

## Allegato 2 Protocollo terapeutico

### RAZIONALE

Il riconoscimento della psoriasi come un disordine infiammatorio sistemico con caratteristici sintomi cutanei e malattie associate ha modificato radicalmente il concetto di trattamento, indicando la necessità, come si è detto, di un approccio olistico che affronti i differenti aspetti:

- controllo dei sintomi cutanei
- modifica dei fattori di rischio comportamentali (dieta dimagrante e perdita di peso nel soggetto sovrappeso o obeso, eliminazione del fumo nel soggetto fumatore)
- riconoscimento precoce e trattamento delle comorbidità
- supporto psicologico.

Il primo obiettivo della cura della psoriasi è migliorare la qualità della vita attraverso il controllo dei sintomi, la prevenzione del danno strutturale, la normalizzazione della funzione sociale e il blocco dell'infiammazione, con il target della remissione.

### DESCRIZIONE SINTETICA DELLE ATTIVITÀ A CURA DEL DERMATOLOGO<sup>4,5</sup>

TRATTAMENTO TOPICO	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Terapia combinata derivato Vitamina. D e Betametasone</li> <li>• Cheratolitici.</li> </ul>
TRATTAMENTO SISTEMICO	<p><b>Impostare piano terapeutico previa valutazione dei seguenti esami:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Emocromo con formula</li> <li>• Transaminasi (ast, alt)</li> <li>• Gamma gt</li> <li>• Creatininemia</li> <li>• Azotemia</li> <li>• Acido urico</li> <li>• Glucosio</li> <li>• Esame urine</li> <li>• Colesterolo totale+hdl</li> <li>• Trigliceridi</li> <li>• Ves</li> <li>• Proteina c reattiva</li> <li>• Elettroforesi proteine</li> <li>• Test di gravidanza.</li> </ul>
FOTOTERAPIA	valutazione candidabilità del pz (controllo nevi e fototipo).
TRATTAMENTO BIOLOGICO	<p><b>Impostare piano terapeutico previa valutazione dei seguenti esami:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Esami richiesti per terapia sistemica tradizionale (vedi sopra)</li> <li>• Quantiferon TB gold</li> <li>• Rx torace</li> <li>• Anticorpi anti-HIV</li> <li>• Anticorpi anti-HCV</li> <li>• HBs antigene</li> <li>• Anticorpi anti-HBs</li> <li>• HBc antigene</li> <li>• Anticorpi anti-HBc</li> <li>• Anticorpi anti-HBe</li> <li>• Carica virale HIV/HCV/HBV se titolo anticorpale alto.</li> </ul>
INFORMAZIONE E FORMAZIONE AL PAZIENTE	Per modificare i fattori di rischio evitabili (fumo, obesità) e rendere il paziente attivo nella gestione della propria terapia.

## TIPOLOGIE DI FARMACI DISPONIBILI

### TRATTAMENTI TOPICI<sup>25,26</sup>

- **Cheratolitici** (urea, acido salicilico) Facilitano la rimozione delle squame, predisponendo le chiazze per altri trattamenti.
- **Calcipotriolo:** un analogo sintetico della vitamina D3, inibisce la proliferazione dei cheratinociti stimolandone la corretta maturazione, senza rischio di comparsa di effetti collaterali significativi. Talvolta durante la terapia può comparire irritazione locale.
- **Tacalcitolo:** un altro analogo della vitamina D3, agisce sempre attraverso l'inibizione della proliferazione dei cheratinociti. È considerato insieme agli altri derivati della vitamina D3 un'opzione di prima scelta nel trattamento della psoriasi volgare di lieve - moderata severità e può essere utilizzato in associazione a terapie sistemiche.
- **Combinazione del Calcipotriolo e Betametasonedipropionato:** Questa nuova combinazione del Calcipotriolo 50 µg/g e Betametasonedipropionato 0.5 mg/g è stata sviluppata per il trattamento della psoriasi. È stato dimostrato che il Calcipotriolo agisce principalmente sui cheratinociti e gli steroidi sull'infiammazione.
- **Calcitriolo:** è un metabolita attivo della vitamina D3 ed un potente agente antiproliferativo che agisce a livello della cute bloccando la differenziazione cheratinocitaria. Diversi studi hanno dimostrato sicurezza e tollerabilità della sostanza nel trattamento della psoriasi a placche che coinvolge le zone più sensibili, come il viso, l'area retroauricolare, ascellare, inguinale e sottomammaria.
- **Tazarotene:** Appartenente alla famiglia dei retinoidi, agisce normalizzando la proliferazione delle cellule cutanee responsabili della formazione delle chiazze. Può essere considerato un valido trattamento topico nella psoriasi a placche, garantisce un buon grado di sicurezza. Durante il trattamento si può manifestare prurito e eritema, risulta molto efficace se associato ai cortisonici topici.
- **Cortisonici:** Agiscono sulla componente infiammatoria della psoriasi e, inoltre, sembrano inibire la divisione cellulare, ma devono essere utilizzati solo per brevi periodi se si vuole evitare l'insorgere di effetti collaterali (come l'atrofia della cute).
- **Zinco piritione:** un trattamento efficace utilizzato come antiprurito, antinfiammatorio ed antibatterico per malattie croniche della pelle come la psoriasi a placche lievi - moderate, la dermatite seborroica e l'eczema. Diversi studi hanno mostrato l'efficacia dello Zinco piritione allo 0.25 % - allo 0.5 % - all' 1% nel trattamento della forfora. Ha dimostrato una discreta tollerabilità ed efficacia nel rimuovere le squame cutanee.
- **Nanosilicone:** nuova opzione terapeutica che vale la pena di considerare nelle forme lievi-moderate della psoriasi che coinvolgono le zone più sensibili del corpo. È la forma più semplice del silicio per cui ha una grande capacità di assorbimento rapido e penetrazione nelle cellule dell'epidermide. Ha mostrato buoni risultati nelle zone irritate della pelle con effetti antiossidanti ed antinfiammatori.

### TRATTAMENTI SISTEMICI TRADIZIONALI<sup>4,27,28</sup>

- **Il Methotrexate:** L'uso è limitato per i suoi rischi a medio e lungo termine, si basa su un forte potere immunosoppressivo e antinfiammatorio.
- **La Ciclosporina:** Agisce sul sistema immunitario, rallentandone l'attività, il suo uso è da effettuarsi sotto stretto controllo medico in quanto rende l'organismo vulnerabile nei confronti delle malattie infettive.
- **I Retinoidi orali** (Etretinato - Acitretina): Agiscono sui meccanismi di differenziazione delle cellule cutanee e limitano l'infiammazione dei tessuti.
- **Dimetil-fumarato** (esteri dell'acido fumarico): Se ne conoscono gli effetti benefici già da diversi anni, i risultati sono soddisfacenti. Costituiscono una buona integrazione alle cure per via orale previste dai protocolli ufficiali.

## FOTOTERAPIA<sup>37</sup>

- **UVB** a banda stretta: I trattamenti a banda stretta utilizzano radiazioni ultraviolette di tipo B a 311 nm.
- **Luce monocromatica a eccimeri**: Questo trattamento utilizza radiazioni con una lunghezza d'onda di 308 nm, viene effettuato in ospedale e solo dopo un certo numero di sedute si apprezza l'efficacia. I più frequenti effetti collaterali della fototerapia sono l'invecchiamento cutaneo e un maggior rischio di tumori cutanei. Queste terapie richiedono un certo numero di visite settimanali in Ospedale o nei centri specializzati.
- **Laser a eccimeri**: Questo strumento permette di irradiare solo piccole zone con una emissione di notevole potenza: ciò rende i trattamenti prolungati e accresce il rischio di reazioni avverse. Questi inconvenienti sembrano superati con l'introduzione di luce monocromatica a eccimeri con un fascio di emissione non coerente.

## FARMACI BIOLOGICI 4.14-19, 29-34

- **Etanercept** : è una proteina di fusione ottenuta tramite tecniche di DNA ricombinante del recettore umano p75 del fattore TNF-alfa con la frazione Fc dell'immunoglobulina umana IgG1. La proteina funziona da recettore solubile per il TNF-alfa e possiede un'affinità di legame per il TNF-alfa più alta di quella degli altri recettori solubili. Il farmaco viene somministrato con punture sottocutanee. L'etanercept, registrato all'EMA (Agenzia Europea per il Farmaco), è un farmaco indicato per la psoriasi, l'artrite psoriasica e l'artrite reumatoide. È stato inserito nei farmaci rimborsati dal Sistema Sanitario Nazionale col la Determina AIFA del 25/06/2005 per la psoriasi a placche di grado moderato o severo nei casi di resistenza o fallimento con le cure sistemiche convenzionali.
- **Infliximab** è un anticorpo monoclonale che si lega con alta specificità e affinità sia alla forma solubile che a quella trans-membrana del TumorNecrosisFactor (TNF-alfa), inibendone l'attività. Il TNF-alfa è una citochina pro-infiammatoria presente ad alti livelli nelle lesioni psoriasiche e nella sinovia articolare di pazienti con artrite psoriasica. Numerose evidenze dimostrano che esiste una correlazione fra la gravità della patologia cutanea e l'aumentata concentrazione di TNF-alfa nel siero dei pazienti affetti da psoriasi. L'Infliximab, pertanto, agisce riducendo l'infiammazione e l'iperproliferazione cheratinocitaria. La somministrazione del farmaco avviene per via endovenosa e trova indicazione per la psoriasi cutanea, l'artrite psoriasica (PsA). La Determina AIFA n.87/2006 ha decretato la rimborsabilità del farmaco da parte del S.S.N. e l'indicazione terapeutica riguarda "la psoriasi a placche di grado moderato-grave nei casi di resistenza o fallimento con le cure sistemiche convenzionali".
- **Adalimumab** è un anticorpo monoclonale che ha come target il TNF-alfa che si somministra per via sottocutanea in preparazione liquida alla dose di 40 mg bisettimanali. Come tutti gli anti TNF-alfa possiede una grande selettività d'azione, cioè è in grado di agire solo sull'attività della molecola, senza interferire con altri sistemi dell'organismo. Il farmaco viene indicato anche nell'artrite psoriasica e nella psoriasi in età pediatrica (>4 anni di età)
- **Golimumab**: è un anticorpo monoclonale anti TNF alfa con somministrazione sottocutanea in fiale sottocute da 50mg ogni 4 settimane. In pazienti con peso corporeo maggiore di 100mg può essere necessario raddoppiare la dose. Attualmente il farmaco è stato approvato per la PsA.
- **Secukinumab** è un anticorpo monoclonale completamente umano che lega selettivamente e neutralizza la citochina proinfiammatoria interleuchina IL-17A. Di conseguenza secukinumab inibisce il rilascio delle citochine, chemochine e mediatori di danno tissutale e riduce il contributo mediatico da IL-17A alla patogenesi della malattia autoimmune e infiammatoria. Il farmaco approvato dall'AIFA è inserito in regime di rimborsabilità dal SSN, sia per la PsO che per la PsA.
- **Ixekizumab**: anticorpo monoclonale umanizzato IgG4 anti IL-17. Trova applicazione sia nella PsO che nella PsA, con posologia 80 mg ogni 2 settimane per 12 settimane, poi ogni 4 settimane sottocute. È stato approvato sia per la PsO che per la PsA.
- **Brodalumab**: anticorpo monoclonale umano IgG2 diretto contro il recettore dell'IL17, fiale da 210 mg ogni 2 settimane sottocute.
- **Ustekinumab** è un anticorpo monoclonale IgG1k interamente umano che lega con elevata affinità e specificità la subunità proteica p40 delle interleuchine IL-12 e IL-23. Inibendo il

legame di queste citochine con il recettore specifico IL-12Rbeta1 espresso sulla superficie di cellule immunitarie. Il farmaco viene indicato nella psoriasi e la modalità di somministrazione è sottocute 45mg ogni 4 settimane e poi dopo 12 settimane. Il dosaggio varia in base al peso corporeo, dovendo somministrare a chi pesa più di 100kg il doppio della dose, ovvero 90mg. La Determina del 29 dicembre 2009 ha decretato il regime di rimborsabilità del farmaco da parte del SSN.

- **Certolizumab** è il frammento Fab di un anticorpo coniugato con polietilenglicole (PEG), viene somministrato normalmente ogni 2 settimane attraverso iniezione sottocutanea di 200mg. Trova indicazione sia per la psoriasi cutanea che per la PsA. Il farmaco è stato approvato anche per l'uso durante la gravidanza e l'allattamento.
- **Tildrakizumab**: anticorpo monoclonale umanizzato IgG1/κ anti subunità p-19 dell'IL-23, da somministrarsi sottocute con fiale da 100 mg ogni 12 settimane. Attualmente trova indicazione per la psoriasi cutanea, ma non per la PsA.
- **Guselkumab**: anticorpo monoclonale umano IgG1/λ anti subunità p-19 dell'IL-23, da somministrarsi sottocute con fiale da 100 mg ogni 8 settimane. Attualmente trova indicazione per la psoriasi cutanea, ma non per la PsA.
- **Risankizumab**: anticorpo monoclonale umanizzato IgG1/κ anti subunità p-19 dell'IL-23, da somministrarsi sottocute con 2 fiale da 75 mg ogni 12 settimane. Attualmente trova indicazione per la psoriasi cutanea, ma non per la PsA.
- **Farmaci bio-similari**: medicinali sviluppati con biotecnologia simile al farmaco biologico originale, autorizzati per la commercializzazione dopo la scadenza del brevetto dell'originator. L'immissione in commercio è subordinata alla dimostrazione di pari efficacia e sicurezza tramite studi clinici comparativi rispetto all'originator. I biosimilari approvati sono:
  - Infliximab
  - Etanercept
  - Adalimumab.

#### SMALL MOLECULES<sup>4</sup>

- **Apremilast**: è un farmaco facente parte della classe delle "small molecules" che blocca la degradazione del cAMP con inibizione della produzione di citochine dipendenti da NF-κB. È stato approvato sia per la PsO che per la PsA a dosaggio di 30 mg x2/die, dopo titolazione di 5 giorni; può essere utilizzato anche in pazienti con storia personale positiva per neoplasia.

**PsO**: psoriasi.