gli eventi avversi comuni sono diminuiti con l'aumentare del tempo medio di esposizione ad adalimumab per paziente. Durante le fasi degli studi clinici controllate con placebo, l'incidenza degli eventi avversi totali, infezioni, eventi avversi gravi, NMSC e reazioni allergiche è risultata superiore nei pazienti trattati con adalimumab (n=1.188; 370,5 anni-paziente di esposizione totale) rispetto ai pazienti del gruppo placebo (n=572; 173,0 anni paziente di esposizione totale). I tassi di incidenza degli eventi avversi gravi nei pazienti trattati con placebo o adalimumab sono stati rispettivamente 7,52 e 8,64 e per le infezioni 2,89 e 2,43. Durante le fasi controllate con placebo non sono stati osservati decessi, linfomi, patologie demielinizzanti e sindromi lupus-simili. Inoltre, l'incidenza degli eventi avversi totali, infezioni, eventi avversi gravi, infezioni gravi e neoplasie maligne si è mantenuta stabile con l'aumentare dell'esposizione ad adalimumab. Durante le fasi in aperto, le frequenze degli eventi avversi totali e delle infezioni sono risultate inferiori a quelle delle fasi controllate con placebo. I tassi di incidenza degli eventi avversi gravi e delle infezioni gravi sono stati rispettivamente 8,36 e 1,65, e tra le infezioni gravi quelle più frequentemente osservate sono state cellulite e polmonite. Sono stati osservati 7 casi di tubercolosi (0,14), 1 caso di sclerosi multipla (0,04), 2 casi di sindromi cutanee lupus-simili (0,06), 51 casi di reazioni allergiche (1,05). Il tasso di incidenza delle neoplasie maligne, esclusi i tumori cutanei, è stato 0,72. Questo dato è stato confrontato con quello osservato nel database SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results) del National Cancer Institute (NCI). Il rapporto di incidenza standardizzato ha mostrato un rischio inferiore per i pazienti trattati con adalimumab (SIR: 0,90; IC 95%: 0,60-1,29). Il tasso di inci-

denza di NMSC è stato 0,70 che, confrontato con quello del database del NCI, ha evidenziato un aumento del rischio (SIR: 1,51; IC 95%: 1,04-2,11). Tuttavia, il confronto con i dati registrati nel database del Minnesota e dell'Arizona e con i dati di incidenza riportati in uno studio su 2.944 pazienti psoriasici non ha evidenziato differenze significative (SIR <1). Inoltre, sono stati osservati 19 casi di melanoma e 1 caso di linfoma (*incidence rate*: 0,02). Infine, il tasso degli eventi cardiovascolari maggiori (*incidence rate*: 0,36; infarto del miocardio, ictus e morte cardiovascolare) non è aumentato in relazione al tempo di esposizione ad adalimumab. Gli autori hanno concluso che i dati di sicurezza sul trattamento con adalimumab fino a cinque anni non hanno mostrato segni di tossicità cumulativa. Infatti, aumentando il tempo medio di esposizione per paziente, i tassi di incidenza degli eventi avversi si sono mantenuti stabili o sono diminuiti.

Lo studio clinico non randomizzato multicentrico in aperto di fase IIIb PRIDE (n=203) ha valutato l'efficacia e la sicurezza di adalimumab nei pazienti affetti da psoriasi (punteggio medio PASI=20) che non hanno risposto o sono intolleranti alle precedenti terapie con farmaci antipsoriasici (pazienti con precedente esposizione a farmaci biotecnologici 38,4%)<sup>44</sup>. I pazienti sono stati trattati con una dose iniziale di induzione di 80 mg di adalimumab e successivamente con 40 mg a settimane alterne fino alla settimana 24. Alla settimana 16, la risposta PASI 75 è stata ottenuta nel 70,9% dei pazienti con un miglioramento medio del punteggio PASI del 79,5%. Questi risultati sono stati mantenuti fino alla settimana 24. Gli eventi avversi più frequentemente osservati sono stati rinofaringiti (10,8%), infezioni del tratto respiratorio superiore (10,8%), influenza (4,9%), cefalea (4,9%). In 9 pazienti sono stati riportati eventi avversi gravi considerati possibilmente correlati al trattamento con adalimumab (sindrome Stevens-Johnson, polmonite, basalioma, vasculite renale). Non sono stati osservati casi di linfoma, neoplasie maligne (esclusi NMSC), patologie demielinizzanti, tubercolosi, sindromi lupus-simili o insufficienza cardiaca congestizia. Gli autori hanno concluso che il trattamento con adalimumab nei pazienti con fallimento terapeutico o intolleranza alle precedenti terapie antipsoriasiche è risultato sicuro, ben tollerato ed efficace.

Lo studio clinico non randomizzato multicentrico di fase IIIb in aperto di Strober et al<sup>43</sup>, nel quale sono stati arruolati 150 pazienti, ha mostrato che adalimumab è efficace anche in pazienti precedentemente trattati con etanercept (n=82) oppure con metotrexato (n=41) o fototerapia (NB-UVB, n=29). Dopo 16 settimane di trattamento con adalimumab (40 mg a settimane alterne con una dose iniziale di 80 mg) il 52% dei pazienti ha ottenuto un punteggio PGA di 0 o 1 (pelle integra o quasi integra). In particolare, nei gruppi di pazienti precedentemente trattati con etanercept, metotrexato o NB-UVB le percentuali osservate erano rispettivamente 49%, 61% e 48%. Le infezioni, principalmente a carico del tratto respiratorio superiore, rappresentano gli eventi avversi più frequentemente osservati in questo studio (21,7).

Lo studio clinico non randomizzato prospettico APRHODITE di Vena et al<sup>45</sup> (n=147) descrive gli effetti del trattamento con adalimumab (40 mg a settimane alterne) su pazienti affetti da psoriasi e artrite psoriasica che erano risultati intolleranti o avevano mostrato inefficacia terapeutica ai trattamenti sistemici tradizionali o con altri farmaci biotecnologici. La risposta PASI 75 alle settimane 12 e 24 è stata ottenuta rispettivamente dal 45% e dal 62% dei pazienti, ma in questo caso la mancata somministrazione della dose di carico iniziale ha probabilmente ritardato la comparsa dell'effetto. La terapia con adalimumab è stata ben tollerata; l'unico evento avverso grave è stata una pericardite di origine virale che si è risolta dopo poche settimane di trattamento sintomatico.

I risultati prodotti dagli studi osservazionali hanno mostrato livelli di efficacia leggermente inferiori a quelli riportati negli studi clinici randomizzati.

Lo studio osservazionale condotto da Van Lümig et al<sup>46</sup> su pazienti affetti da psoriasi a placche già trattati o meno con altri farmaci biotecnologici (non biotecnologico naïve, n=69; biotecnologico naïve, n=16) ha mostrato risultati inferiori in termini di efficacia. La proporzione di pazienti che ha raggiunto la risposta PASI 75 alla settimana 12 e 24 è stata rispettivamente del 34% e 38%, ed è risultata inferiore a quella osservata negli studi clinici randomizzati (nello studio REVEAL rispettivamente 68% e 70%). La risposta PASI 75 è stata mantenuta fino alla settimana 132. Inoltre, alla settimana 12 il tasso di risposta PASI 75 è risultato significativamente maggiore per i pazienti biotecnologico naïve (56%) rispetto ai pazienti non biotecnologico naïve (29%). I dati di sicurezza indicano che 16 pazienti hanno sviluppato 28 eventi avversi gravi, 8 dei quali sono stati considerati possibilmente correlati al trattamento con adalimumab. Tra gli eventi avversi gravi sono stati riportati:

- 2 BCC che si sono manifestati in un paziente che precedentemente era stato trattato per lunghi periodi con farmaci immunosoppressori;
- 2 casi di infezioni gravi (legionella e polmonite contratta in ospedale);
- 1 caso di perforazione gastrica;
- 1 caso di pustolosi palmo-plantare regredita dopo trattamento con etanercept;
- 1 caso di malessere generalizzato e dolori articolari in un paziente affetto da artrite psoriasica in cui sono stati riscontrati alti livelli di anticorpi anti-adalimumab e basse concentrazioni ematiche del farmaco;
- 4 casi di peggioramento della psoriasi con conseguente ospedalizzazione.

Anche gli ultimi 3 studi inclusi, dei quali uno studio clinico non randomizzato<sup>47</sup> e 2 studi osservazionali<sup>48,49</sup>, che hanno valutato l'efficacia e la sicurezza di adalimumab nei pazienti con psoriasi a placche grave e recidivante, con fallimento terapeutico dopo trattamenti sistemici con farmaci tradizionali e biotecnologici e/o fototerapia, hanno confermato i risultati dei precedenti studi osservazionali. Adalimumab, somministrato alla dose di 40 mg a settimane alterne con una dose iniziale di carico di 80 mg, con un eventuale incremento della dose a 40 mg/settimana se si registrava un punteggio

PGA >1, si è pertanto dimostrato efficace nell'indurre remissione o miglioramento della malattia psoriasica.

## Ustekinumab

Sono stati inclusi 1 revisione sistematica, 2 RCT, 1 estensione in aperto di un RCT e 1 *pooled analysis* di RCT.

### Sintesi delle prove

La revisione sistematica con metanalisi di Wu et al<sup>50</sup> ha valutato l'efficacia e la sicurezza di ustekinumab in pazienti affetti da psoriasi cronica a placche, includendo i dati provenienti solo da RCT. Gli studi selezionati comprendevano 3 studi di fase III (PHOENIX 1, PHOENIX 2, ACCEPT) e 2 studi di fase II, per un totale di 3.365 pazienti<sup>51-57</sup>. In 4 studi gli effetti del trattamento con ustekinumab sono stati confrontati con placebo<sup>51-54,56,57</sup>, mentre nel quinto studio<sup>55</sup> il confronto è stato fatto con etanercept alla dose di 50 mg/2 volte alla settimana. L'efficacia è stata valutata in base alla percentuale di pazienti che ha ottenuto la riduzione del 50%, 75%, 90% e 100% del punteggio PASI all'ingresso nello studio. Sono stati valutati 4 diversi protocolli di somministrazione di ustekinumab confrontando:

- somministrazione unica di 45 o 90 mg (protocollo 1);
- 45 o 90 mg/settimana per quattro settimane (protocollo 2);
- 45, 63 o 90 mg alle settimane 0 e 4 (protocollo 3);
- 45 o 90 mg alle settimane 0, 4 e 12 (protocollo 4).

Nel confronto tra i pazienti trattati con i protocolli 1, 2 e 3 e placebo la differenza in termini di efficacia, misurata tramite le scale PASI, PGA e DLQI, è risultata significativa per entrambi i dosaggi dei tre protocolli (tabella 5). Anche il confronto con etanercept ha mostrato una differenza significativa a favore del trattamento con ustekinumab a entrambi i dosaggi. Per quanto riguarda il confronto fra i diversi protocolli di somministrazione di ustekinumab e fra il dosaggio di 45 mg *vs* 90 mg, non è stato evidenziato un aumento di efficacia significativo sia tra il protocollo 3 e 4 sia tra i due diversi dosaggi. Infine, i dati riguardanti la sicurezza non hanno evidenziato differenze significative nella frequenza di eventi avversi rispetto al placebo.

L'RCT controllato con placebo PEARL<sup>58</sup> ha valutato l'efficacia e la sicurezza di ustekinumab in pazienti di etnia asiatica con psoriasi di grado moderato-grave (n=121). Il protocollo di studio prevedeva la somministrazione per via sottocutanea nel primo gruppo di 45 mg di ustekinumab alle settimane 0, 4 e 16 e nel secondo gruppo di placebo alle settimane 0 e 4 e ustekinumab (45 mg) alla settimana 12 e 16. Alla settimana 12, nei gruppi trattati con ustekinumab e placebo la percentuale dei pazienti che hanno raggiunto la risposta PASI 75 è stata rispettivamente del 67,2% e 5,0% (p <0,001). Differenze significative sono state ottenute anche nella proporzione di pazienti che nel gruppo ustekinumab hanno ottenuto un punteggio PGA di 0 o 1 (attività di ma-

	Confronto	RR PASI 75	IC 95%
<b>Protocollo 1</b>	45 mg vs placebo	33	4,65-234,05
	90 mg vs placebo	38	5,38-268,46
<b>Protocollo 2</b>	45 o 63 mg vs placebo	43	6,10-302,87
	63 o 90 mg vs placebo	19,31	3,59-103,90
<b>Protocollo 3</b>	45 mg vs placebo	19,33	12,89-28,99
	90 mg vs placebo	20,85	13,92-31,24

RR: rischio relativo  
PASI: *Psoriasis Area Severity Index*  
IC: intervallo di confidenza

**Tabella 5.** Rischi relativi di raggiungimento della risposta PASI 75 dei pazienti trattati con ustekinumab rispetto al placebo<sup>50</sup>

lattia nulla o minima) rispetto al placebo (70,5% vs 8,3%;  $p < 0,001$ ), così come nella variazione mediana dell'indice DLQI (11,0 vs 0,0;  $p < 0,001$ ). Nei pazienti trattati con ustekinumab l'efficacia è stata mantenuta fino alla settimana 28. Inoltre, i pazienti nel gruppo placebo, dopo aver iniziato il trattamento con ustekinumab 45 mg alla settimana 12, hanno mostrato un tasso di risposta simile a quello osservato nei pazienti inizialmente randomizzati a ustekinumab. Alla settimana 12, il profilo di sicurezza è risultato simile in entrambi i bracci (proporzione di pazienti che hanno riportato almeno un evento avverso: 65,6% e 70,0% nei gruppi trattati rispettivamente con ustekinumab e placebo). Durante lo studio è stato osservato un aumento della frequenza di casi di funzionalità epatica alterata che gli autori hanno attribuito al trattamento concomitante con isoniazide per la profilassi antitubercolare, e un caso di tubercolosi trattata farmacologicamente e rimasta asintomatica in un paziente che allo screening era risultato negativo. Le reazioni al sito di infusione sono state osservate raramente e con modesta intensità; non sono stati riportati decessi, neoplasie ed eventi cardiovascolari. Infine, la positività agli anticorpi anti-ustekinumab riscontrata in 5 pazienti non ha ridotto la risposta terapeutica.

Anche il secondo RCT controllato con placebo di Igarashi et al<sup>59</sup>, su pazienti di etnia asiatica affetti da psoriasi moderata-grave ( $n=158$ ), ha prodotto risultati simili riguardo all'efficacia e alla sicurezza del trattamento con ustekinumab. I pazienti sono stati randomizzati al trattamento con 45 o 90 mg di ustekinumab alle settimane 0, 4, e successivamente ogni 12 settimane, o placebo con cross-over a ustekinumab alla settimana 12. Alla settimana 12, il 59,4% e il 67,7% dei pazienti trattati rispettivamente con 45 e 90 mg di ustekinumab ha mostrato una riduzione del punteggio PASI del 75% rispetto al 6,5% nel gruppo placebo ( $p < 0,0001$ ). La risposta PASI 75 è stata mantenuta fino a 64 settimane rispettivamente nel 65,0% e 78,6% dei pazienti trattati con ustekinumab. Analogamente a quanto osservato negli altri studi randomizzati, anche

i pazienti del gruppo di controllo, dopo essere stati trattati con il farmaco in studio, hanno riportato una risposta terapeutica simile a quella dei gruppi trattati con ustekinumab fin dall'inizio. I dati sulla sicurezza hanno mostrato una frequenza simile di eventi avversi in tutti i bracci dello studio. Gli eventi avversi maggiormente osservati sono state le infezioni (in circa il 70% dei pazienti), in particolare quelle a carico del tratto respiratorio superiore. Sono stati descritti 2 casi di neoplasie, di cui 1 caso di tumore alla prostata e 1 caso di tumore della cervice. Per quanto riguarda gli eventi cardiovascolari gravi è stato riportato 1 caso di insufficienza cardiaca congestizia non ischemica nel gruppo placebo e 1 caso di emorragia cerebrale nel gruppo di trattamento con ustekinumab 90 mg. Non sono stati osservati casi di patologie demielinizzanti e neoplasie cutanee. Le frequenze delle reazioni nel sito di iniezione sono state basse. Anche in questo studio, la positività agli anticorpi anti-ustekinumab non è stata associata a reazioni allergiche o a riduzione dell'efficacia.

L'estensione in aperto dello studio PHOENIX 1 (n=766) ha fornito dati sull'efficacia e la sicurezza di ustekinumab fino a 5 anni. Il protocollo di studio prevedeva la somministrazione di 45 o 90 mg di ustekinumab alle settimane 0 e 4 e, successivamente, ogni 12 settimane, oppure placebo alle settimane 0 e 4 con cross-over a ustekinumab (45 o 90 mg) alla settimana 12. I pazienti che hanno ottenuto la risposta PASI 75 (*responder*) alle settimane 28 e 40 sono stati ulteriormente randomizzati alla settimana 40 a continuare o a sospendere il trattamento fino a recidiva della psoriasi<sup>60</sup>. I pazienti che alla settimana 28 hanno raggiunto una riduzione del punteggio PASI compresa tra 50-74 o che alla settimana 40 hanno riportato una risposta inferiore al PASI 75 (*responder* parziali) sono passati alla somministrazione di ustekinumab ogni 8 settimane. infine, i pazienti che alla settimana 28 non avevano ottenuto la risposta PASI 50 (*non responder*) sono usciti dallo studio. Complessivamente ha completato lo studio (244 settimane) il 68,7% dei pazienti. Dai risultati dello studio è emerso che l'efficacia è stata mantenuta con entrambi i dosaggi fino alla fine del periodo di osservazione. La risposta PASI 75 è stata osservata nel 63,4% dei pazienti trattati con il dosaggio più basso e dal 72,0% dei pazienti trattati con il dosaggio più alto. In particolare, nei pazienti *responder* la risposta PASI 75 è stata ottenuta rispettivamente nel 79,1% e 80,8% dei pazienti trattati con 45 o 90 mg di ustekinumab, mentre nei *responder* parziali, dopo la riduzione dell'intervallo di somministrazione da 12 a 8 settimane, la risposta PASI 75 è stata raggiunta rispettivamente dal 57,6% e dal 55,1%. Inoltre, nei pazienti che alla settimana 40 erano stati randomizzati alla sospensione del trattamento con ustekinumab e successivamente ritrattati a causa di recidiva della malattia, la risposta PASI 75 è stata rapidamente raggiunta entro 12 settimane (45 mg: 83,7%; 90 mg: 85,4%). Per quanto riguarda la sicurezza, il tasso di eventi avversi stimato nel corso dei 5 anni si è mantenuto costante, con una leggera diminuzione, dopo il primo anno, degli eventi avversi responsabili delle interruzioni del trattamento. Inoltre, non sono state osservate differenze in termini di

sicurezza in relazione alla dose impiegata (45 o 90 mg). Durante lo studio sono stati osservati 32 casi di infezioni gravi, senza alcun caso di tubercolosi, 14 casi di NMSC, comprendenti 10 casi di BCC e 4 casi di SCC, 10 casi di eventi cardiovascolari maggiori, tutti in pazienti con almeno tre fattori di rischio cardiovascolari. Gli anticorpi anti-ustekinumab sono stati rilevati, principalmente a basso titolo, nel 5,2% dei pazienti, quasi tutti entro le prime 72 settimane di trattamento ed erano di tipo neutralizzante (67%). La comparsa di tali anticorpi non è stata associata all'insorgenza di reazioni nel sito d'iniezione.

La *pooled analysis* di Papp et al<sup>61</sup> ha raccolto i dati sulla sicurezza di ustekinumab provenienti da 4 studi randomizzati, di cui 3 controllati con placebo (1 studio di fase II e 2 studi di fase III: PHOENIX 1, PHOENIX 2) e 1 controllato con etanercept (1 studio di fase III: ACCEPT), con un follow-up complessivo di 5 anni<sup>51,52,55,57</sup>. L'analisi ha incluso i dati di 3.117 pazienti che hanno ricevuto una o più dosi di ustekinumab, in particolare 1.482 pazienti con esposizione  $\geq 4$  anni e 838 con esposizione  $\geq 5$  anni. Nell'arco dei 5 anni di osservazione le frequenze e le tipologie di eventi avversi, compresi quelli totali, gravi e di interesse (infezioni, tumori cutanei ed eventi cardiovascolari maggiori) sono rimaste generalmente simili in entrambi i gruppi di dosaggio e sono risultate uguali o inferiori a quelle osservate durante il periodo di controllo. La maggior parte degli eventi avversi erano non gravi e non hanno comportato l'interruzione del trattamento, mostrando una scarsa correlazione tra l'incidenza di eventi avversi e il tempo di esposizione. Dallo studio emerge il concetto che l'incidenza di eventi avversi osservati complessivamente negli studi su ustekinumab è risultata simile a quella descritta per altri farmaci biotecnologici approvati per il trattamento della psoriasi. In particolare, alla fine del periodo di osservazione la frequenza di eventi avversi totali nei pazienti trattati con 45 mg o 90 mg è stata rispettivamente di:

- 242,6 e 225,3/100 anni-paziente;
- 7,0 e 7,2/100 anni-paziente per gli eventi avversi gravi;
- 0,98 e 1,19/100 per le infezioni gravi;
- 0,64 e 0,44/100 anni-paziente per i NMSC;
- 0,59 e 0,61/100 anni-paziente per i tumori maligni, esclusi i tumori cutanei;
- 0,56 e 0,36/100 anni-paziente per gli eventi cardiovascolari maggiori.

Gli eventi avversi maggiormente osservati comprendevano le infezioni delle vie respiratorie superiori, cefalea e artralgia. In tutto il periodo di osservazione sono stati registrati 50 casi di NMSC (40 BCC e dieci SCC), 59 casi di tumori maligni, esclusi i tumori cutanei, 40 casi di eventi cardiovascolari maggiori (in pazienti con almeno due fattori di rischio per eventi cardiovascolari maggiori).

Il rischio di insorgenza di NMSC è risultato maggiore nei pazienti precedentemente esposti a terapia con PUVA: 2,9% (25/85) *vs* 1,0% (22/2262) ( $p < 0,001$ ). Infine, il tasso di mortalità e l'incidenza complessiva di tumori maligni, esclusi i tumori cutanei, sono risultati paragonabili a quelli previsti nella popolazione generale degli Stati Uniti.

## Confronto tra farmaci biotecnologici

Sono stati inclusi 6 revisioni sistematiche e 9 studi osservazionali.

### Sintesi delle prove

Il principale limite delle revisioni sistematiche incluse riguarda la valutazione comparativa degli *endpoint* per un breve periodo di somministrazione dei farmaci in studio (12-24 settimane).

Nella prima revisione con metanalisi<sup>62</sup>, che ha incluso 20 RCT, è stato stimato l'effetto del trattamento con ciascun farmaco biotecnologico sulla base della risposta PASI 75 alla settimana 12, attraverso la scala ordinale probit implementata come un modello bayesiano gerarchico. Le stime ottenute sono state confrontate con quella riportata dal placebo (4%). Sulla base del confronto indiretto, infliximab ha mostrato la più alta probabilità di risposta PASI 75 media (80%), seguito da ustekinumab 90 mg (74%), ustekinumab 45 mg (69%), adalimumab (58%), etanercept 50 mg (52%), e etanercept 25 mg (39%). Per etanercept (dose di 25 o 50 mg) non è stato chiarito nel testo quale intervallo di dosaggio (1 o 2 volte alla settimana) sia stato preso in considerazione per il calcolo della probabilità di risposta PASI 75.

La seconda metanalisi<sup>63</sup> ha valutato il profilo rischio/beneficio dei farmaci anti-TNF calcolando per ciascuno di essi il numero minimo di pazienti da trattare con il farmaco in studio per ottenere almeno un successo terapeutico (*number needed to treat*, NNT) e il numero minimo di pazienti da arruolare per osservare almeno un evento avverso (*number needed to harm*, NNH). Per la valutazione dell'NNT è stata scelta come misura di esito la risposta PASI 75. Nei risultati, gli autori non hanno descritto né i passaggi che hanno portato alla selezione degli studi né il numero finale di studi inclusi. Il calcolo dell'NNT ha prodotto i seguenti risultati:

- 1,4 (IC 95%: 1,3-1,5) per infliximab 5 mg/kg;
- 1,6 (IC 95%: 1,5-1,7) per adalimumab 40 mg/settimane alterne;
- 3,2 (IC 95%: 2,8-3,7) per etanercept 50 mg/settimana;
- 2,3 (IC 95%: 2,1-2,5) etanercept 50 mg/2 volte alla settimana.

L'analisi della sicurezza ha evidenziato che le stime degli NNH per gli eventi avversi gravi infettivi e non infettivi e le neoplasie maligne per ciascun farmaco anti-TNF sono almeno di due ordini grandezza maggiori rispetto agli NNT; inoltre, gli IC 95% si sovrappongono e i limiti superiori raggiungono l'infinito indicando che l'aumento del rischio non è significativo.

Anche la terza metanalisi<sup>64</sup> ha valutato l'efficacia dei farmaci anti-TNF e di altri farmaci sistemici tradizionali (ciclosporina e metotrexato), impiegando il modello bayesiano gerarchico per la stima delle probabilità di risposta PASI 75. Per l'analisi sono stati estratti i dati riportati in ciascuno dei 22 studi per l'*endpoint* primario (ovvero, per la maggior parte degli studi, la risposta PASI 75 alla settimana 12). I ri-

sultati della metanalisi hanno mostrato che il trattamento con infliximab 5 mg/kg è associato a una maggiore probabilità di ottenere la risposta PASI 75 nell'81% (IC 95%: 75-86) dei pazienti, seguito da adalimumab 40 mg a settimane alterne con una probabilità del 71% (IC 95%: 63-79), etanercept 50 mg/2 volte alla settimana 50% (IC 95%: 43-58), metotrexato 15-22,5 mg/settimana 42% (IC 95%: 27-54) e infine da ciclosporina 3 mg/kg/die 33% (IC 95%: 17-49).

Nella quarta revisione sono stati inclusi 27 studi, di cui solo 7 eleggibili per la metanalisi<sup>65</sup>. La stima dell'efficacia dei farmaci biotecnologici, espressa come differenza tra rischi (*risk difference*, RD), è stata calcolata impiegando il metodo a effetti random. Questo studio, rispetto ai precedenti, ha valutato periodi più lunghi di somministrazione (24 settimane). La metanalisi ha evidenziato valori di RD maggiori per infliximab 5 mg/kg (78%; IC 95%: 72-83), ustekinumab 90 mg ogni 12 settimane (77%; IC 95%: 71-83%) e ustekinumab 45 mg ogni 12 settimane (70%; IC 95%: 64-77%). Adalimumab (RD: 60%; IC 95%: 45-74) ha mostrato risultati intermedi a quelli stimati per i diversi regimi terapeutici di etanercept (50 mg/settimana: RD 62%; IC 95%: 52-72%; 25 mg/2 volte alla settimana: RD 45%; IC 95%: 34-56%; 50 mg/2 volte alla settimana: RD 56%; IC 95%: 49-62%; 50 mg/2 volte alla settimana fino alla settimana 12, poi 25 mg/2 volte alla settimana: RD 50%; IC 95%: 42-57%). Dopo 24 settimane è stata osservata una riduzione dell'efficacia per tutti gli anti-TNF.

In un'altra revisione sistematica<sup>66</sup> è stata valutata l'efficacia e la sicurezza degli schemi di trattamento off-label dei farmaci biotecnologici impiegati per la psoriasi (aumento/riduzione della dose e interruzione della terapia). Hanno soddisfatto i criteri d'inclusione della revisione 23 articoli per un totale di 12.617 pazienti. La maggior parte dei dati suggerisce che per mantenere il controllo della malattia è necessario trattare i pazienti con farmaci anti-TNF o anti-IL12/23 in maniera continuativa. Nei pazienti *non-responder* l'aumento della dose di etanercept, adalimumab e ustekinumab ha mostrato una maggiore efficacia rispetto al dosaggio standard. In termini di efficacia, il trattamento continuo con farmaci anti-TNF e anti-IL12/23 è risultato superiore rispetto agli schemi terapeutici intermittenti: infatti, per la maggior parte dei farmaci biotecnologici (in particolare i farmaci anti-TNF) il ritrattamento in seguito a recidiva non ha permesso di ottenere tassi di risposta equivalenti a quelli iniziali, in genere a causa della comparsa di anticorpi "anti-farmaco". Gli autori hanno concluso che la decisione di utilizzare dosaggi *off label* deve tenere conto sia dei benefici sia dei rischi ed essere personalizzati secondo la gravità della malattia, la qualità di vita e la presenza di comorbidità.

Una revisione ha valutato la sicurezza dei farmaci biotecnologici impiegati per il trattamento della psoriasi. Questa revisione sistematica<sup>67</sup> con metanalisi, nella quale sono stati inclusi 22 studi per un totale di 10.183 pazienti, ha esaminato la possibile associazione fra il trattamento con farmaci biotecnologici e l'insorgenza di even-

ti cardiovascolari maggiori. L'*endpoint* scelto per la valutazione dell'esito comprende l'infarto miocardico, l'ictus e la morte cardiovascolare osservati durante la fase di trattamento controllato con placebo in pazienti che hanno assunto almeno una dose dei farmaci in studio o di placebo. La stima della possibile associazione tra l'impiego di farmaci biotecnologici e l'insorgenza di eventi cardiovascolari maggiori, espressa come RD, è stata calcolata impiegando il metodo a effetti fissi, in quanto non è stata evidenziata eterogeneità statistica tra gli studi ( $I^2=0$ ). Durante le fasi controllate con placebo (follow-up massimo 20 settimane), per ustekinumab sono stati registrati 5 eventi su 1.771 pazienti in confronto a nessun evento su 820 pazienti trattati con placebo (RD: 0,01 eventi/anni-paziente; IC 95% da -0,01 a 0,03;  $p=0,34$ ). Per i farmaci anti-TNF (follow-up massimo 24 settimane) è stato riportato 1 evento su 3.858 pazienti rispetto a 1 evento su 1.812 pazienti trattati con placebo (RD: -0,0005 eventi/anni-paziente; IC 95% da -0,010 a 0,009;  $p=0,94$ ). Gli autori hanno concluso che rispetto al placebo non è stata evidenziata alcuna differenza significativa nella frequenza di complicanze cardiache maggiori osservate nei pazienti trattati con anticorpi anti-IL-12/IL-23 (ustekinumab) o anti-TNF (infliximab, etanercept, adalimumab). Tuttavia, lo studio potrebbe aver sottostimato l'effetto a causa della bassa numerosità dei pazienti inclusi nell'analisi.

Sono stati infine inclusi 9 studi osservazionali che hanno valutato diversi aspetti dell'efficacia e della sicurezza d'uso del trattamento con farmaci biotecnologici.

Il primo studio osservazionale, di tipo prospettico<sup>68</sup>, ha arruolato pazienti psoriasici in terapia con farmaci biotecnologici in seguito a fallimento terapeutico con i trattamenti convenzionali. Lo studio ha riportato i dati sull'efficacia e la sicurezza fino a 3 anni e ha valutato la possibile influenza delle caratteristiche di base dei pazienti sulla risposta terapeutica. La coorte analizzata era costituita da 118 pazienti, di cui 94 trattati con etanercept: l'analisi di efficacia a 24 settimane dei pazienti in terapia con etanercept ha mostrato che il 39% dei pazienti ha ottenuto la risposta PASI 75. Le differenze osservate, in base a sesso, età, punteggio PASI basale, indice di massa corporea, numero di precedenti terapie sistemiche o durata della malattia psoriasica non sono risultate significative. L'efficacia di etanercept è stata mantenuta fino a 156 settimane e gli eventi avversi gravi sono stati riportati con frequenza rara (tra cui 3 casi di BCC, 2 casi di SCC e 1 caso di polmonite). Il trattamento a lungo termine con etanercept è stato solo occasionalmente accompagnato da problemi di sicurezza maggiori.

Il secondo studio osservazionale retrospettivo<sup>69</sup> ha analizzato il tipo e la frequenza di eventi avversi in una coorte di 103 pazienti affetti da psoriasi o artrite psoriasica sottoposti a terapie biotecnologiche. I risultati hanno evidenziato che l'incidenza di sospensione a causa di eventi avversi gravi nei pazienti in trattamento con infliximab era 5,9 volte superiore rispetto a etanercept (IRR: 5,9; IC 95%: 1,9-18;  $p < 0,001$ ). Un maggior numero di pazienti ha risposto a infliximab, ma a lungo termine la tolleranza

bilità è risultata superiore per etanercept a causa del migliore profilo di sicurezza e di una maggiore aderenza alla terapia.

Il terzo studio osservazionale<sup>70</sup> retrospettivo ha valutato la sicurezza d'uso dei farmaci anti-TNF in una coorte di 356 pazienti anziani (>65 anni) affetti da diverse patologie infiammatorie croniche di cui 65 affetti da psoriasi cronica a placche. I dati raccolti hanno evidenziato che l'uso di questi farmaci nella popolazione anziana è sicuro e permette una migliore gestione clinica della malattia. L'incidenza di eventi cardiovascolari e di neoplasie è risultata simile a quella della popolazione sana.

Il quarto studio osservazionale prospettico di Gisondi et al<sup>71</sup> ha analizzato, in una coorte di 10.539 pazienti psoriasici registrati nel database del registro italiano Psocare, le variazioni dei parametri di laboratorio e le nuove diagnosi di patologie metaboliche fino a 16 settimane dopo l'inizio di un trattamento sistemico sia tradizionale sia biotecnologico. Di seguito sono riportati i risultati relativi ai farmaci biotecnologici, mentre quelli relativi ai farmaci tradizionali sono descritti nel quesito 3 (pag. 67). Il trattamento con etanercept è risultato associato a un aumento significativo dei livelli ematici di trigliceridi, mentre infliximab è stato associato a un rischio quasi doppio di sviluppare un aumento significativo delle transaminasi (aspartato aminotransferasi, OR:1,87; alanina aminotransferasi, OR:1,74).

Il quinto studio osservazionale retrospettivo<sup>72</sup> ha valutato la possibile associazione tra lo sviluppo di anticorpi anti-nucleo (ANA) e anti-dsDNA e il fallimento della terapia con anti-TNF (etanercept, infliximab e adalimumab). Sono stati valutati i dati di 97 pazienti in trattamento con farmaci anti-TNF (60 pazienti erano al primo trattamento con anti-TNF e i restanti pazienti avevano fallito il trattamento rispettivamente con uno (n=22), due (n=9) e tre (n=6) farmaci anti-TNF). Gli ANA sono stati rilevati nel 17% dei pazienti al loro primo trattamento, e nel 54%, 78% e 83% dei pazienti che non avevano risposto rispettivamente con uno, due e tre farmaci anti TNF- $\alpha$ . Gli anti-dsDNA si sono sviluppati nel 2%, 27%, 33% e 83% dei pazienti appartenenti ai suddetti gruppi. Inoltre, è importante sottolineare che gli anticorpi sono stati evidenziati prima del fallimento terapeutico con tutti i farmaci anti-TNF e che il loro sviluppo non era correlato al tempo totale di esposizione. Pertanto, lo sviluppo di ANA e anti-dsDNA durante trattamento anti-TNF potrebbe essere un indicatore di un fallimento terapeutico imminente.

Il sesto studio osservazionale<sup>73</sup> ha valutato, in una coorte di 1.042 pazienti psoriasici registrati nel database del registro spagnolo BIOBADADERM, il rischio di eventi avversi gravi associati al trattamento con farmaci biotecnologici e tradizionali sistemici sia nei pazienti che soddisfacevano i criteri d'inclusione degli RCT sia in quelli non eleggibili. I criteri di esclusione erano stati definiti come la presenza di uno qualsiasi dei seguenti fattori: età avanzata (>70 anni), malattia psoriasica diversa dalla psoriasi cronica a placche, presenza di infezioni, quali epatite B, epa-

tite C o HIV, anamnesi oncologica positiva (esclusi NMSC), malattia renale o epatica cronica. In totale, il 29,8% dei pazienti trattati con la terapia sistemica per la psoriasi non avrebbe soddisfatto i criteri d'inclusione per gli RCT. In questi pazienti è stato osservato un aumento del rischio di eventi avversi gravi (IRR: 2,7; IC 95%: 1,5-4,7), suggerendo la possibilità di un attento monitoraggio. Anche i pazienti esposti a farmaci biotecnologici hanno mostrato un rischio aumentato di eventi avversi gravi (IRR: 2,3; IC 95%: 1,1-4,8), che tuttavia è risultato simile nei pazienti sia eleggibili sia non eleggibili per gli RCT. Il trattamento con tali farmaci potrebbe inoltre aggiungere un ulteriore rischio nei pazienti ineleggibili che di base hanno già un rischio più elevato. Gli autori hanno concluso che nei pazienti ineleggibili trattati con farmaci biotecnologici il bilancio rischio-beneficio potrebbe essere diverso da quello osservato nei pazienti eleggibili.

Il settimo studio osservazionale<sup>74</sup> ha impiegato i dati estratti dal database del registro danese DERMBIO per confrontare la durata del trattamento (*drug survival*) e la sicurezza degli anti-TNF nei pazienti psoriasici (n=747). I predittori significativi di una maggior durata del trattamento con i farmaci anti-TNF erano:

- il sesso maschile;
- il tipo di farmaco anti-TNF impiegato;
- nessun precedente trattamento con farmaci anti-TNF.

L'età, la durata e la gravità della malattia psoriasica, la presenza di artrite psoriasica o di altre comorbidità (ipertensione, diabete, ipercolesterolemia e malattia cardiaca ischemica) non hanno influenzato la durata del trattamento con farmaci anti-TNF. Nel gruppo di pazienti anti-TNF naïve la durata del trattamento è risultata maggiore per infliximab, seguito da adalimumab (HR *vs* infliximab 3,70; IC 95%: 1,99-6,89) ed etanercept (HR *vs* infliximab 3,18; IC 95%: 1,72-5,86). La durata del trattamento a 4 anni è stata ottenuta nel 70% dei pazienti trattati con infliximab e nel 40% dei pazienti in terapia con etanercept o adalimumab. L'incidenza di eventi avversi è risultata simile per tutti i farmaci in studio (circa 39% dei pazienti). I principali motivi di interruzione del trattamento con farmaci anti-TNF sono stati la perdita di efficacia (75%), seguita dall'insorgenza di eventi avversi (12%). Inoltre, la diminuzione dell'efficacia nel tempo ha rappresentato la principale causa della progressiva perdita di aderenza del paziente al trattamento.

Clemmensen et al<sup>75</sup> hanno valutato, nel contesto della reale pratica clinica (n=179), l'efficacia di ustekinumab (n=71) confrontando i tassi di risposta ottenuti con quelli dei pazienti trattati con adalimumab o etanercept (n=108). In seguito, i tassi di risposta a ustekinumab nei pazienti precedentemente trattati con farmaci anti-TNF sono stati confrontati con quelli ottenuti nei pazienti naïve. I dati dei pazienti sono stati estratti dal database del registro nazionale danese DERMBIO sull'impiego dei farmaci biotecnologici in pazienti psoriasici. La risposta PASI 75 è stata raggiunta nell'80% dei pazienti trattati con ustekinumab dopo un tempo mediano di 112 giorni. Inoltre, l'ef-

ficacia del trattamento con ustekinumab non è stata influenzata dal precedente trattamento con farmaci anti-TNF. Infine, i pazienti trattati con ustekinumab hanno mostrato un'adesione superiore al trattamento in confronto ad adalimumab ed etanercept (tasso di interruzione del trattamento ustekinumab *vs* adalimumab o etanercept: 4,2% *vs* 29%; HR: 0,32; IC 95%: 0,15-0,67;  $p < 0,001$ ).

Feldman et al<sup>76</sup> hanno condotto una sottoanalisi dello studio osservazionale multicentrico in aperto COBRA (Clobex Spray Community-based Research Assessment) nel quale erano stati arruolati 183 pazienti con psoriasi moderata-grave (BSA: 3-20%). Per l'analisi gli autori hanno utilizzato i dati di un sottogruppo di 159 pazienti trattati con uno schema terapeutico ( $\geq 3$  mesi) che includeva l'applicazione di una schiuma contenente clobetasolo propionato 0,05% per 4 settimane e la somministrazione di un farmaco biotecnologico (78% etanercept, 17% efalizumab, 4,4% infliximab, 0,6% adalimumab). Al termine del follow-up i pazienti che hanno raggiunto il grado di "clear" o "almost clear" (in base alla scala *Target Plaque Psoriasis*, TPS) sono stati l'81,0% dei pazienti con psoriasi moderata al basale, il 79,5% di quelli con psoriasi grave e il 58,8% di quelli con psoriasi molto grave. Tuttavia, non è stata calcolata la significatività statistica.

Per la valutazione della qualità della vita sono state utilizzate due scale: *Koo Menter Psoriasis Instrument* (KMPI) e DLQI. Il punteggio KMPI è passato da un valore medio al basale di 70,9 a 35,9 alla quarta settimana ( $p < 0,0001$ ), mentre il punteggio DLQI da 10,6 al basale a 5,1 a fine studio ( $p < 0,0001$ ). Sono stati riportati complessivamente 14 eventi avversi dermatologici (eritema, desquamazione, secchezza, bruciore, telengectasia, atrofia cutanea, prurito e follicolite).

## Conclusioni

- La terapia con farmaci anti-TNF (infliximab, etanercept, adalimumab) e anti IL-12/23 (ustekinumab) è efficace nel trattamento della psoriasi cronica a placche.
- Infliximab induce una rapida remissione della malattia, ma la sua somministrazione è associata all'insorgenza di eventi avversi con frequenza più alta rispetto agli altri farmaci anti-TNF.
- Etanercept è più efficace quando somministrato al dosaggio più alto di 50 mg/2 volte alla settimana.
- L'efficacia del trattamento con etanercept può essere aumentata attraverso l'associazione con fototerapia (NB-UVB) o corticosteroidi/calcipotriolo per uso topico.
- Nei pazienti che, dopo 16 settimane di trattamento con adalimumab, non hanno risposto adeguatamente alla terapia (riduzione del punteggio PASI compresa tra 50 e 74) potrebbe essere preso in considerazione un aumento della dose a 40 mg/settimana.
- Per i pazienti che, dopo 28 settimane di trattamento con ustekinumab, non han-

no risposto adeguatamente alla terapia (riduzione del punteggio PASI compresa tra 50 e 74), potrebbe essere presa in considerazione la riduzione dell'intervallo di somministrazione a 8 settimane.

- Studi osservazionali hanno evidenziato che, nei pazienti che perdono la risposta a un farmaco anti-TNF, il trattamento con un farmaco diverso appartenente alla stessa classe consente di ottenere una risposta terapeutica adeguata anche se il tasso di risposta può essere inferiore rispetto ai pazienti naïve ai farmaci biotecnologici.
- Studi osservazionali hanno evidenziato che, nei pazienti che perdono la risposta a un farmaco anti-TNF, il trattamento con ustekinumab consente di ottenere una risposta migliore in termini di efficacia rispetto a quella attesa con l'impiego di un altro farmaco anti-TNF.
- Il trattamento continuo è più efficace rispetto al trattamento intermittente, in quanto non sempre i pazienti che all'inizio avevano risposto alla terapia riottengono gli stessi risultati dopo un periodo di sospensione del trattamento.
- La risposta terapeutica è legata alla concentrazione plasmatica dei farmaci, per cui la comparsa di anticorpi anti-farmaco neutralizzanti può causare una riduzione dell'efficacia.
- La presenza di BMI elevato si associa a una minore risposta terapeutica ai trattamenti sistemici per la psoriasi e alla PUVA terapia.
- Il trattamento con farmaci biotecnologici può aumentare il rischio di insorgenza di infezioni del tratto respiratorio superiore.
- È stato osservato che l'incidenza di eventi avversi ai trattamenti biotecnologici diminuisce con il tempo di esposizione.
- In letteratura non sono disponibili chiare evidenze sul possibile aumento del rischio di tumori cutanei nei pazienti psoriasici in trattamento con farmaci biotecnologici. Pertanto, se sono stati condotti precedenti trattamenti (PUVA e trattamento con farmaci immunomodulatori tradizionali), si consiglia un attento monitoraggio.
- È sempre necessario effettuare lo screening per la tubercolosi, ed eventualmente la profilassi antitubercolare, prima del trattamento con farmaci biotecnologici e periodicamente monitorare i pazienti per evitare la progressione di eventuali infezioni gravi a carico dell'apparato respiratorio.
- L'associazione di un trattamento topico può aumentare l'efficacia della terapia con farmaci biotecnologici.

## Discussione

- Il *panel* degli esperti ha sottolineato che esistono pochi studi di confronto diretto tra i diversi farmaci biotecnologici<sup>55</sup> e tra farmaci biotecnologici e trattamenti si-

stemici convezionali<sup>4,37</sup>. Sarebbe auspicabile la conduzione di nuovi RCT al fine di confrontare l'efficacia e la sicurezza dei farmaci biotecnologici e di avere maggiori informazioni per poter scegliere il farmaco più appropriato in relazione al paziente da trattare.

- Il *panel* ha sottolineato la necessità di inserire in un registro nazionale italiano tutti i pazienti che sono in trattamento con farmaci biotecnologici o che iniziano per la prima volta una terapia sistemica, al fine di valutarne l'efficacia e la sicurezza nel medio-lungo termine nell'ambito della pratica clinica.
- Durante la fase di revisione in aperto della linea guida, è stato specificato che, nelle pazienti in gravidanza, il trattamento con farmaci anti-TNF può essere impiegato come trattamento di terza linea dopo un'attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio. La letteratura esistente (dati preliminari provenienti da casistiche limitate) non ha mostrato un aumento del rischio di teratogenesi. Tuttavia, è stato osservato un aumento del rischio di aborto spontaneo<sup>77</sup>.
- Durante la fase di revisione in aperto della linea guida, è stato rilevato che, allo stato attuale delle conoscenze, nei pazienti che, in prima linea di trattamento con un farmaco anti-TNF, perdono la risposta terapeutica a tale farmaco, non sono disponibili indicazioni, sostenute da evidenze cliniche, che, nella seconda linea di trattamento, orientino preferenzialmente la scelta verso una terapia con ustekinumab rispetto ad una terapia con un farmaco anti-TNF diverso da quello utilizzato nella prima linea di trattamento.

## Raccomandazioni

- ▶ Ai pazienti con psoriasi grave che non rispondono o hanno controindicazioni o sono intolleranti alla fototerapia e a terapie sistemiche che comprendono ciclosporina e metotrexato dovrebbe essere offerta la possibilità di iniziare il trattamento con farmaci biotecnologici, a meno che non abbiano controindicazioni o presentino un aumentato rischio di tossicità derivante da queste terapie.

Le raccomandazioni formulate sono riportate in ordine alfabetico secondo il nome del farmaco.

- ▶ Adalimumab è raccomandato per il trattamento della psoriasi moderata-grave alla dose iniziale di induzione di 80 mg e successivamente 40 mg a settimane alterne.
- ▶ Etanercept è raccomandato per il trattamento della psoriasi moderata-grave alla dose di 25 mg/2 volte alla settimana o 50 mg/settimana, oppure 50 mg/2 volte alla settimana per 12 settimane seguiti, se necessario, da una dose di 25 mg/2 volte alla settimana o di 50 mg/settimana.
- ▶ Infliximab è raccomandato per il trattamento della psoriasi moderata-grave soprattutto quando è necessaria una remissione rapida della malattia alla dose di 5

- mg/kg alle settimane 0, 2 e 6 e successivamente come terapia di mantenimento ogni 8 settimane.
- ▶ Ustekinumab è raccomandato per il trattamento della psoriasi moderata-grave alla dose di 45 mg per i pazienti di peso inferiore a 100 kg e di 90 mg per i pazienti di peso superiore a 100 kg alle settimane 0 e 4 e successivamente come terapia di mantenimento ogni 12 settimane.
  - ✓ Le donne che sono o potrebbero essere in gravidanza non dovrebbero essere trattate con farmaci biotecnologici.

## Raccomandazioni per la ricerca

- ▶ È raccomandata la conduzione di nuovi studi di confronto diretto tra farmaci biotecnologici e tra biotecnologici e sistemici al fine di valutare l'eventuale superiorità di uno rispetto a un altro, in termini di efficacia, sicurezza, accettabilità e *compliance* del paziente.

## Bibliografia

1. Smith CH, Anstey AV et al. British Association of Dermatologists' guidelines for biologic interventions for psoriasis 2009. *Br J Dermatol* 2009;161(5):987-1019.
2. Torii H, Nakagawa H. Infliximab monotherapy in Japanese patients with moderate-to-severe plaque psoriasis and psoriatic arthritis. A randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial. *J Dermatol Sci* 2010 Jul;59(1):40-9.
3. Yang HZ, Wang K et al. Infliximab monotherapy for Chinese patients with moderate to severe plaque psoriasis: a randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial. *Chin Med J (Engl)* 2012;125(11):1845-51.
4. Barker J, Hoffmann M et al. Efficacy and safety of infliximab vs. methotrexate in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: results of an open-label, active-controlled, randomized trial (RESTORE1). *Br J Dermatol* 2011;165(5):1109-17.
5. Sterry W, Ortonne JP et al. Comparison of two etanercept regimens for treatment of psoriasis and psoriatic arthritis: PRESTA randomised double blind multicentre trial. *BMJ* 2010;340:c147.
6. Prinz JC, Fitzgerald O et al. Combination of skin, joint and quality of life outcomes with etanercept in psoriasis and psoriatic arthritis in the PRESTA trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011;25(5):559-64.
7. Strohal R, Puig L et al. The efficacy and safety of etanercept when used with as-needed adjunctive topical therapy in a randomised, double-blind study in subjects with moderate-to-severe psoriasis (the PRISTINE trial). *J Dermatolog Treat* 2013;24(3):169-78.
8. Daudén E, Griffiths CE et al. Improvements in patient-reported outcomes in moderate-to-severe psoriasis patients receiving continuous or paused etanercept treatment over 54 weeks: the CRYSTEL study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009;23(12):1374-82.
9. Paul C, Stalder JF et al. Patient satisfaction with injection devices: a randomized controlled study comparing two different etanercept delivery systems in moderate to severe psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012;26(4):448-55.
10. Lynde CW, Gupta AK et al. A randomized study comparing the combination of nbUVB and etanercept to etanercept monotherapy in patients with psoriasis who do not exhibit an excellent response after 12 weeks of etanercept. *J Dermatolog Treat* 2012;23(4):261-7.

11. Leonardi C, Strober B et al. Long-term safety and efficacy of etanercept in patients with psoriasis: an open-label study. *J Drugs Dermatol* 2010;9(8):928-37.
12. Papp KA, Poulin Y et al. Assessment of the long-term safety and effectiveness of etanercept for the treatment of psoriasis in an adult population. *J Am Acad Dermatol* 2012;66(2):e33-45.
13. Leonardi CL, Powers JL et al. Etanercept as monotherapy in patients with psoriasis. *N Engl J Med* 2003;349(21):2014-22.
14. Papp KA, Tying S et al. A global phase III randomized controlled trial of etanercept in psoriasis: safety, efficacy, and effect of dose reduction. *Br J Dermatol* 2005;152(6):1304-12.
15. Tying S, Gottlieb A et al. Etanercept and clinical outcomes, fatigue, and depression in psoriasis: double-blind placebo-controlled randomised phase III trial. *Lancet* 2006;367(9504):29-35.
16. Pariser DM, Leonardi CL et al. Integrated safety analysis: short- and long-term safety profiles of etanercept in patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2012;67(2):245-56.
17. Gottlieb AB, Matheson RT et al. A randomized trial of etanercept as monotherapy for psoriasis. *Arch Dermatol* 2003;139(12):1627-32.
18. Tying S, Gordon KB et al. Long-term safety and efficacy of 50 mg of etanercept twice weekly in patients with psoriasis. *Arch Dermatol* 2007;143(6):719-26.
19. Moore A, Gordon KB et al. A randomized, open-label trial of continuous versus interrupted etanercept therapy in the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2007;56(4):598-603.
20. Amgen Inc. Study of etanercept in the treatment of psoriasis in adult subjects. ClinicalTrials.gov identifier: NCT00121615.  
<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00121615>
21. Vena GA, Cassano N et al. Efficacy of etanercept for the treatment of psoriasis: an overview of the Italian clinical experience from the real-life setting and independent studies. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 2012;34(6):901-6.
22. Mazzotta A, Esposito M et al. Efficacy and safety of etanercept in psoriasis after switching from other treatments: an observational study. *Am J Clin Dermatol* 2009;10(5):319-24.
23. Arcese A, Aste N et al. Treating psoriasis with etanercept in Italian clinical practice: prescribing practices and duration of remission following discontinuation. *Clin Drug Investig* 2010;30(8):507-16.
24. Cassano N, Loconsole F et al. Treatment of psoriasis with different dosage regimens of etanercept: preliminary results from the T $\alpha$ ranta Plastic Study Group. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2010;23(3):797-802.
25. De Simone C, D'Agostino M et al. Combined treatment with etanercept 50 mg once weekly and narrow-band ultraviolet B phototherapy in chronic plaque psoriasis. *Eur J Dermatol* 2011;21(4):568-72.
26. Campione E, Mazzotta A et al. Effect of calcipotriol on etanercept partial responder psoriasis vulgaris and psoriatic arthritis patients. *Acta Derm Venereol* 2009;89(3):288-91.
27. Foley PA, Quirk C et al. Combining etanercept with traditional agents in the treatment of psoriasis: a review of the clinical evidence. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010;24(10):1135-43.
28. Kircik L, Bagel J et al. 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(3):245-53.
29. De Simone C, D'Agostino M et al. Combined treatment with etanercept and narrow band uvb phototherapy for chronic plaque psoriasis. 21<sup>st</sup> World Congress of Dermatology, Buenos Aires, Argentina, 2007.
30. Jiménez-Puya R, Gómez-García F et al. Etanercept: efficacy and safety. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009;23(4):402-5.
31. Asahina A, Nakagawa H et al. Adalimumab in Japanese patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis: efficacy and safety results from a Phase II/III randomized controlled study. *J Dermatol* 2010;37(4):299-310.
32. Taçi D, Ortonne JP et al. A phase IIIb, multicentre, randomized, double-blind, vehicle-controlled study of the efficacy and safety of adalimumab with and without calcipotriol/betamethasone topical treatment in patients with moderate to severe psoriasis: the BELIEVE study. *Br J Dermatol* 2010;163(2):402-11.
33. Gordon K, Papp K et al. Long-term efficacy and safe-

- ty of adalimumab in patients with moderate to severe psoriasis treated continuously over 3 years: results from an open-label extension study for patients from REVEAL. *J Am Acad Dermatol* 2012;66(2):241-51.
34. Menter A, Tying SK et al. Adalimumab therapy for moderate to severe psoriasis: a randomized, controlled phase III trial. *J Am Acad Dermatol* 2008;58(1):106-15.
35. Papp K, Menter A et al. Long-term outcomes of interruption and retreatment vs. continuous therapy with adalimumab for psoriasis: subanalysis of REVEAL and the open-label extension study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013;27(5):634-42.
36. Papp K, Crowley J et al. Adalimumab for moderate to severe chronic plaque psoriasis: efficacy and safety of retreatment and disease recurrence following withdrawal from therapy. *Br J Dermatol* 2011;164(2):434-41.
37. Saurat JH, Stingl G et al. 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(3):558-66.
38. Gordon KB, Langley RG et al. Clinical response to adalimumab treatment in patients with moderate to severe psoriasis: double-blind, randomized controlled trial and open-label extension study. *J Am Acad Dermatol* 2006;55(4):598-606.
39. Gordon KB, Blum RR et al. Efficacy and safety of adalimumab treatment in patients with moderate to severe psoriasis: a double-blind, randomized clinical trial. *Psoriasis Forum* 2007;13: 6-11.
40. Leonardi C, Papp K et al. The long-term safety of adalimumab treatment in moderate to severe psoriasis: a comprehensive analysis of all adalimumab exposure in all clinical trials. *Am J Clin Dermatol* 2011;12(5):321-37.
41. Larian A, Emer JJ et al. Efficacy and safety of a second adalimumab treatment cycle in psoriasis patients who relapsed after adalimumab discontinuation or dosage reduction: a double-blind, randomized, placebo controlled trial. *Psoriasis Forum* 2011;17:88-96.
42. Leonardi C, Langley RG et al. Adalimumab for treatment of moderate to severe chronic plaque psoriasis of the hands and feet: efficacy and safety results from REACH, a randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *Arch Dermatol* 2011;147(4):429-36.
43. Strober BE, Poulin Y et al. Switching to adalimumab for psoriasis patients with a suboptimal response to etanercept, methotrexate, or phototherapy: efficacy and safety results from an open-label study. *J Am Acad Dermatol* 2011;64(4):671-81.
44. Papp K, Ho V et al. Efficacy and safety of adalimumab when added to inadequate therapy for the treatment of psoriasis: results of PRIDE, an open-label, multicentre, phase IIIb study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012;26(8):1007-13.
45. Vena GA, Galluccio A et al. A multicenter open-label experience on the response of psoriasis to Adalimumab and effect of dose escalation in non-responders: the Aphrodite project. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2009;22(1):227-33.
46. Van Lümig PP, van de Kerkhof PC et al. Adalimumab therapy for psoriasis in real-world practice: efficacy, safety and results in biologic-naïve vs. non-naïve patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013;27(5):593-600.
47. Bissonnette R, Bolduc C et al. Efficacy and safety of adalimumab in patients with plaque psoriasis who have shown an unsatisfactory response to etanercept. *J Am Acad Dermatol* 2010;63(2):228-34.
48. Ryan C, Kirby B et al. Adalimumab treatment for severe recalcitrant chronic plaque psoriasis. *Clin Exp Dermatol* 2009;34(7):784-8.
49. Van Lümig PP, Lecluse LL et al. Switching from etanercept to adalimumab is effective and safe: results in 30 patients with psoriasis with primary failure, secondary failure or intolerance to etanercept. *Br J Dermatol* 2010;163(4):838-46.
50. Wu Y, Chen J et al. Treatment of psoriasis with interleukin-12/23 monoclonal antibody: a systematic review. *Eur J Dermatol* 2012;22(1):72-82.
51. Leonardi CL, Kimball AB et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1). *Lancet* 2008;371(9625):1665-74.
52. Papp KA, Langley RG et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 52-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial

(PHOENIX 2). *Lancet* 2008;371(9625):1675-84.

53. Langley RG, Feldman SR et al. Ustekinumab significantly improves symptoms of anxiety, depression, and skin-related quality of life in patients with moderate-to-severe psoriasis: Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial. *J Am Acad Dermatol* 2010;63(3):457-65.

54. Lebwohl M, Papp K et al. Ustekinumab improves health-related quality of life in patients with moderate-to-severe psoriasis: results from the PHOENIX 1 trial. *Br J Dermatol* 2010;162(1):137-46.

55. Griffiths CE, Strober BE et al. Comparison of ustekinumab and etanercept for moderate-to-severe psoriasis. *N Engl J Med* 2010;362(2):118-28.

56. Gottlieb A, Menter A et al. Ustekinumab, a human interleukin 12/23 monoclonal antibody, for psoriatic arthritis: randomised, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *Lancet* 2009;373(9664):633-40.

57. Krueger GG, Langley RG et al. A human interleukin-12/23 monoclonal antibody for the treatment of psoriasis. *N Engl J Med* 2007;356(6):580-92.

58. Tsai TF, Ho JC et al. Efficacy and safety of ustekinumab for the treatment of moderate-to-severe psoriasis: a phase III, randomized, placebo-controlled trial in Taiwanese and Korean patients (PEARL). *J Dermatol Sci* 2011;63(3):154-63.

59. Igarashi A, Kato T et al. Efficacy and safety of ustekinumab in Japanese patients with moderate-to-severe plaque-type psoriasis: long-term results from a phase 2/3 clinical trial. *J Dermatol* 2012;39(3):242-52.

60. Kimball AB, Papp KA et al. Long-term efficacy of ustekinumab in patients with moderate-to-severe psoriasis treated for up to 5 years in the PHOENIX 1 study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012 Dec 20.

61. Papp KA, Griffiths CE et al. Long-term safety of ustekinumab in patients with moderate-to-severe psoriasis: final results from 5 years of follow-up. *Br J Dermatol* 2013;168(4):844-54.

62. Reich K, Burden AD et al. Efficacy of biologics in the treatment of moderate to severe psoriasis: a network meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Dermatol* 2012;166(1):179-88.

63. Langley RG, Strober BE et al. Benefit-risk assessment of tumour necrosis factor antagonists in the treatment of psoriasis. *Br J Dermatol* 2010;162(6):1349-58.

64. Bansback N, Sizto S et al. Efficacy of systemic treatments for moderate to severe plaque psoriasis: systematic review and meta-analysis. *Dermatology* 2009;219(3):209-18.

65. Lucka TC, Pathirana D et al. Efficacy of systemic therapies for moderate-to-severe psoriasis: a systematic review and meta-analysis of long-term treatment. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012;26(11):1331-44.

66. Brezinski EA, Armstrong AW. Off-label biologic regimens in psoriasis: a systematic review of efficacy and safety of dose escalation, reduction, and interrupted biologic therapy. *PLoS One* 2012;7(4):e33486.

67. Ryan C, Leonardi CL et al. Association between biologic therapies for chronic plaque psoriasis and cardiovascular events: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2011;306(8):864-71.

68. Driessen RJ, Boezeman JB et al. Three-year registry data on biological treatment for psoriasis: the influence of patient characteristics on treatment outcome. *Br J Dermatol* 2009;160(3):670-5.

69. Brunasso AM, Puntoni M et al. Tolerability and safety of biological therapies for psoriasis in daily clinical practice: a study of 103 Italian patients. *Acta Derm Venereol* 2011;91(1):44-9.

70. Migliore A, Bizzi E et al. The safety of anti-TNF agents in the elderly. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2009;22(2):415-26.

71. Gisondi P, Cazzaniga S et al. Metabolic abnormalities associated with initiation of systemic treatment for psoriasis: evidence from the Italian Psocare Registry. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013;27(1):e30-41.

72. Pink AE, Fonia A et al. Antinuclear antibodies associate with loss of response to antitumour necrosis factor-alpha therapy in psoriasis: a retrospective, observational study. *Br J Dermatol* 2010;162(4):780-5.

73. Garcia-Doval I, Carretero G et al. Risk of serious adverse events associated with biologic and nonbiologic psoriasis systemic therapy: patients ineligible vs eligible for randomized controlled trials. *Arch Dermatol* 2012;148(4):463-70.

74. Gniadecki R, Kragballe K et al. Comparison of drug survival rates for adalimumab, etanercept and infliximab in patients with psoriasis vulgaris. *Br J Dermatol* 2011;164(5):1091-6.

75. Clemmensen A, Spon M et al. Responses to ustek-

inumab in the anti-TNF agent-naïve vs. anti-TNF agent-exposed patients with psoriasis vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011;25(9):1037-40.

76. Feldman SR, Koo JY et al. Clobetasol propionate spray 0.05% add-on therapy to a stable regimen of biologic treatment in patients with moderate to very

severe plaque psoriasis. *Cutis* 2009;84(4 Suppl): 25-32.

77. Bae YS, Van Voorhees AS et al Review of treatment options for psoriasis in pregnant or lactating women: from the Medical Board of the National Psoriasis Foundation. *J Am Acad Dermatol* 2012;67(3):459-77.

• **Quesito 5** • Nei pazienti con psoriasi esistono evidenze che una terapia di associazione sistemica sia migliore rispetto a un'altra in termini di efficacia, sicurezza e compliance del paziente?

- Farmaci tradizionali sistemici in associazione
- Uno/più farmaci tradizionali sistemici in associazione a un farmaco biotecnologico

Banche dati consultate	Cochrane, Medline, Embase
Tipologia di studi inclusi	Revisioni, RCT, studi clinici non randomizzati, studi osservazionali
Pubblicazioni totali	453
Pubblicazioni inizialmente selezionate	7
Pubblicazioni incluse	4
Studi inclusi	4

Questo quesito non è presente nella linea guida SIGN 121. La sua introduzione è stata decisa dal *panel* degli esperti perché l'impiego di schemi terapeutici che prevedono l'associazione di due o più farmaci potrebbe essere una strategia terapeutica per la gestione dei casi clinici particolarmente difficili. La somministrazione di due farmaci con meccanismi d'azione diversi potrebbe aumentare l'efficacia dei singoli farmaci con un effetto sinergico. Inoltre, il potenziale effetto sinergico potrebbe permettere l'impiego di dosi più basse di due trattamenti in associazione e ridurre gli effetti collaterali dei singoli farmaci. Pertanto, per questo quesito è stata elaborata una strategia di ricerca specifica che ha portato alla selezione di 4 studi: 2 RCT e 2 revisioni.

## Sintesi delle prove

Nello studio randomizzato in doppio cieco controllato con placebo, condotto da Gottlieb et al<sup>1</sup> su 239 pazienti che non avevano precedentemente riportato fallimenti terapeutici con metotrexato o con farmaci anti-TNF, è stata confrontata l'efficacia e la sicurezza della terapia di associazione di etanercept e metotrexato rispetto al trattamento con etanercept e placebo. I pazienti sono stati trattati con etanercept alla dose di 50 mg/2 volte alla settimana fino alla settimana 12 e successivamente 50 mg/settimana durante le ultime 12 settimane, in associazione a metotrexato (7,5 mg alle settimane 1 e 2, 10 mg alle settimane 3 e 4, e successivamente fino a una dose massima di 15 mg alle settimane 5-24) o placebo. Alle settimane 12 e 24 la risposta PASI 75 è stata raggiunta in una proporzione di pazienti significativamente maggiore nel gruppo etanercept più metotrexato rispetto al gruppo etanercept più placebo (settimana 12:

70,2% *vs* 54,3%; settimana 24: 77,3% *vs* 60,3%;  $p=0,001$ ). Inoltre, la terapia di associazione si è dimostrata significativamente più efficace anche nel sottogruppo di pazienti con BMI>35 e in quello dei pazienti precedentemente trattati con farmaci anti-TNF. Gli eventi avversi sono stati osservati con frequenza maggiore nei pazienti trattati con la terapia di associazione (74,9% *vs* 59,8%). Le alterazioni degli enzimi epatici sono state riportate con frequenza leggermente più alta nel gruppo trattato con etanercept più metotrexato (7 casi, 2,9%) rispetto al gruppo etanercept (quattro casi, 1,7%). La frequenza degli eventi avversi gravi è risultata la stessa in entrambi i gruppi (3 casi in ciascun gruppo).

L'RCT controllato con placebo di Mittal et al<sup>2</sup>, condotto su 41 pazienti con psoriasi moderata-grave, ha valutato la terapia di associazione acitretina (25 mg/die) più pioglitazione (15 mg/die) rispetto al trattamento con acitretina più placebo (25 mg/die). Alla settimana 12 la riduzione del punteggio PASI è risultata significativamente superiore nel gruppo di trattamento con l'associazione di acitretina più pioglitazione (64,2% *vs* 51,7%;  $p=0,04$ ). Anche la risposta PASI 75 è stata raggiunta in una proporzione maggiore di pazienti trattati con la terapia di associazione (42% *vs* 23%). La maggior parte degli eventi avversi osservati erano di grado lieve-moderato (aumento dell'eritema, xerosi cutanea e delle mucose, sensazione di arsuria, aumento del prurito, cheilite, mialgia, artralgia e aumento di peso). Gli autori hanno concluso che pioglitazione in associazione con acitretina potrebbe rappresentare un'opzione terapeutica efficace e sicura.

Foley et al<sup>3</sup> hanno condotto una revisione non sistematica della letteratura con l'obiettivo di esaminare i dati sull'efficacia e la sicurezza di etanercept, somministrato in associazione con metotrexato, acitretina, ciclosporina e NB-UVB. Di seguito sono descritti i risultati della revisione per tutte le associazioni sopra menzionate, tranne che per la terapia di associazione etanercept più NB-UVB, la quale è stata precedentemente illustrata nel quesito 4 (pag. 81). Per quanto riguarda l'associazione di etanercept e metotrexato, uno studio randomizzato in aperto<sup>4</sup> ( $n=59$ ; Zachariae, 2008), della durata di 24 settimane ha valutato l'effetto dell'aggiunta di etanercept nei pazienti in trattamento con metotrexato e risposta terapeutica insufficiente. Il primo gruppo è stato trattato con etanercept più metotrexato (50 mg/2 volte alla settimana per le prime 12 settimane, successivamente 25 mg/2 volte alla settimana), mentre nel secondo il trattamento prevedeva la progressiva riduzione della dose fino all'interruzione di metotrexato e la somministrazione di etanercept (stessa dose del primo gruppo). I risultati hanno evidenziato una maggiore efficacia della terapia con etanercept più metotrexato (PGA  $\leq 1$  nel 66,7%) rispetto al trattamento con etanercept più la progressiva riduzione di metotrexato (PGA  $\leq 1$  nel 33,7%;  $p=0,025$ ). I dati sulla sicurezza sono risultati simili, tuttavia nel gruppo etanercept più metotrexato un maggior numero di pazienti hanno manifestato alterazioni degli enzimi epatici (17,9% *vs* 12,9%).

Risultati simili sono stati ottenuti nella sottoanalisi dello studio EASE<sup>5</sup>, nella quale è stato evidenziato che la somministrazione concomitante di metotrexato rappresenta una covariata significativa in grado di migliorare la risposta terapeutica a etanercept (*endpoint* PGA  $\leq 2$ ; OR: 2,246; IC 95%: 1,25-4,0; p=0,0069). Inoltre, in due studi è stato evidenziato che il trattamento di associazione con etanercept può consentire la riduzione della dose o l'interruzione di metotrexato.

Un RCT in cieco (n=60) incluso nella revisione<sup>6</sup>, della durata di 24 settimane, ha evidenziato l'utilità dell'aggiunta di acitretina al trattamento con etanercept, dal momento che la terapia di associazione di acitretina (0,4 mg/kg/die) più etanercept alla dose di 25 mg/settimana (n=18; PASI 75: 44%) ha mostrato risultati simili, in termini di efficacia, rispetto al trattamento con etanercept 25 mg/2 volte alla settimana (n=22; PASI 75: 45%) e superiori rispetto al trattamento con acitretina (0,4 mg/kg/die; n=20; PASI 75: 30%). Il profilo di sicurezza dei tre gruppi è risultato simile<sup>6</sup>. I dati sulla terapia di associazione etanercept più ciclosporina sono di scarsa qualità e riguardano una serie di casi in cui etanercept è stato somministrato in pazienti in trattamento con ciclosporina, per i quali era necessaria l'interruzione di quest'ultima.

La revisione non sistematica condotta da Jensen et al<sup>7</sup> ha incluso 98 pubblicazioni che descrivono 116 studi (dei quali 23 RCT) riguardanti i trattamenti sistemici di associazione per la psoriasi. In un RCT condotto su pazienti con artrite psoriasica<sup>8</sup> il trattamento con metotrexato (dose non specificata) più ciclosporina (2,5 mg/kg/die con incremento della dose fino a 4 mg/kg/die dopo 12 settimane; n=38) è stato posto a confronto con metotrexato (n=34). I risultati mostrano una maggiore efficacia della terapia di associazione (*endpoint* riduzione del punteggio PASI medio; p <0,001). Nello studio di Ezquerra et al<sup>9</sup>, nel quale i pazienti (n=40) sono stati randomizzati al trattamento di associazione con acitretina (0,25-0,40 mg/kg/die) più calcipotriolo orale (0,25 µg/die) o al trattamento con acitretina (0,25-0,40 mg/kg/die), è stata dimostrata una significativa riduzione del punteggio PASI nei pazienti trattati con la terapia di associazione.

## Conclusioni

- Il trattamento di associazione etanercept più metotrexato è risultato più efficace rispetto al trattamento con etanercept in monoterapia, ma può aumentare l'incidenza delle alterazioni degli enzimi epatici.
- La terapia di associazione etanercept più acitretina può aumentare l'efficacia del trattamento con etanercept.

## Raccomandazioni

---

- ▶ I dati in letteratura sono di scarsa qualità e pertanto non è possibile formulare raccomandazioni attendibili per questo quesito.

## Raccomandazioni per la ricerca

---

- ▶ È raccomandata la conduzione di RCT per la valutazione del profilo rischio/beneficio delle terapie di associazione con farmaci antipsoriasici sistemici.

### Bibliografia

---

1. Gottlieb AB, Langley RG et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the addition of methotrexate to etanercept in patients with moderate to severe plaque psoriasis. *Br J Dermatol* 2012;167(3):649-57.
2. Mittal R, Malhotra S et al. Efficacy and safety of combination acitretin and pioglitazone therapy in patients with moderate to severe chronic plaque-type psoriasis. *Arch Dermatol* 2009;145(4):387-93.
3. Foley PA, Quirk C et al. Combining etanercept with traditional agents in the treatment of psoriasis: a review of the clinical evidence. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010;24(10):1135-43.
4. Zachariae C, Mørk NJ et al. The combination of etanercept and methotrexate increases the effectiveness of treatment in active psoriasis despite inadequate effect of methotrexate therapy. *Acta Derm Venereol* 2008;88(5):495-501.
5. Moore A, Gordon KB et al. A randomized, open-label trial of continuous versus interrupted etanercept therapy in the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2007;56(4):598-603.
6. Gisondi P, Del Giglio M et al. 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(6):1345-9.
7. Jensen P, Skov L, Zachariae C. Systemic combination treatment for psoriasis: a review. *Acta Derm Venereol* 2010;90(4):341-9.
8. Fraser AD, van Kuijk AW et al. A randomised, double blind, placebo controlled, multicentre trial of combination therapy with methotrexate plus ciclosporin in patients with active psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2005;64(6):859-64.
9. Ezquerro GM, Regaña MS, Millet PU. Combination of acitretin and oral calcitriol for treatment of plaque-type psoriasis. *Acta Derm Venereol* 2007;87(5):449-50.

# Acronimi e abbreviazioni

**ACR** American college of rheumatology

**ANA** Anticorpi anti-nucleo

**Anticorpi anti-dsDNA** Anticorpi anti-double stranded DNA

**BAD** British association of dermatologists

**BB-UVB** Ultravioletti B a banda larga (Broad band-ultraviolet B)

**BMI** Indice di massa corporea (Body mass index)

**DLQI** Dermatological Life Quality Index. È uno strumento utilizzato per misurare la qualità della vita. Si tratta di un questionario che viene somministrato ai pazienti per misurare l'entità dei loro problemi dermatologici. I valori variano da 0 a 30: maggiore è il risultato più compromessa è la qualità della vita

**EQ-5D** EuroQol-5D. È uno strumento standardizzato che consente di misurare lo stato di salute dei pazienti e la loro qualità della vita. Consiste in un questionario che fornisce una valutazione clinica ed economica dello stato di salute. Include cinque dimensioni dello stato di salute, ognuno delle quali può essere classificata con "nessun problema", "alcuni problemi", "enormi problemi". Ad un punteggio maggiore corrisponde un migliore stato di salute

**EQ-5D utility** EuroQol-5D utility. Una delle principali caratteristiche dello strumento EQ-5D sono gli indici (*utilities*) che facilitano il calcolo degli anni di vita aggiustati per la qualità (QALY) e che vengono utilizzati per informare le valutazioni economiche degli interventi sanitari

**EQ-5D VAS**: EuroQol-5D Visual Analogue Scale. È una scala, graficamente simile a un termometro, con valori da 0 (pessima salute immaginabile) a 100 (ottima salute immaginabile). La valutazione si ottiene mediante le risposte a un questionario con le quali i pazienti forniscono un'autovalutazione del proprio stato di salute. Lo stato di salute generale è basato sulle preferenze della popolazione generale

**FAFIT F** Functional Assessment of Chronic Illness Therapy–Fatigue. È una scala basata su 12 item che serve a valutare il grado di affaticamento del paziente in base ai sintomi. Il punteggio varia da 0 (massimo affaticamento) a 52 (nessun affaticamento)

**FAES** Esteri dell'acido fumarico (Fumaric acid esters)

**GSS** Global severity score. Sistema che classifica ciascuna lesione in ogni regione cutanea in base alla severità assegnando un punteggio da 0 a 6

**HADS** Hospital Anxiety and Depression Scale. Sono scale

che servono a misurare l'ansia e la depressione del paziente. Ognuna ha un punteggio da 0 a 21: 0-7 indica la normalità, 8-10 lievi sintomi, 11-14 sintomi moderati, 15-21 sintomi severi di ansia/depressione

**IAGI** Investigator Assessment of Overall Global Improvement

**IGA** Investigator Global Assessment

**ISGA** Investigator's Static Global Assessment. Valutazioni globali del miglioramento dello sperimentatore usando una scala a 6 o 7 punti

**IL** Interleuchina

**MED** Dose minima eritematogena (Minimal erythematous dose)

**MEL** Luce monocromatica a eccimeri (Meditec excimer laser)

**NB-UVB** Ultravioletti B a banda stretta (Narrow band-ultraviolet B)

**NCI** National cancer institute

**NMSC** Tumori cutanei non melanocitici (Non-melanoma skin cancer)

**ODS** Overall disease severity

**PAGI** Patient Assessment of Overall Global Improvement

**PASI 50** Riduzione del 50% del punteggio PASI rispetto al punteggio iniziale

**PASI 75** Riduzione del 75% del punteggio PASI rispetto al punteggio iniziale

**PASI** Psoriasis Area Severity Index. La valutazione di alcuni parametri inerenti estensione della desquamazione, eritema, ispessimento e severità delle manifestazioni psoriasiche fornisce un punteggio, variabile da 0 (assenza di psoriasi) a 72 (valore massimo, psoriasi grave). La psoriasi viene considerata lieve con un PASI inferiore a 10, moderata con PASI tra 10-20, severa con PASI maggiore di 20

**PDI** Psoriasis Disability Index. Consiste in un questionario auto-compilato dai pazienti psoriasici, costituito da 15 item. Il punteggio varia da 0 a 90: più alto è il punteggio peggiore è la qualità di vita

**PGA** Physician Global Assessment. È una valutazione della gravità della malattia, che si basa su indurimento, eritema e desquamazione delle lesioni e utilizza un punteggio da 0 a 5: >0,5 "cleared", da ≥0,5 a <1,5 "minimal", da ≥1,5 a <2,5 "mild", da ≥2,5 a <3,5 "moderate", da ≥3,5 a <4,5 "marked", ≥4,5 "severe"

**PIIINB** Peptide N-terminale del procollagene di tipo III

**PQOL-12** Psoriasis Quality Of Life Questionnaire. È uno strumento utilizzato per valutare la qualità della vita dei pa-

zienti psoriasici. Si tratta di un questionario che i pazienti compilano in modo autonomo, costituito da 12 item sulle principali problematiche di questa malattia

**PUVA** Psoraleni + UVA

**SEER** Surveillance, epidemiology, and end results database

**SF-36** Short Form-36. È una scala utilizzata per misurare la vitalità del paziente, che si ottiene mediante un questionario autosomministrato. Sono domande sulla quantità di tempo durante la quale si avverte fatica, stanchezza, energia e vigore durante le precedenti quattro settimane. Sono possibili sei risposte che variano da "tutto il tempo" a "mai"

**SIGN** Scottish intercollegiate guidelines network

**SKINDEX-29** È uno strumento di valutazione della qualità della vita dei pazienti. Consiste in un questionario con

tre scale di valutazione per tre importanti aree: peso dei sintomi, funzionalità sociale e stato emotivo. Le tre scale hanno un punteggio che varia da 0 a 100: maggiore è il punteggio, peggiore è la condizione di vita

**TCS** Total Clinical Score

**TNF** Tumor necrosis factor

**TSS** Total Severity Score. È un indice che assegna un punteggio ai segni e ai sintomi della psoriasi usando una scala a 3 o a 4 punti

**UVA** Ultraviolet A

**UVB** Ultraviolet B

**VAS** Visual Analogic Scale. È una scala che misura il dolore correlato alle placche psoriasiche che nel corso dell'ultima settimana. I valori variano da 0 (nessun dolore) a 100 (dolore molto forte)

## Glossario dei termini epidemiologici

**Bias:** è un errore sistematico (in italiano distorsione) presente in uno studio che si ripercuote sui suoi risultati determinando uno scarto tra risultati ottenuti e quelli che si sarebbero dovuti ottenere in assenza di bias.

**Case series:** gruppo di individui che ricevono un determinato intervento e sono sottoposti a osservazione in mancanza di un gruppo di controllo.

**Cecità:** procedimento di controllo di errori sistematici messo in atto attraverso l'oscuramento dell'informazione relativa al tipo di trattamento utilizzato all'interno di uno studio che confronta due o più trattamenti o un trattamento e un placebo. L'informazione è di solito nascosta allo sperimentatore che somministra il trattamento, al paziente, allo sperimentatore che accerta l'esito, oppure allo sperimentatore che analizza i dati.

**Confondente:** variabile o fattore in grado di distorcere i risultati di un'inferenza sovrastimando o sottostimando la dimensione dell'effetto. Per definizione un fattore può esercitare un confondimento se risulta associato all'intervento e contemporaneamente all'esito oggetto di studio.

**Differenza media standardizzata (standardized mean difference, SMD):** misura dell'effetto utilizzata nelle metanalisi quando la variabile di esito non è di tipo dicotomico, ma è di tipo dimensionale (per esempio il valore della pressione arteriosa o il punteggio ottenuto con una scala di valutazione dell'esito). È chiamata anche dimensione dell'effetto: si calcola facendo la differenza tra la media della variabile di esito del gruppo di trattamento e la media del gruppo di controllo e dividendo poi per la deviazione standard dei controlli o per una media ponderata delle deviazioni standard dei trattati e dei controlli.

**Differenza tra rischi (risk difference, RD):** misura di rischio che consiste nella differenza tra due probabilità di evento (incidenze), ovvero nella differenza tra la proporzione di pazienti che presentano l'evento d'interesse nel gruppo trattato e quella nel gruppo di controllo.

**Eterogeneità:** variazione delle stime di effetto tra più studi messi a confronto su un determinato argomento.

**Follow-up:** periodo di tempo nel corso del quale, con diverse finalità, si sottopongono a osservazione soggetti arruolati in uno studio epidemiologico.

**Gruppo di controllo:** gruppo di soggetti arruolato in uno studio epidemiologico per fornire misure che rappresentano il baseline, cioè il riferimento con cui confrontare il gruppo sottoposto all'attività o all'intervento oggetto di studio.

**Hazard ratio:** esprime il rapporto tra rischi nelle analisi di sopravvivenza. In pratica esprime, in un periodo di follow-

up definito, il rapporto tra il rischio di evento in un gruppo di soggetti rispetto a un altro gruppo.

**I<sup>2</sup>:** Indice di eterogeneità di Higgins. È una misura dell'eterogeneità statistica nelle metanalisi, che stima quanto è probabile che i risultati siano distribuiti in maniera omogenea o meno nei diversi studi, e dipende sia dai risultati dei singoli studi, sia dalla loro dimensione (o da altri fattori che ne determinano il "peso"), sia dall'effetto medio osservato. L'indice I<sup>2</sup> misura la dimensione della eterogeneità vera e può essere interpretato come la percentuale della variabilità totale dell'effetto calcolato nella metanalisi, da attribuirsi alla eterogeneità fra studi. Chiaramente, un effetto gravato da elevata eterogeneità (per esempio 70-75%) va considerato con maggiore cautela rispetto a un effetto gravato da minore eterogeneità (per esempio 20-30%). L'indice I<sup>2</sup> è davvero informativo se accompagnato dal suo IC 95%, che permette di valutare anche l'accuratezza della stima di eterogeneità.

**IC 95%:** vedi *Intervallo di confidenza al 95%*.

**Incidenza:** misura di frequenza che indica quanti nuovi casi di una data malattia compaiono in un determinato lasso di tempo.

**Intention-to-treat analysis:** metodo di analisi per gli studi clinici controllati in cui per ogni individuo l'evento di interesse viene valutato sulla base del gruppo di trattamento cui la randomizzazione ha assegnato l'individuo stesso e non sulla base del trattamento che ha effettivamente ricevuto.

**Intervallo di confidenza al 95% (IC 95%):** misura dell'incertezza cui soggiace la stima ottenuta da uno studio epidemiologico; si tratta di un intervallo che fornisce l'ambito di oscillazione dei valori della stima.

**IRR (incidence rate ratio):** vedi *Rapporto dei tassi d'incidenza*.

**ITT:** vedi *Intention-to-treat analysis*.

**Last observation carried forward:** metodo di valutazione dei pazienti che non hanno una valutazione dell'esito durante e a fine studio. Secondo questo metodo i soggetti sono valutati con la loro ultima misurazione disponibile.

**LOCF:** vedi *Last observation carried forward*.

**Metanalisi:** tecnica statistica per sintetizzare i risultati prodotti da differenti studi relativi a uno stesso argomento.

**OR (odds ratio):** misura di rischio consistente nel rapporto tra due probabilità di un evento stimate in due diversi gruppi (per esempio intervento vs placebo). Un valore di OR >1 indica che il gruppo di intervento ha un rischio di evento maggiore del gruppo placebo; un valore OR <1 indica che il gruppo di intervento ha un rischio di evento minore del

gruppo placebo; un OR =1 indica che non vi sono differenze tra i due gruppi.

**Outcome:** esito clinico/funzionale dei soggetti reclutati in uno studio epidemiologico, valutato per misurare l'efficacia di un determinato intervento sanitario.

**p (p-value):** probabilità che il risultato di uno studio sia casuale, cioè non attribuibile all'intervento oggetto di studio; si assume convenzionalmente come "significativo" un risultato la cui probabilità di casualità sia  $p < 0,05$ .

**Placebo:** sostanza innocua o qualsiasi altra procedura non farmacologica priva di efficacia terapeutica, utilizzata per verificare l'efficacia di un farmaco o altro trattamento negli studi clinici controllati.

**Potenza statistica:** proprietà di uno studio epidemiologico che attiene alla capacità di identificare differenze tra i gruppi a confronto, quando queste sono realmente presenti. È espressa come proporzione e il complemento a 1 della potenza rappresenta la probabilità di risultati falsamente negativi, cioè la probabilità che lo studio non identifichi differenze quando queste esistono realmente.

**Prevalenza:** misura di frequenza che indica il numero di persone in un gruppo (popolazione) che soffre di una determinata malattia in un dato momento.

**Rapporto dei tassi d'incidenza (incidence rate ratio, IRR):** rapporto delle frequenze di un evento osservate in due coorti di pazienti esposti a due trattamenti diversi in un determinato arco temporale.

**RCT:** vedi *Studio clinico randomizzato controllato*.

**RD (risk difference):** vedi *Differenza tra rischi*.

**Revisione sistematica:** revisione della letteratura scientifica relativa a un esplicito quesito clinico e condotta con criteri sistematici, espliciti e pre-specificati di ricerca, valutazione e analisi degli studi.

**Rischio relativo:** misura di rischio che consiste nel rapporto tra due probabilità di evento (incidenze) stimate in due diversi gruppi (per esempio intervento vs placebo). Differisce dall'OR per la modalità di stima della probabilità di evento.

**RR:** vedi *Rischio relativo*.

**Significatività statistica:** proprietà che attiene all'im-

probabile verificarsi di un determinato risultato di uno studio epidemiologico, per effetto del caso. Convenzionalmente, la probabilità al di sotto della quale il risultato è considerato non casuale (statisticamente significativo) è  $p < 0,05$ .

**SMD (standardized mean difference):** vedi *Differenza media standardizzata*.

**Studio caso-controllo:** studio basato sul confronto tra un gruppo di soggetti affetti da una certa malattia e un gruppo di soggetti che ne sono privi, allo scopo di verificare e quantificare l'associazione tra la malattia e l'esposizione a uno o più fattori di rischio.

**Studio clinico randomizzato controllato (randomized controlled trial, RCT):** studio epidemiologico sperimentale in cui diversi soggetti sono arruolati e allocati (cioè destinati) a uno o più trattamenti in maniera casuale (random). La casualità con la quale si ottiene l'allocation deve essere generata con procedimenti non prevedibili, cioè mascherati. L'uso di procedimenti prevedibili rende i trial clinici quasi-randomizzati.

**Studio di coorte:** studio in cui l'arruolamento è basato sullo stato di esposizione a un certo fattore di rischio; i soggetti arruolati vengono quindi seguiti nel tempo per verificare e confrontare l'occorrenza di malattie, morte o altri eventi relativi alla salute.

**Studio osservazionale:** studio non sperimentale in cui il ricercatore osserva o ricostruisce il corso degli eventi senza interferire nell'attribuzione dell'esposizione o della sua intensità.

**Studio prospettico:** studio che si svolge in tempo reale, cioè si basa sull'arruolamento di soggetti che vengono seguiti, a partire dall'inizio dello studio, per un periodo di tempo che si snoda nel futuro.

**Studio retrospettivo:** studio che ricostruisce il tempo passato, ipotizzando un inizio di osservazione datato e simulando la conclusione dell'osservazione nel tempo presente o nell'immediato futuro.

**Tasso:** esprime la frequenza di un evento con riferimento alla popolazione osservata e al tempo (per esempio: 2 soggetti su 1.000 osservati sviluppa una certa malattia ogni anno).



Questo documento è consultabile anche nel sito internet <http://www.snlg-iss.it>.

Questo documento può essere riprodotto e utilizzato, in parte o integralmente, purché non si alterino i contenuti originali e purché si indichi il Sistema nazionale per le linee guida dell'Istituto superiore di sanità (SNLG-ISS) come fonte.

Per riprendere e riprodurre integralmente il documento, fare richiesta al Sistema nazionale per le linee guida, all'indirizzo: [info@snlg-iss.it](mailto:info@snlg-iss.it)

## **Il Sistema nazionale per le linee guida (SNLG)**

In Italia, l'elaborazione di linee guida e di altri strumenti di indirizzo finalizzati al miglioramento della qualità dell'assistenza avviene all'interno del Sistema nazionale per le linee guida (SNLG).

La legislazione vigente propone l'adozione di linee guida come richiamo all'utilizzo efficiente ed efficace delle risorse disponibili e come miglioramento dell'appropriatezza delle prescrizioni.

Queste sono le finalità del SNLG con i compiti specifici di:

- produrre informazioni utili a indirizzare le decisioni degli operatori, clinici e non, verso una maggiore efficacia e appropriatezza, oltre che verso una maggiore efficienza nell'uso delle risorse;
- renderle facilmente accessibili;
- seguirne l'adozione esaminando le condizioni ottimali per la loro introduzione nella pratica;
- valutarne l'impatto organizzativo e di risultato.

Gli strumenti utilizzati per perseguire questi fini sono appunto linee guida clinico-organizzative, documenti derivanti da consensus conference, revisioni rapide di procedure e interventi, documenti implementativi e per la valutazione dei servizi.