



Gestione clinica della **Psoriasi**

**Per il medico di medicina generale
e lo specialista ambulatoriale**

**Gruppo di lavoro:
Luigi Naldi, Paola Pini, Giampiero Girolomoni**



Gruppo di lavoro

Luigi Naldi

USC Dermatologia, Azienda Ospedaliera Papa Giovanni XXIII, Bergamo

Paola Pini

Medico di Medicina Generale, specialista in Dermatologia

Giampiero Girolomoni

Presidente Società Italiana di Dermatologia medica, chirurgica, estetica e delle Malattie Sessualmente Trasmesse (SIDeMaST)

Dermatologia, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata e Università di Verona

© Copyright 2016 by Pacini Editore Srl – Pisa

Realizzazione editoriale e progetto grafico

Pacini Editore Srl

Via A. Gherardesca – 56121 Pisa

www.pacineditore.it – info@pacineditore.it

Edizione digitale Febbraio 2016

L'editore resta a disposizione degli aventi diritto con i quali non è stato possibile comunicare e per le eventuali omissioni.

Il presente manuale è destinato solo alla consultazione. Qualsiasi informazione sui farmaci e loro impiego dovrà essere adeguatamente verificata dal lettore sulle schede tecniche (RCP), nella letteratura e nella pratica clinica.

Le fotocopie per uso personale del lettore possono essere effettuate nei limiti del 15% di ciascun volume/fascicolo di periodico dietro pagamento alla SIAE del compenso previsto dall'art. 68, commi 4 e 5, della legge 22 aprile 1941 n. 633. Le riproduzioni effettuate per finalità di carattere professionale, economico o commerciale o comunque per uso diverso da quello personale possono essere effettuate a seguito di specifica autorizzazione rilasciata da AIDRO, Corso di Porta Romana n. 108, Milano 20122, e-mail segreteria@aidro.org e sito web www.aidro.org

Indice

1. Generalità	4
1.1 Il contesto di cura.....	4
1.2 Scopo di questo vademecum	4
1.3 Definizioni ed epidemiologia	5
1.4 Comorbilità	5
1.5 Indici di gravità	9
1.6 Obiettivi del trattamento e strategia “treating-to-target”	9
2. Gestione clinica	11
2.1 Interventi sugli stili di vita e sui fattori di rischio evitabili.....	11
2.2 Diagnosi precoce e gestione delle comorbilità	11
2.3 Opzioni terapeutiche	11
2.4 Criteri di scelta del trattamento e follow-up.....	18
2.5 Trattamento in situazioni particolari.....	21
3. Percorsi clinici e ruolo del medico di medicina generale e dello specialista ambulatoriale	26
3.1 Centri di riferimento.....	26
3.2 L’iter del paziente con psoriasi nel sistema sanitario	26
3.3 Percorsi diagnostici e terapeutici condivisi.....	27
4. Piccolo decalogo per la pratica clinica	29
5. Riferimenti bibliografici	30

1. Generalità

1.1 Il contesto di cura

La psoriasi è una malattia infiammatoria, immuno-mediata della pelle (ma non solo, come vedremo). Malattie di altri organi, come il cuore o i reni, sono considerate con grande serietà perché possono mettere a repentaglio la vita. Alla pelle, al contrario, non viene data talvolta molta importanza. Eppure, la pelle è l'organo che più direttamente concorre a definire l'immagine del corpo e a influenzare la rete di relazioni sociali. Abbiamo memoria da secoli passati di un processo di stigmatizzazione delle persone sofferenti di pelle, fossero esse l'ulceroso o il lebbroso. Questo atteggiamento persiste, in forme velate, anche ai nostri giorni.

Non si può sottovalutare la grande responsabilità cui è chiamato il medico che affronta la gestione clinica di una malattia della pelle come la psoriasi: offrire al proprio paziente un percorso di cura che, controllando la malattia psoriasica, permetta una vita personale e una realizzazione sociale il più possibile soddisfacenti.

Tale responsabilità è stata recepita dalla recente risoluzione della 67^a Assemblea dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) che sottolinea la necessità di un inquadramento della psoriasi nell'ambito del complesso delle strategie per malattie croniche non trasmissibili, incoraggiando gli Stati Membri a intraprendere maggiori iniziative al riguardo e riconoscendo l'impatto psicosociale della malattia, che condiziona le scelte lavorative e la carriera di chi ne è affetto, ma anche le sue sfere più intime e personali.

Nonostante gli enormi progressi degli ulti-

mi anni nello sviluppo di trattamenti efficaci, non esiste una "cura" definitiva per la psoriasi e la scelta di trattamento dipende da considerazioni relative alla gravità della malattia in un determinato momento, al grado di efficacia e sicurezza dei trattamenti disponibili, alle caratteristiche e preferenze dei pazienti, inclusa la risposta a precedenti trattamenti, ai costi diretti e indiretti del trattamento e all'organizzazione del sistema sanitario. È evidente come la gestione del paziente non possa limitarsi alla prescrizione di un farmaco ma riguardi, tra gli altri, aspetti organizzativi, come la presenza o meno di un servizio specialistico dedicato, l'educazione/informazione del paziente, la collaborazione strutturata con la medicina del territorio e con altri specialisti. Gli esiti finali rappresentano pertanto il risultato dell'insieme delle attività messe in atto per la gestione clinica e la "presa in carico" del paziente e derivano dall'interazione con fattori di tipo culturale, sociale e organizzativo-strutturali.

1.2 Scopo di questo vademecum

Questo documento non vuole essere un sostituto per linee guida o raccomandazioni condivise. Il suo obiettivo è quello di fornire uno strumento operativo, basato su dati consolidati sui quali esiste largo consenso internazionale, rivolto al dermatologo specialista ambulatoriale e al medico di medicina generale, per una migliore integrazione delle competenze nel percorso di cura del paziente con psoriasi. Verranno quindi affrontati aspetti eminentemente pratici della gestione clinica.

1.3 Definizioni ed epidemiologia

La psoriasi ha una prevalenza nella popolazione generale italiana stimata pari a 2,8% con un eccesso di casi nel sesso maschile rispetto a quello femminile (studio PraKtis). Si può dunque stimare che esistano circa 1.800.000 pazienti sofferenti della malattia in Italia. Di questi, una proporzione calcolabile nell'ordine del 10-20% soffre di forme medio-gravi, mentre una proporzione attorno allo 0,1% soffre di varianti molto gravi o complicate, come la psoriasi eritrodermica e la psoriasi pustolosa generalizzata. Si può ben comprendere come nella maggior parte dei casi la gestione clinica debba avvenire in condizioni differenti dai centri ospedalieri.

La psoriasi nella forma più comune, psoriasi cronica a placche, è caratterizzata da placche eritemato-desquamative ben demarcate localizzate frequentemente sulle superfici estensorie del corpo e al cuoio capelluto (Fig. 1a-d). Le lesioni possono associarsi a prurito, bruciore e occasionalmente sanguinare. Alterazioni distrofiche delle unghie si osservano in più di un terzo dei pazienti. L'attività della malattia presenta ampie variazioni tra individui e, nello stesso individuo, in differenti periodi di tempo. Varietà di psoriasi correlate da un punto di vista clinico e patogenetico con la psoriasi cronica a placche sono la forma guttata, la psoriasi invertita, la psoriasi pustolosa localizzata a tipo acrodermatite continua di Hallopeau e quella generalizzata e l'eritrodermia psoriasica. La pustolosi palmo-plantare pura, assai più frequente nella donna fumatrice sopra i 40 anni, è considerata da un punto di vista eziopatogenetico entità differente dalla psoriasi cronica a placche.

Alla comparsa della psoriasi, concorre una predisposizione genetica e l'influenza di svariati fattori ambientali (eredità multifattoriale). Tra i principali fattori di rischio non genetici (potenzialmente modificabili) che possono favorire la comparsa e influenza-

re l'espressività clinica della malattia, sono stati identificati, in particolare, il fumo di sigaretta, le infezioni (specie le infezioni streptococciche associate alla psoriasi guttata), alcuni farmaci (interferoni, sali di litio), il sovrappeso e l'obesità, i traumi fisici, gli eventi di vita stressanti.

Dal punto di vista patogenetico, la psoriasi è conseguente a una risposta linfocitaria esagerata e prolungata nei confronti di (auto)antigeni epidermici (ad es. catelecidina), favorita da una predisposizione genetica relativa a geni sia dell'immunità innata sia adattativa. I linfociti coinvolti sono soprattutto i linfociti Th17 che rilasciano citochine, quali interleuchina-17 e TNF- α , che sono a loro volta responsabili delle alterazioni tessutali. Da questo modello derivano gli sviluppi più recenti nella farmacologia clinica della psoriasi.

1.4 Comorbilità

Un ampio spettro di comorbilità può accompagnare la malattia psoriasica. La più nota associazione è con una peculiare artrite, l'artrite psoriasica (Fig. 2), che colpisce, con vari quadri clinici, una proporzione variabile dal 10 al 30% dei soggetti con psoriasi (Tab. I). Tra le altre condizioni associate vanno ricordate, in particolare, le malattie infiammatorie croniche intestinali, la malattia celiaca, la steatosi epatica non alcolica e la sindrome metabolica (Tab. II). Nei pazienti con psoriasi grave è stato documentato un aumentato rischio di diabete e malattie cardiovascolari. A tale aumentato rischio sembra contribuire direttamente il processo infiammatorio della malattia cutanea il cui effetto si somma a quello dei fattori di rischio cardiovascolare tradizionali, come obesità e fumo di sigaretta, pure presenti nella psoriasi. Va anche ricordato che, rispetto alla popolazione generale, i soggetti con psoriasi presentano un eccesso di tumori delle alte e basse vie respiratorie e di altri tumori come



a.

Psoriasi cronica a placche di lieve gravità.



b.

Psoriasi cronica a placche di moderata gravità.

c-d.

Psoriasi grave.

FIGURA 1a-d.

Quadri clinici di psoriasi di differente gravità clinica.

**a.**

Psoriasi alle mani associata ad artrite poliarticolare periferica.

b.

Dattilite psoriasica.

FIGURA 2a-b.

Quadri di artrite psoriasica.

TABELLA I.

Manifestazioni articolari della psoriasi.

Condizione	Definizione	Aspetti di laboratorio e strumentali
Entesite	Colpisce circa il 30-50% dei pazienti con artrite Infiammazione del sito di inserzione di tendini, legamenti e capsule articolari Si associa a tumefazione e dolore	Ecografia o risonanza magnetica più sensibili dell'esame clinico
Dattilite	Tumefazione uniforme di un dito con aspetto "a salsicciotto". Si distingue una forma acuta associata a tumefazione, eritema e dolore e una forma sub-acuta/cronica ove il dolore è assente	Ecografia o risonanza magnetica più sensibili dell'esame clinico
Artrite periferica	Due varianti: oligoarticolare (< 5 articolazioni coinvolte) o poliarticolare (5 o più articolazioni coinvolte)	Valutazione con differenti indici di gravità clinici e radiologici (ecografia, RX standard, risonanza magnetica) Il numero di articolazioni coinvolte e valori elevanti di PCR indicano un decorso più aggressivo
Artrite assiale	Criteri ASAS 2009 (Sieper et al. Ann Rheum 2009) Almeno 4 criteri soddisfatti: <ul style="list-style-type: none"> • età all'esordio < 40 aa • esordio insidioso (da più di 3 mesi) • miglioramento con il movimento • non miglioramento con il riposo • dolore notturno che migliora alzandosi 	Risonanza magnetica essenziale per riconoscimento precoce

TABELLA II.*Principali comorbidità associate alla psoriasi, fattori concomitanti ed eventuali esami di screening.*

Comorbidità	Fattori rilevanti da considerare	Eventuali esami di screening
Malattie cardiovascolari	Sovrappeso-obesità Fumo di sigaretta Ipertensione arteriosa Cardiopatía ischemica Diabete Dislipidemia Inattività fisica (meno di 30' di attività fisica moderata alla settimana o 20' di attività intensa) Dieta ricca di grassi saturi, povera di frutta e verdura	Calcolo del <i>Body Mass Index</i> (BMI) e della misura della circonferenza vita Misura della pressione arteriosa Glicemia a digiuno Colesterolo totale plasmatico >190 mg/dL o LDL > 115 mg/dL
Obesità	Inattività fisica Dieta ipercalorica	Sovrappeso BMI > 25 Obesità BMI > 30 Circonferenza vita (valori critici europei): > 94 cm nel maschio e > 80 cm nella femmina
Diabete	Inattività fisica Sovrappeso/obesità	HbA _{1c} > 6,5% Glicemia a digiuno > 126 mg/dL
Dislipidemia	Sovrappeso/obesità Dieta ricca di grassi saturi	Valori desiderabili: colesterolo totale < 200 mg/dL trigliceridi < 150 mg/dL LDL < 100 mg/dL (se diabete o cardiopatía, < 70 mg/dL)
Sindrome metabolica	Criterio diagnostico (IDF 2005): obesità centrale (valori critici europei della circonferenza vita: > 94 cm maschio e > 80 cm femmine), associata ad almeno 2 dei seguenti: - glicemia a digiuno > 100 mg/dL - pressione arteriosa > 130/85 mmHg o terapia ipotensiva - trigliceridi plasmatici > 150 mg/dL - colesterolo HDL < 40 mg/dL nei maschi e 50 mg/dL nelle femmine o terapia ipolipemizzante	
Steatosi epatica non alcolica (NAFLD)	Sovrappeso/obesità Sindrome metabolica Diabete Storia di consumo di bevande alcoliche	Aumento degli enzimi epatici (oltre due volte il limite superiore di normalità) in due test successivi Steatosi epatica all'ecografia
Malattia infiammatoria intestinale (morbo di Crohn, colite ulcerativa)	Sintomi addominali: diarrea, emissione di sangue o muco con le feci, dolori frequenti Dimagrimento senza causa apparente Febbre senza causa apparente	Valutazione gastroenterologo
Malattia celiaca	Sintomi gastrointestinali, come dispepsia, diarrea o stipsi, flatulenza e distensione addominale	Ricerca anticorpi di antitranglutaminasi di classe IgA (o IgG in caso di deficit di IgA)
Uveite	Sintomi oculari spesso bilaterali: arrossamenti, dolore, fotofobia, lacrimazione, scotomi, mosche volanti, annebbiamento visivo	Valutazione oftalmologica
Ansietà/depressione	Sintomi caratteristici: difficoltà alla concentrazione, facile stancabilità, disturbi del sonno, umore depresso, ideazioni suicide	Valutazione psichiatrica

il carcinoma renale associati al fumo di sigaretta. Tutte queste osservazioni hanno importanti conseguenze per la gestione clinica dei pazienti con psoriasi e l'educazione dei familiari sottolineando l'opportunità di un approccio "olistico" che tenga in dovuto conto gli "stili di vita" (*disability prevention*).

1.5 Indici di gravità

Idealmente, una misura di gravità della psoriasi dovrebbe tenere in considerazione i seguenti parametri: estensione delle lesioni, intensità dei segni locali e sintomi come il prurito, comorbidità, grado di disabilità sociale e psicologico connesso con la presenza della malattia e risposta a precedenti terapie. La misura più frequentemente adottata nella ricerca clinica, in anni recenti, è un indice numerico che combina l'estensione delle lesioni cutanee con segni clinici, il cosiddetto *Psoriasis Area and Severity Index* (PASI). Pur avendo svariati limiti, incluso il fatto che non distingue tra differenti pattern di distribuzione delle lesioni e non permette di valutare differenti sottotipi clinici, l'indice PASI è tuttora il più usato per definire la gravità delle manifestazioni cliniche nella psoriasi. Alternativamente all'indice PASI, può essere considerata la *Body Surface Area* (BSA), cioè la superficie cutanea interessata da lesioni. Valori di indice PASI superiori a 10 o di BSA superiori al 10% indicano una psoriasi moderata-grave. La valutazione clinica non può considerarsi completa se non si prende in esame anche una misura del grado di disabilità associato alla malattia. Si fa in genere ricorso a scale di qualità di vita generiche o specifiche per la malattia. L'indice più usato è il *Dermatology Life Quality Index* (DLQI) che pure ha vari limiti ma è di semplice e rapida esecuzione. Viene compilato direttamente dal paziente e prevede dieci domande che fanno riferimento alla settimana precedente la compilazione. Un punteggio di DLQI uguale o superiore

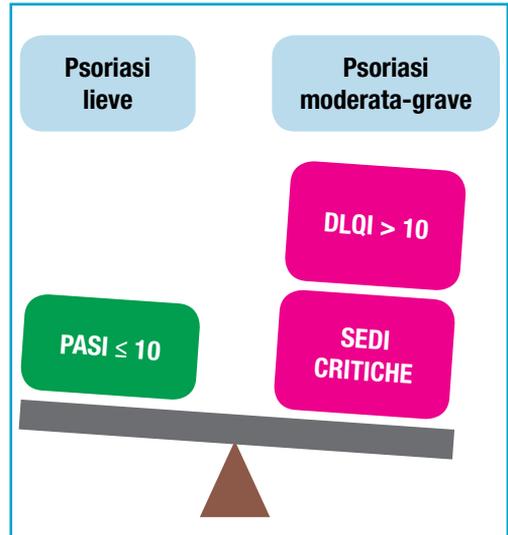


FIGURA 3.

Localizzazioni in sedi critiche (ad es. mani) e un importante impatto sulla qualità di vita (DLQI) danno luogo a una psoriasi moderata-grave pur in presenza di lesioni di limitata estensione (PASI < 10).

a 10 indica un impatto rilevante della malattia sulla qualità di vita del paziente (Fig. 3). Il prurito può essere molto fastidioso e per una parte dei pazienti è un ulteriore elemento da considerare con attenzione. Le Figure 1a-1d mostrano esempi di psoriasi in placche lieve, moderata e grave.

1.6 Obiettivi del trattamento e strategia "treating-to-target"

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: 1. controllo dei sintomi cutanei, 2. modifica dei fattori di rischio evitabili (perdita di peso nel soggetto sovrappeso o obeso, eliminazione

del fumo nel soggetto fumatore), 3. riconoscimento precoce e trattamento delle comorbidità, 4. supporto psicologico. Si discute se un trattamento sistemico precoce possa modulare il corso successivo della malattia e se una soppressione persistente dell'infiammazione possa ridurre il rischio cardiovascolare.

È ormai largamente riconosciuto come i pazienti con psoriasi siano, in realtà, troppo frequentemente trattati in maniera non adeguata o non trattati affatto. Per migliorare la situazione, negli ultimi anni, si è sviluppato un approccio terapeutico basato su un più stretto monitoraggio clinico (*tight control*) e sull'esplicita definizione degli obiettivi del trattamento (*treat-to-target*). Tale strategia prevede un monitoraggio a scadenze definite del paziente, misurando il grado

di attività della malattia ed effettuando gli opportuni aggiustamenti terapeutici al fine di ottenere un adeguato controllo della malattia secondo criteri pre-definiti. L'obiettivo è la remissione clinica o un basso livello di attività ottenuto in un ragionevole intervallo di tempo. Tale obiettivo deve essere mantenuto nel tempo per tutta la durata della malattia. Il target per la malattia cutanea è rappresentato dal raggiungimento di un determinato valore di riduzione del PASI e/o di DLQI. Fino a poco tempo fa si considerava soddisfacente (successo terapeutico) un miglioramento di almeno il 75% dell'indice PASI (cosiddetto PASI75). Più recentemente con l'avvento di terapie sempre più efficaci il target è considerato PASI90/100, che significa la remissione subtotale o totale dei segni e dei sintomi.

2. Gestione clinica

2.1 Interventi sugli stili di vita e sui fattori di rischio evitabili

Dal momento che sono stati identificati alcuni fattori di rischio che possono scatenare o mantenere nel tempo le lesioni della psoriasi, ci sono ragioni per ritenere che la rimozione degli stessi possa contribuire a ridurre la gravità della malattia. Dati recenti indicano che una riduzione del peso anche modesta in soggetti sovrappeso od obesi potenzia l'efficacia dei trattamenti sistemici e riduce l'attività di malattia. Uno studio randomizzato condotto in Emilia Romagna ha documentato che nel breve periodo, in soggetti sovrappeso o obesi che avevano iniziato un trattamento sistemico per una psoriasi moderata-grave, vi era una riduzione del PASI di oltre il 4% per ogni riduzione del peso dell'1% e una riduzione del PASI di circa il 5% per ogni riduzione della circonferenza alla vita dell'1% (Naldi et al. 2014). Non sappiamo quanto il controllo dell'obesità influenzi l'attività di malattia nel lungo periodo. Non vi sono dati sul fumo di sigaretta. Rimane incerto il ruolo di interventi volti a eradicare le infezioni da streptococco tanto nel controllo della psoriasi guttata che in quello della psoriasi a placche.

2.2 Diagnosi precoce e gestione delle comorbidità

Come si è detto, numerose condizioni patologiche possono associarsi con la psoriasi. La loro diagnosi precoce e il loro trattamento rappresenta una componente essenziale della buona gestione clinica della malattia psoriasica. La Tabella II sintetizza alcuni

aspetti rilevanti del riconoscimento precoce delle principali comorbidità. La collaborazione con il medico di medicina generale o con altri specialisti risulta essenziale per una gestione clinica efficace. Questa è particolarmente importante per l'artrite psoriasica e le comorbidità cardio-metaboliche. Quale obiettivo terapeutico della malattia articolare, è stato proposto il concetto di *Minimal Disease Activity* (MDA) (Tab. III). Una terapia precoce ed efficace dovrebbe prevenire, in questo caso, la progressione della malattia e le sequele articolari.

2.3 Opzioni terapeutiche

Le modalità terapeutiche per la psoriasi sono abitualmente classificate in tre grandi gruppi: trattamenti topici, trattamenti con luce ultravioletta e trattamenti sistemici. La scelta del trattamento dipende da vari fattori e, in particolare, dalla gravità della psoriasi cutanea e dalla presenza o meno di artrite. La psoriasi lieve può essere trattata solo con farmaci topici. Quella moderata-grave richiede l'impiego di trattamenti con luce ultravioletta o farmaci sistemici. Qualora vi sia artrite il trattamento d'elezione è sistemico.

Trattamenti topici

Questi comprendono, principalmente, ai nostri giorni, gli steroidi topici potenti o molto potenti, i derivati della vitamina D e il tazarotene. I farmaci più usati sono steroidi topici potenti o molto potenti, i derivati della vitamina D, soprattutto in combinazione (calcipotriolo/betametasona). Il tazarotene è piuttosto irritante ed è poco usato. Per essere efficaci i trattamenti topici debbono

TABELLA III.*Obiettivo di trattamento dell'artrite psoriasica (da Coates et al. 2010, mod.).*

<i>Minimal Disease Activity</i>	Almeno 5 dei 7 seguenti criteri debbono essere soddisfatti: 1. articolazioni dolenti: ≤ 1 2. articolazioni tumefatte: ≤ 1 3. PASI ≤ 1 o superficie corporea interessata (BSA): ≤ 3 4. dolore: VAS ≤ 15 5. valutazione globale del paziente sull'attività della malattia: VAS ≤ 20 6. <i>Health Assessment Questionnaire</i> : $\leq 0,5$ 7. <i>tender point</i> dovuti a entesite: ≤ 1
---------------------------------	--

essere applicati secondo tempi e modi ben definiti. Si richiedono, in genere, due-tre settimane di trattamento regolare perché si possano osservare i primi effetti terapeutici. Le strategie di mantenimento con i farmaci topici sono assai meno definite rispetto a quelle con farmaci sistemici. È ben noto come l'aderenza ai trattamenti topici possa essere lontano dall'ottimale (si pensi all'uso dei farmaci inalatori nell'asma bronchiale). Si richiede, dunque, un'adeguata educazione del paziente. I farmaci topici possono essere combinati con luce ultravioletta e con farmaci sistemici.

Trattamenti con luce ultravioletta

Si tratta di modalità terapeutiche che impiegano l'esposizione a fonti di luce ultravioletta (UV). Si utilizzano, per lo più, gli UVB a banda stretta. La PUVA terapia prevede l'associazione di radiazioni UVA e di psoraleni assunti per bocca (PUVA terapia sistemica) o anche per applicazione topica (bath-PUVA). Gli schemi terapeutici possono prevedere un numero di sedute settimanali variabile da 2 a 5. In genere, per un trattamento ottimale sono richieste almeno 20 sedute. Il trattamento ha importanti costi diretti, connessi con l'organizzazione del servizio, e indiretti, relativi soprattutto agli spostamenti richiesti al paziente, che ne limitano notevolmente l'impiego. La PUVA terapia si associa a un rischio di tumori epiteliali cutanei che cresce proporzionalmente al numero cumulativo di sedute effettuate. Il rischio di tumore per gli

UVB a banda stretta è trascurabile. Un'alternativa alla fototerapia eseguita presso strutture sanitarie è la "home phototherapy", la fototerapia eseguita al domicilio del paziente con monitoraggio medico. Tale modalità ha dimostrato in vari Paesi efficacia e sicurezza analoghe alla fototerapia convenzionale. Non esistono esperienze italiane. Infine, nell'ambito delle modalità di fototerapia, si può ricordare l'impiego del laser a eccimeri. Si tratta dell'utilizzo di una luce laser a 308 nanometri che può essere utilizzata come terapia mirata per alcune aree corporee come il cuoio capelluto o il palmo delle mani.

Trattamenti sistemici

È nel campo dei trattamenti sistemici che si sono avuti i maggiori progressi con lo sviluppo negli ultimi decenni di molecole altamente efficaci nell'ottenere un controllo clinico della psoriasi e dell'artrite psoriasica. I trattamenti sistemici sono efficaci nella maggior parte dei pazienti (Fig. 4). Si distinguono, tradizionalmente, trattamenti convenzionali e trattamenti «targeted» o «mirati». I trattamenti *convenzionali* comprendono il metotrexate, la ciclosporina, l'acitretina e, nei paesi di lingua tedesca, i derivati dell'acido fumarico (Tab. IV). I trattamenti "targeted" o "mirati" cui si attribuisce una maggiore specificità d'azione rispetto ai trattamenti definiti come convenzionali, comprendono i cosiddetti farmaci "biologici" prodotti attraverso sofisticate biotecnologie e rappre-



Osservazione iniziale: PASI 21

Dopo 2 mesi: PASI 1

FIGURA 4.

Un esempio di risposta clinica al trattamento sistemico nella psoriasi.

sentati da anticorpi monoclonali e proteine di fusione. Esistono inoltre nuovi farmaci orali il cui sviluppo è ancora in corso o si è di recente completato (Tab. V). I farmaci biologici attualmente disponibili per il trattamento della psoriasi e dell'artrite psoriasica comprendono anticorpi monoclonali diretti contro il TNF- α , infliximab, adalimu-

mab, e, limitatamente all'indicazione "artrite psoriasica", golimumab e certolizumab, la proteina di fusione antagonista di TNF- α , etanercept, l'anticorpo monoclonale diretto contro IL-12/23 ustekinumab. L'anticorpo monoclonale diretto contro IL17A, secukinumab, e l'inibitore della fosfodiesterasi 4 apremilast sono registrati a livello europeo

per il trattamento della psoriasi moderata-grave, e saranno presto disponibili in Italia. Va sottolineato che la Commissione Europea ha approvato secukinumab, a differenza dei farmaci biologici attualmente disponibili registrati in seconda linea, come trattamento sistemico *di prima linea* della

psoriasi a placche da moderata a grave negli adulti candidati alla terapia sistemica. Più recentemente, il farmaco è stato approvato anche per l'utilizzo nel trattamento dei pazienti affetti da spondilite anchilosante e artrite psoriasica quando la risposta alla terapia con farmaci sistemici tradiziona-

TABELLA IV.

Trattamenti farmacologici convenzionali della psoriasi.

Farmaco e dosaggio	Indicazione e risposta clinica	Precauzioni, monitoraggio e tossicità	Possibili interazioni farmacologiche*
Metotrexate			
7,5-25 mg in unica somministrazione settimanale per via orale o parenterale (intramuscolare o sottocutanea) Utile la supplementazione con acido folico (non nello stesso giorno di assunzione del metotrexate)	Efficace nel controllo delle manifestazioni cutanee e dell'artropatia La risposta clinica massimale si osserva dopo 16-24 settimane Il farmaco può essere somministrato finché rimane efficace e ben tollerato	È controindicato in pazienti con epatopatia cronica, infezione da virus dell'epatite B e C, nella donna gravida Va monitorato l'emocromo e la funzione epatica (al basale, dopo la prima settimana, dopo un mese e poi ogni 3 mesi) È eliminato per via renale e il dosaggio va aggiustato in base ai valori della funzione renale Ha tossicità epatica che aumenta in presenza di abuso alcolico e di obesità	<i>Ridotta eliminazione:</i> ciclosporina, salicilati, sulfamidici, penicillina, colchicina <i>Possibile aumento della tossicità midollare:</i> etanolo, sulfamidici, cloramfenicolo, agenti citostatici <i>Possibile aumento della tossicità epatica:</i> etanolo, retinoidi, leflunomide, tetracicline <i>Spostamento dalle proteine plasmatiche:</i> barbiturici, fenitoina, retinoidi, sulfamidici, tetracicline, cloramfenicolo <i>Accumulo intracellulare:</i> dipiridamolo
Ciclosporina			
3-5 mg per kg di peso al giorno per via orale	Efficace nel controllo delle manifestazioni cutanee, meno dell'artropatia La risposta clinica massimale si osserva dopo 4-12 settimane a seconda del dosaggio impiegato Si consigliano cicli di trattamento intermittenti della durata di 3-6 mesi e fino a un massimo di 2 anni In casi eccezionali, laddove non sussistano altre opzioni terapeutiche, il trattamento può essere protratto continuativamente per oltre 2 anni con adeguato monitoraggio	La tossicità renale, per trattamenti prolungati, è evento piuttosto frequente così come l'aumento della pressione arteriosa. Si possono osservare innalzamenti della glicemia in corso di terapia Vanno monitorate la funzione renale (creatininemia, microalbuminuria), la glicemia e la pressione arteriosa (al basale, dopo il primo mese e poi ogni 2 mesi) È metabolizzato a livello epatico e sono possibili svariate interazioni con farmaci a metabolismo epatico Per trattamenti protratti esiste il rischio di sviluppo di tumori cutanei epiteliali	<i>Aumento dei livelli plasmatici:</i> calcio-antagonisti, amiodarone, antibiotici macrolidi, tetracicline, gentamicina, antibiotici chinolonici, fluconazolo, itraconazolo, contraccettivi orali, danazolo, allopurinolo, bromocriptina, metilprednisolone (alti dosaggi), ranitidina, metoclopramide, inibitori delle proteasi, statine, acido ursodesossicolico, succo di pompelmo <i>Riduzione dei livelli plasmatici:</i> carbamazepina, fenitoina, barbiturici, rifampicina, ticlopidina, troglitazone <i>Possibile aumento della tossicità renale:</i> aminoglicosidi, amfotericina B, sulfamidici, vancomicina, ciprofloxacina, aciclovir, FANS

(continua)

(Tabella IV - Segue).

Farmaco e dosaggio	Indicazione e risposta clinica	Precauzioni, monitoraggio e tossicità	Possibili interazioni farmacologiche*
Acitretina			
0,3-0,8 mg per kg di peso al giorno per via orale (è raccomandabile iniziare con la dose più bassa aumentando il dosaggio se la risposta è insoddisfacente dopo il primo mese)	È efficace solo nel controllo delle lesioni cutanee specie nelle forme pustolose. Un'iniziale risposta si osserva dopo i primi 2 mesi di terapia. Può essere somministrato finché rimane efficace e ben tollerato.	Durante il trattamento si manifestano costanti effetti avversi muco-cutanei connessi con l'ipervitaminosi A (secchezza della pelle, cheilite, e congiuntivite). Si osserva frequentemente incremento della concentrazione di colesterolo serico e dei trigliceridi. Si può osservare tossicità epatica. L'acitretina può essere esterificata a etretinato. A causa dell'elevata teratogenicità e della lunga emi-vita del farmaco, le donne in età fertile debbono seguire un'efficace contraccezione a partire da un mese prima dell'inizio e per almeno 3 anni dalla fine del trattamento. Non è possibile donare sangue durante e per almeno 3 anni dopo il trattamento.	<i>Possibile aumentato rischio di pseudotumor cerebrali: tetracicline</i> <i>Possibile aumentato rischio di tossicità epatica: metotrexate, imidazolici</i> <i>Possibile aumentato rischio di miotossicità: agenti ipolipemizzanti</i> <i>Riduzione dell'effetto anti-concezionale: pillola a basso contenuto di progesterone</i> <i>Spostamento dalle proteine plasmatiche: fenitoina</i>

* L'informazione sulle interazioni è particolarmente rilevante perché i pazienti con psoriasi tendono a ricevere un numero di farmaci per altre indicazioni superiore a quello della popolazione generale.

li (disease modifying anti-rheumatic drug, DMARD) non è soddisfacente.

Per i farmaci biologici introdotti da oltre vent'anni in commercio, esiste la possibilità di sviluppare "copie" da parte di aziende differenti da quella che detiene il brevetto, tali copie approvate dagli Enti Regolatori competenti vengono definite come "biosimilari". I biosimilari sono ritenuti analoghi per caratteristiche fisico-chimiche, efficacia clinica e sicurezza rispetto al farmaco originario precedentemente brevettato, e offrono il vantaggio di una significativa riduzione di prezzo. Attualmente, è stato registrato a livello europeo il biosimilare di infliximab e sono in sviluppo quelli di etanercept e adalimumab. I farmaci biologici non hanno, in generale, la tossicità d'organo che può gravare sui farmaci convenzionali. I dati derivanti da ampi studi osservazionali e da registri in-

dicano che l'impiego di questi farmaci non sembra comportare un rischio aumentato di neoplasie. Per i farmaci anti-TNF- α esiste un modesto incremento di rischio per infezioni soprattutto con l'impiego di infliximab. Particolare attenzione deve essere prestata alla riattivazione di infezioni latenti come la tubercolosi (TBC). Per questo è indicato fare uno screening per TBC latente, epatite virale B e C e infezione da HIV, e monitorare i pazienti durante il trattamento. Tra le possibili reazioni avverse ai farmaci biologici vi sono le rarissime reazioni da ipersensibilità immediata o ritardata e i potenziali e rari effetti connessi con uno sbilanciamento delle citochine (*cytokine imbalance syndrome*) con possibile riduzione di alcune risposte immunitarie o con lo sviluppo di auto-immunità. I farmaci anti-TNF- α possono aggravare un'insufficienza cardiaca

congestizia grave (stadi III e IV NYHA) o scatenare malattie demielinizzanti. Si può avere, nel tempo, una riduzione di risposta ai trattamenti biologici. Tale riduzione può essere connessa con lo sviluppo di anticorpi neutralizzanti il farmaco. Consideran-

do anche i costi connessi con l'impiego di farmaci biologici, è crescente l'interesse a identificare biomarker che possano rappresentare predittori di risposta clinica, personalizzando i trattamenti. Allo stato attuale, non vi sono biomarker che possano essere

TABELLA V.

Farmaci "mirati" per la psoriasi attualmente disponibili o di prossima immissione in commercio.

Farmaco e dosaggio	Indicazioni e risposta clinica	Precauzioni, monitoraggio e tossicità
Target: TNF-α		
<i>Infliximab</i>		
<i>Psoriasi e artrite psoriasica</i> : 5 mg/kg peso corporeo al tempo 0, e dopo 2 e 6 settimane dall'inizio (induzione), quindi ogni 2 mesi (mantenimento) Infusione e.v.	Psoriasi a placche moderata-grave negli adulti in seconda linea* Artrite psoriasica dell'adulto in seconda linea Altre indicazioni: - malattia di Crohn e colite ulcerosa nell'adulto e nel bambino - artrite reumatoide e spondilite anchilosante nell'adulto	Nella psoriasi la terapia è continuativa Sono possibili reazioni all'infusione È possibile osservare un innalzamento degli enzimi epatici Per il resto, i criteri di monitoraggio e le tossicità sono quelle dei biologici in generale**
<i>Adalimumab</i>		
<i>Psoriasi adulto</i> : dose iniziale di 80 mg quindi 40 mg dopo una settimana (induzione) e successivamente 40 mg ogni due settimane (mantenimento). Dopo 16 settimane, per i pazienti con una risposta inadeguata, si può considerare un incremento della dose a 40 mg ogni settimana <i>Psoriasi bambino > 4 anni</i> : 0,8 mg per kg di peso una volta a settimana per le prime due dosi e successivamente ogni due settimane <i>Artrite psoriasica adulto</i> : 40 mg ogni due settimane Via sottocutanea	Psoriasi a placche moderata-grave negli adulti e in bambini > 4 anni (approvazione EC in aprile 2015) in seconda linea* Artrite psoriasica dell'adulto in seconda linea Altre indicazioni: - malattia di Crohn del bambino > 6 anni e dell'adulto, colite ulcerosa dell'adulto - artrite reumatoide e spondilite anchilosante dell'adulto - artrite idiopatica giovanile del bambino > 2 anni - idrosadenite suppurativa (recente raccomandazione EMA)	Nella psoriasi la terapia è continuativa I criteri di monitoraggio e le tossicità sono quelle dei biologici in generale**
<i>Etanercept</i>		
<i>Psoriasi adulto</i> : 50 mg due volte a settimana per 12 settimane indi 25 mg due volte a settimana o 50 mg una volta a settimana <i>Psoriasi pediatrica</i> : 0,8 mg/kg (fino a un massimo di 50 mg per dose) una volta a settimana <i>Artrite psoriasica adulto</i> : 25 mg due volte a settimana o 50 mg una volta alla settimana Via sottocutanea	Psoriasi a placche moderata-grave negli adulti e nei bambini \geq 6 anni in seconda linea* Altre indicazioni: - artrite reumatoide - artrite idiopatica giovanile - spondiloartrite assiale - spondilite anchilosante	Il trattamento nella psoriasi inizialmente limitato nell'adulto a un ciclo della durata massima di 24 settimane è stato successivamente proposto per una terapia continuativa. Nel bambino sono previsti cicli della durata fino a un massimo di 24 settimane I criteri di monitoraggio e le tossicità sono quelle dei biologici in generale**

(continua)

(Tabella V - Segue).

Farmaco e dosaggio	Indicazioni e risposta clinica	Precauzioni, monitoraggio e tossicità
Target: IL-12/IL23		
Ustekinumab		
<p><i>Psoriasi e artrite psoriasica:</i> adulto ≤ 100 kg peso: 45 mg adulto > 100 kg peso: 90 mg <i>Psoriasi adolescenti ≥ 12 anni:</i> - peso corporeo < 60 kg: 0,75 mg/kg - peso corporeo ≥ 60 - ≤ 100 kg: 45 mg - peso corporeo > 100 kg: 90 mg Le dosi indicate sopra, al tempo 0, dopo un mese e successivamente ogni 12 settimane Via sottocutanea</p>	<p>Psoriasi a placche moderata-grave negli adulti e in adolescenti ≥ 12 anni in seconda linea* Artrite psoriasica dell'adulto in seconda linea</p>	<p>La terapia è continuativa I criteri di monitoraggio e le tossicità sono quelle dei biologici in generale**</p>
Target: IL17A		
Secukinumab		
<p><i>Psoriasi adulto:</i> 300 mg alle settimane 0, 1, 2 e 3 seguito da un dosaggio di mantenimento mensile dalla settimana 4. La dose da 300 mg viene somministrata in due iniezioni da 150 mg <i>Nell'artrite psoriasica adulto:</i> 150 mg alle settimane 0, 1, 2 e 3, seguita da un dosaggio di mantenimento di 150 mg ogni 4 settimane Via sottocutanea</p>	<p>Approvato dalla Commissione Europea per l'indicazione psoriasi a placche moderata-grave nell'adulto e in prima linea. Più recentemente approvato anche per le indicazioni artrite psoriasica e spondilite anchilosante quando la risposta alla terapia con farmaci sistemici tradizionali non è soddisfacente (non ancora disponibile in Italia)</p>	<p>La terapia è continuativa Sono state osservate esacerbazioni della malattia di Crohn sotto terapia I criteri di monitoraggio sono simili a quelli degli altri farmaci biologici, anche se non sono state descritte fino a ora infezioni opportunistiche o riattivazione di tubercolosi latente</p>
Target: fosfodiesterasi-4		
Apremilast		
<p><i>Psoriasi e artrite psoriasica:</i> 30 mg due volte al giorno a distanza di circa 12 ore senza limitazioni per quanto riguarda l'assunzione di cibo È previsto uno schema di titolazione iniziale con assunzione di 10 mg il primo giorno, 10 + 10 il secondo, 10 + 20 il terzo, 20 + 20 il quarto, 20 + 30 il quinto e 30 + 30 il sesto giorno Compreste per via orale</p>	<p>Approvato dalla Commissione Europea per l'indicazione psoriasi a placche moderata-grave e dell'artrite psoriasica dell'adulto in seconda linea* (non ancora disponibile in Italia)</p>	<p>La terapia è continuativa I pazienti con rari disturbi ereditari di intolleranza al galattosio non devono assumere questo medicinale L'esposizione ad apremilast diminuisce in caso di co-somministrazione di forti induttori del CYP3A4 (ad es. rifampicina, fenobarbital, carbamazepina, fenitoina) Sono descritti con aumentata frequenza rispetto al placebo: diminuzione dell'appetito e calo ponderale, dolori epigastrici, diarrea, nausea e vomito, depressione</p>

* I farmaci in seconda linea sono registrati per il trattamento della psoriasi moderata-grave in pazienti che non abbiano risposto, con controindicazioni o che siano intolleranti, ad altre terapie sistemiche, comprendenti ciclosporina, metotrexate e PUVA terapia.

** I principali problemi di tossicità riguardano: la possibilità di infezioni opportunistiche e la riattivazione di tubercolosi, l'induzione di auto-immunità, la possibilità di scatenare malattie demielinizzanti (descritto solo per i farmaci antagonisti del TNF- α) la formazione di anticorpi neutralizzanti il farmaco (rilevante specie per i farmaci antagonisti del TNF- α), la possibilità teorica di una interferenza con i meccanismi di immunosorveglianza anti-tumorale, il possibile aumentato rischio di eventi cardiovascolari maggiori (rilevante solo per gli antagonisti di IL12/23), il deterioramento di un'insufficienza cardiaca congestizia (da considerare solo per i farmaci antagonisti del TNF- α). Vedi anche testo

utilizzati efficacemente nella routine clinica. I farmaci biologici che neutralizzano la IL17A rappresentano una nuova classe di farmaci caratterizzati da un'efficacia molto elevata e rapidità di azione. Il capostipite di questa classe è secukinumab, approvato dall'Agenzia del Farmaco Europea (EMA) come trattamento di prima linea in virtù dell'ottimo rapporto tra efficacia e profilo di sicurezza. Tra le piccole molecole con effetto di inibizione selettiva di alcuni meccanismi infiammatori della psoriasi e per uso orale vanno ricordate apremilast e tofacitinib. Il primo, inibitore selettivo della fosfodiesterasi 4 è stato approvato a livello europeo nel 2015 per il trattamento della psoriasi moderata-grave e dell'artrite psoriasica. Il secondo, inibitore degli enzimi Janus chinasi (JAK) 1 e 3, è in sviluppo per l'indicazione psoriasi e artrite psoriasica ed è stato approvato per l'indicazione artrite reumatoide negli Stati Uniti ma non nell'Unione Europea.

2.4 Criteri di scelta del trattamento e follow-up

Il trattamento della psoriasi moderata-grave deve essere pianificato sotto la guida e supervisione di un medico specialista esperto nella diagnosi e nel trattamento della psoriasi. I criteri per iniziare un trattamento farmacologico sono già stati discussi e sono riassunti nella Tabella VI.

I farmaci a disposizione hanno indicazioni definibili, nell'ambito dei Paesi dell'Unione Europea, come di *prima* o di *seconda linea*. Com'è intuitivo, si passa alla seconda linea quando i farmaci in prima linea non abbiano dato risposta o abbiano prodotto effetti avversi o esistano controindicazioni al loro impiego. La distinzione tra prima e seconda linea non si pone, per esempio, negli Stati Uniti, dove non esiste un sistema di assistenza pubblica capillare simile a quello dei Paesi europei. Negli Stati Uniti sono le assicurazioni private a regolare l'uso dei farmaci sulla base principalmente dei costi.

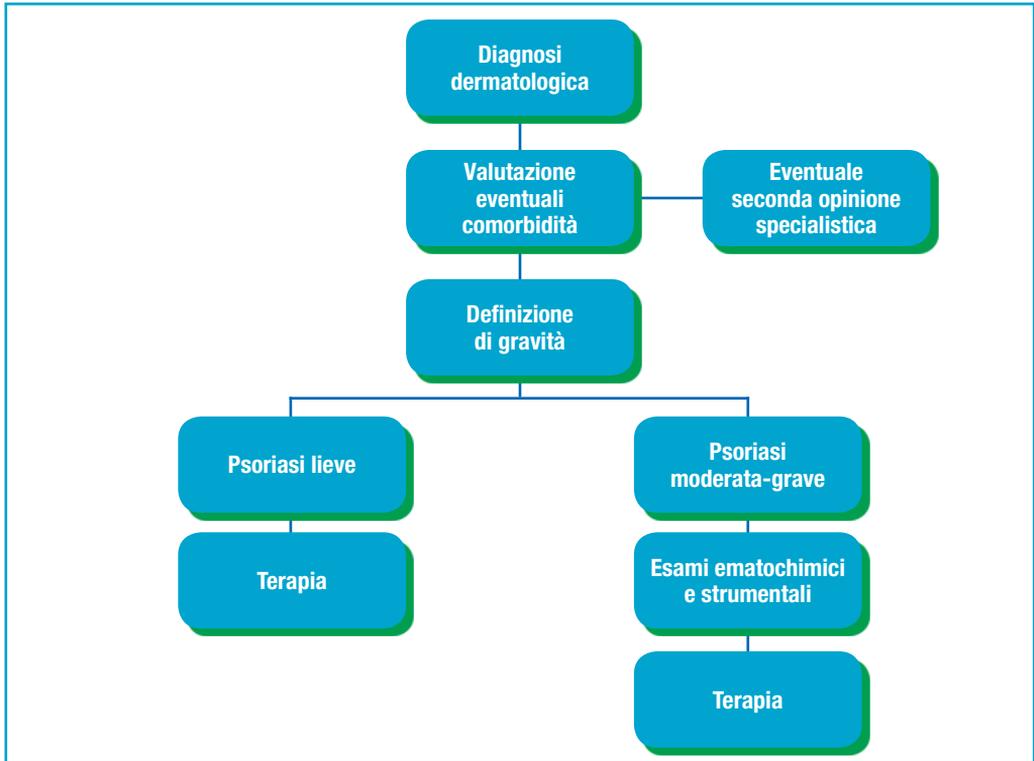
Farmaci in prima linea, in Unione Europea, sono metotrexate, ciclosporina, acitretina, PUVA terapia e, unico tra i biologici, il secukinumab. In seconda linea vi sono tutti i rimanenti farmaci biologici e apremilast.

Prima dell'avvio del trattamento sistemico si richiede un preciso inquadramento del paziente e delle sue comorbidità (Fig. 5). Una batteria d'esami da proporre al baseline è indicata nella Tabella VII. Dopo l'avvio del trattamento il paziente deve seguire un monitoraggio che valuti efficacia e sicurezza nel tempo secondo i principi del "treat-to-target" e coinvolgendo, per assicurare un'efficiente continuità e alleanza terapeutica, il medico di medicina generale. In condizioni ottimali, l'utilizzo di un registro

TABELLA VI.

Quando iniziare una terapia sistemica della psoriasi.

Almeno uno dei seguenti criteri deve essere soddisfatto:	
Psoriasi moderata-grave	PASI >10 o DLQI >10 o BSA >10%
Psoriasi in "sedi critiche" con impatto sulla qualità di vita	Psoriasi ungueale grave Psoriasi palmo-plantare invalidante Psoriasi dei genitali invalidante Psoriasi del cuoio capelluto estesa
Psoriasi refrattaria alla terapia topica e invalidante	Psoriasi associata a prurito intenso
Artrite psoriasica	

**FIGURA 5.**

Schema del percorso per l'inquadramento clinico della psoriasi.

TABELLA VII.

Batteria d'esami consigliabile prima di avviare un trattamento sistemico.

Esame	Ciclosporina	MTX	Acitretina	Anti-TNF α	Ustekinumab
Emocromo con formula	X	X	X	X	X
Glicemia	X		X		
Assetto lipidico*	X	X	X	X	X
Transaminasi e gamma GT	X	X	X	X	X
Creatininemia, microalbuminuria	X	X	X		-
PCR	X	X	X	X	X
Screening epatite B-C	X	X	X	X	X
Test di gravidanza (donne in età fertile)	X	X	X	X	X
HIV	X	X	-	X	X
Screening TBC [^]				X	X
CMV (se paziente HIV+)				X	X

* Colesterolo totale, HDL, LDL; trigliceridi. [^] Quantiferon (se non disponibile test di Mantoux).

clinico permette di fornire un profilo dell'efficacia e sicurezza dei farmaci impiegati in condizioni di uso corrente (*real life*). Tali registri sono particolarmente utili nel caso di farmaci di recente introduzione (sottoposti a «monitoraggio addizionale»). In generale, quando proponibile, una terapia continuativa si traduce in un migliore controllo clinico rispetto alla terapia intermittente. Tale regola vale, in particolare, per la terapia con farmaci biologici (anticorpi monoclonali) che possono indurre la formazione di anticorpi neutralizzanti che ne riducono l'efficacia. Nel caso di mancata risposta, controindicazioni o eventi avversi per i trattamenti di prima linea, si può passare ai trattamenti in seconda linea. Uno schema generale è presentato nella Figura 6.

In caso di perdita o ridotta efficacia di un farmaco biologico si possono considerare alcune possibilità:

1. associare un farmaco convenzionale o

la fototerapia secondo i criteri sintetizzati nella Tabella VIII;

2. intensificare la terapia con il farmaco biologico riducendo gli intervalli di somministrazione e/o aumentando il dosaggio. Si tratta, in questo caso, di un uso off-label che richiede un'autorizzazione all'interno dell'Azienda sanitaria in cui si opera e il consenso informato del paziente;

3. shift a un differente trattamento biologico. È stato dimostrato che lo shift di un anti-TNF all'interno della stessa classe farmacologica può essere associato a una minore risposta e ridotto grado di mantenimento del farmaco nel tempo.

Sono stati proposti vari test di laboratorio da eseguire prima di avviare il trattamento e successivamente nel monitoraggio della terapia biologica. Di fatto, solo per il test di screening della tubercolosi al basale è stata dimostrata un'utilità fondata su adeguate evidenze scientifiche (Fig. 7).

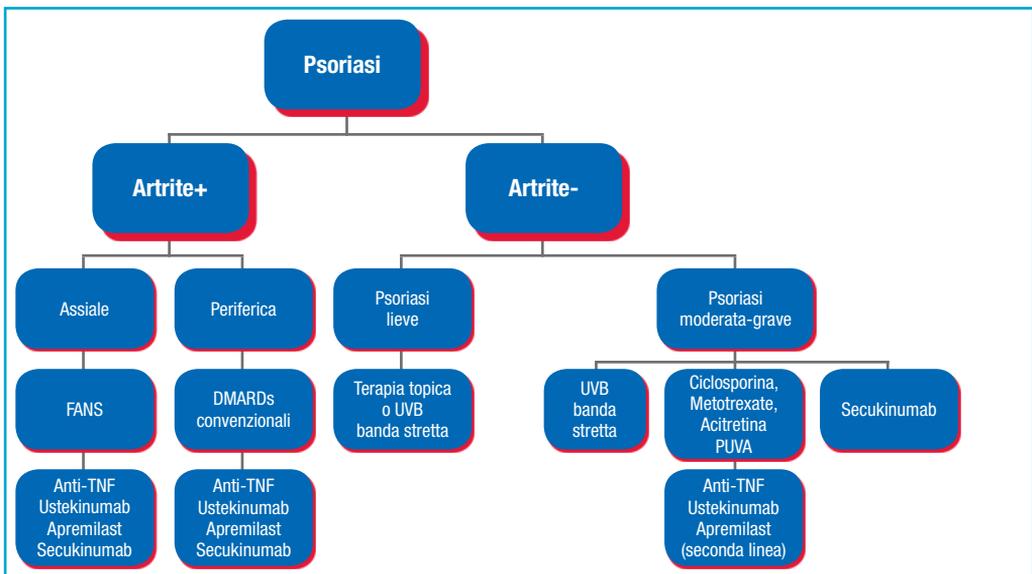


FIGURA 6.

Criteria di utilizzo dei trattamenti nella psoriasi in funzione della gravità e della risposta a terapie di prima linea. Nota: apremilast e secukinumab sono approvati per le indicazioni riportate ma non ancora disponibili a carico del SSN in Italia.

TABELLA VIII.*Possibili combinazioni dei farmaci biologici con farmaci convenzionali.*

	Ciclosporina	Metotrexate	Acitretina
Adalimumab	Dati insufficienti*	Dose: 5-15 mg/settimana Sicura Aumenta l'efficacia	Dati insufficienti
Etanercept	Dati insufficienti*	Dose: 5-15 mg/settimana Sicura Aumenta l'efficacia	Etanercept 25 mg/settimana in associazione ha efficacia simile a etanercept 25 mg x 2 volte settimana (Gisondi et al 2008)
Infliximab	Dati insufficienti	Dose: 5-15 mg/settimana Sicura Aumenta l'efficacia	Dati insufficienti
Ustekinumab	Dati insufficienti	Possibile Dati di efficacia e sicurezza limitati	Dati insufficienti

* In piccole serie cliniche la ciclosporina è stata utilizzata in corso di terapia con etanercept o adalimumab per breve periodo per controllare riacutizzazioni temporanee del quadro clinico.

Con l'introduzione di farmaci altamente efficaci per il trattamento, il ricovero ospedaliero per la psoriasi è oggi giustificato solo per forme particolarmente gravi o per le rare varianti di psoriasi pustolosa generalizzata o di eritrodermia psoriasica (vedi più sotto).

2.5 Trattamento in situazioni particolari

Artrite psoriasica

La gestione della malattia articolare deve avvenire da parte di un medico esperto possibilmente in collaborazione con un reumatologo. I principali quadri clinici sono riportati nella Tabella I. Le diagnosi differenziali più comuni comprendono l'artrosi e la fibromialgia caratterizzata da dolore cronico diffuso con presenza di caratteristici "tender point".

Obiettivo del trattamento dell'artrite è il raggiungimento e mantenimento nel tempo di una remissione completa o più realisticamente di una "minimal disease activity" (MDA). I criteri di trattamento sono indicati nella Figura 8. Tra i farmaci utilizzati per l'artrite con attività anche sulla malattia cutanea vi sono il metotrexate, i farmaci

biologici, anti-TNF e, assai recentemente, secukinumab. La ciclosporina e ustekinumab, anche se indicati, dimostrano, in genere, un'efficacia ridotta. Ai farmaci anti-TNF- α che abbiamo citato a proposito della psoriasi cutanea, etanercept, infliximab, adalimumab, si aggiungono, golimumab e certolizumab che hanno indicazione per la sola artrite psoriasica. Il golimumab, anticorpo monoclonale umano diretto contro TNF- α , si impiega alla dose di 50 mg ogni 4 settimane per via sottocutanea. Il certolizumab, frammento legante l'antigene, Fab, di anticorpo ricombinante umanizzato diretto contro il TNF- α , si somministra con una dose di carico di 400 mg in due iniezioni sottocutanee da 200 mg ciascuna, alle settimane 0, 2 e 4, continuando con la dose di 200 mg ogni 2 settimane o di 400 mg ogni 4 settimane. I farmaci anti-TNF- α possono essere associati a metotrexate. Altri farmaci (DMARDs) utilizzati nel trattamento dell'artrite psoriasica, ma con limitata o assente attività sulla malattia cutanea, sono la leflunomide (inibitore della sintesi delle pirimidine) e la sulfasalazina. Infine, nell'artrite psoriasica, si possono utilizzare i farmaci anti-infiammatori non steroidei a scopo sin-

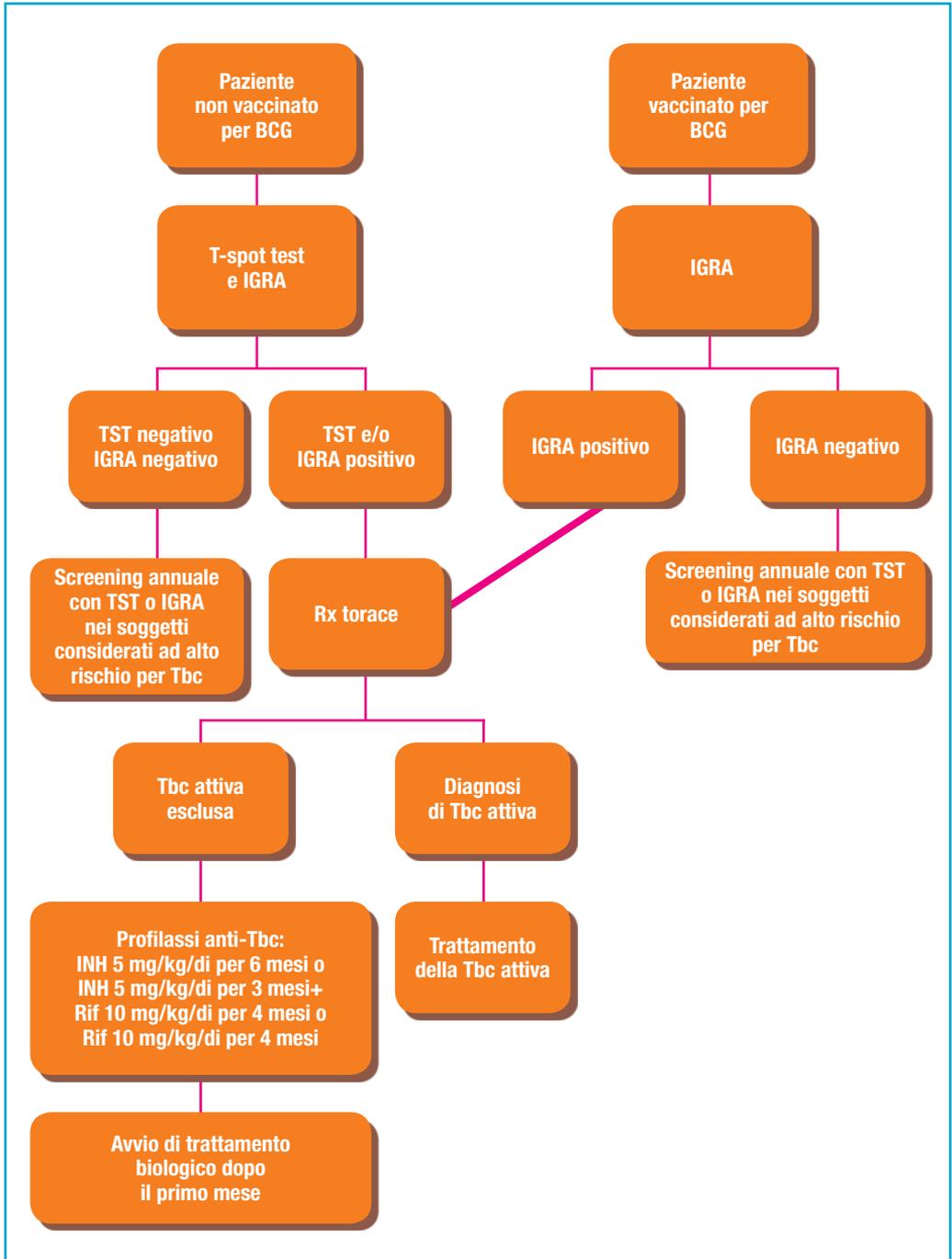
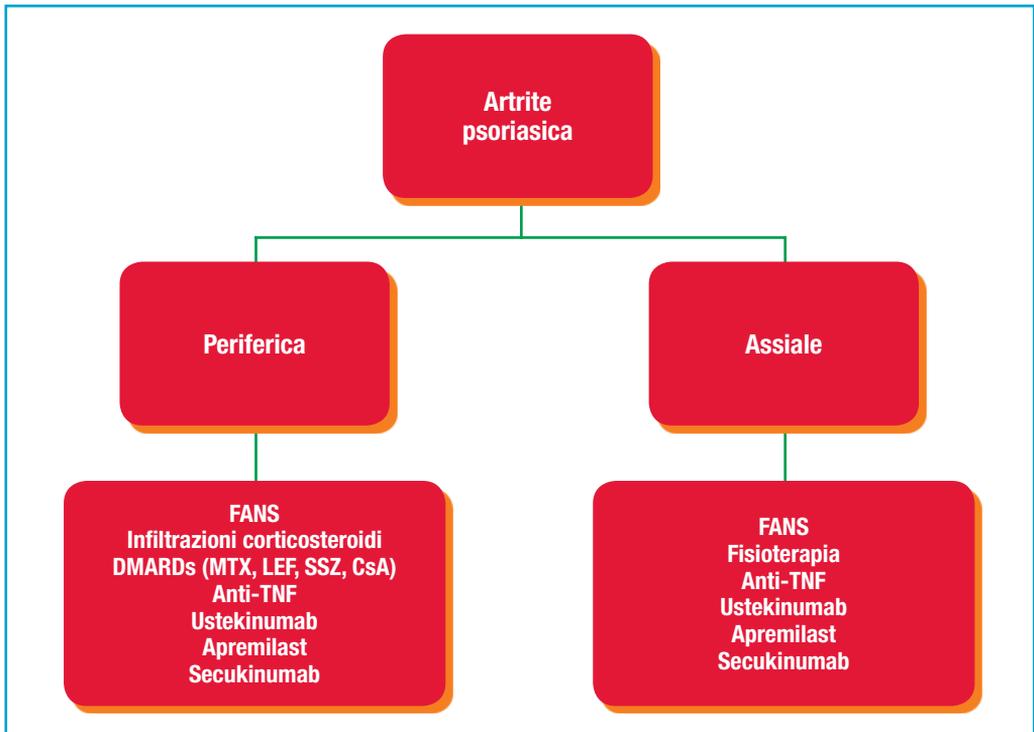


FIGURA 7.

Schema delle modalità proposte per lo screening e il trattamento dell'infezione tubercolare in soggetti candidati al trattamento con farmaci biologici.

**FIGURA 8.**

Criteria di trattamento dell'artrite psoriasica. Nota: apremilast e secukinumab sono approvati per le indicazioni riportate ma non ancora disponibili a carico del SSN in Italia.

tomatico e i corticosteroidi per iniezione locale nelle forme di artrite o entesite limitate a una o poche sedi.

Varianti cliniche differenti dalla psoriasi cronica a placche

La maggior parte degli studi relativi al trattamento della psoriasi fa riferimento alla varietà più comune, la psoriasi cronica a placche. Per varianti più rare come la *psoriasi pustolosa generalizzata o localizzata* (ad es. acrodermatite continua di Hallopeau) e l'*eritrodermia psoriasica* i dati disponibili sono assai limitati. La psoriasi pustolosa generalizzata si può associare a febbre, leucocitosi, aumento degli indici infiammatori, ipocalcemia. La psoriasi eritrodermica è invece caratterizzata da un eritema universale

con ridotta desquamazione. In entrambe le varietà vi è una vera e propria insufficienza cutanea con perdita della capacità omeostatiche della pelle. Per tali forme gravi è indicata l'ospedalizzazione a volte nel setting di un centro grandi ustionati o di una terapia intensiva. Tra i farmaci impiegati vi sono gli steroidi sistemici, il metotrexate, la ciclosporina, l'acitretina, il dapsonsone e i farmaci biologici i cui effetti sono variabili e poco predicibili. Alcune forme di psoriasi pustolosa generalizzata sono state associate a una mutazione che riduce la funzione dell'antagonista, a funzione anti-infiammatoria, dell'interleuchina 36. In tali casi, è stato proposto un trattamento con il farmaco anakinra, una versione ricombinante dell'antagonista per il recettore dell'interleuchina 1

(IL1-RA) che blocca l'attività dell'IL-1. Sono possibili forme infantili di psoriasi pustolosa generalizzata. Esiste anche una variante che origina durante la gravidanza, l'impetigo erpetiforme, che se grave e non controllabile, può rendere necessaria l'interruzione della gravidanza.

La *pustolosi palmo-plantare* (ppp), caratterizzata da lesioni pustolose e desquamanti palmo-plantari, è una condizione clinica assai più frequente nel sesso femminile (oltre il 70% dei pazienti è rappresentato da donne) e fortemente associata con l'abitudine al fumo di sigaretta. I rapporti tra psoriasi e pustolosi palmo-plantare sono controversi. Una peculiare associazione della pustolosi palmo-plantare è quella con svariate alterazioni osteo-articolari, come la osteomielite multifocale ricorrente, a carico delle ossa lunghe. La sindrome SAPHO, acronimo che include le iniziali di sinovite, acne, pustolosi palmo-plantare, *hyperostosis* (iperostosi) e osteite, è caratterizzata da concomitante presenza di acne conglobata o pustolosi palmo-plantare e alterazioni ossee, per lo più, a livello della parete toracica anteriore e dell'articolazione sacro-iliaca. Vi sono dati assai limitati circa l'efficacia nel controllo della malattia, per l'acitretina, la PUVA terapia, la ciclosporina anche a basse dosi, l'impiego di steroidi topici potenti in occlusione e il laser a eccimeri.

Psoriasi e interventi chirurgici

In caso di interventi di chirurgia maggiore (in anestesia totale con esposizione di ampie aree corporee), si consiglia la sospensione della terapia biologica e di altri trattamenti immunosoppressivi come ciclosporina e metotrexate. Per i biologici i criteri sono i seguenti:

- etanercept: 2 settimane prima;
- adalimumab: 6-8 settimane prima;
- infliximab: 4-6 settimane prima;
- ustekinumab: 12 settimane prima;
- secukinumab: 4-6 settimane prima.

Il trattamento può essere ripreso dopo guarigione della ferita chirurgica.

Vaccinazioni

I pazienti in terapia con farmaci immunosoppressori come metotrexate e biologici, non dovrebbero ricevere vaccinazioni con vaccini vivi (ad esempio, il vaccino per l'herpes zoster o la febbre gialla). Possono invece essere eseguite le vaccinazioni con agenti inattivi o con componenti dell'agente infettivo o tossine, come le vaccinazioni per l'influenza, il tetano e lo pneumococco. È comunque rassicurante notare che recenti dati indicano che la vaccinazione per l'herpes zoster di pazienti in trattamento con farmaci anti-TNF- α può avvenire con relativa sicurezza (Zhang et al. 2012).

Psoriasi e gravidanza

I trattamenti sistemici per la psoriasi non sono, in genere, raccomandati durante la gravidanza. Si può fare ricorso ai farmaci topici (steroidi potenti o analoghi della vitamina D) o alla fototerapia. Dopo il terzo mese, si può considerare l'impiego della ciclosporina. Tuttavia esistono ampie casistiche di donne affette da artrite reumatoide che hanno continuato il trattamento con farmaci anti-TNF- α durante la gravidanza portandola a termine con successo senza effetti dannosi per il feto, il neonato o la paziente stessa. Il certolizumab non passa la barriera placentare.

Psoriasi in età pediatrica

Per il trattamento della psoriasi in età pediatrica si può considerare la fototerapia, l'impiego di farmaci convenzionali (ciclosporina, metotrexate, acitretina) e i farmaci biologici approvati per impiego pediatrico (Tab. V).

Psoriasi ed epatite virale

Prima di avviare una terapia sistemica è necessario uno screening per infezione da virus dell'epatite B e C (sierologia ed enzimi epatici). In caso di positività della sierologia

è importante che la gestione clinica si avvalga del consulto di un epatologo o infettivologo.

Per l'infezione da *epatite B* si possono avere le seguenti possibilità:

- malattia attiva (HBs Ag+, enzimi epatici alterati);
- portatore cronico inattivo (HBs Ag+, enzimi epatici nella norma);
- portatore occulto (HBsAg-, anti-HBc+).

Nel caso d'infezione da virus dell'*epatite B*, il metotrexate è controindicato. In caso di portatore cronico inattivo, il trattamento con farmaci biologici è possibile se associato con profilassi antivirale da somministrare da 2 a 4 settimane prima dell'inizio della terapia con biologico e da continuare fino a 6-12 mesi dopo un'eventuale sospensione. Nei portatori occulti la profilassi non sembra necessaria ma è opportuno un controllo della replicazione virale almeno ogni 3 mesi.

Nel caso d'infezione da virus dell'*epatite C*, il metotrexate è controindicato. Si può considerare, in prima linea, il trattamento con ciclosporina o acitretina. Esiste un basso rischio di riattivazione o peggioramento dell'*epatite C* connesso all'utilizzo degli anti-TNF- α . È stato, anzi, mostrato che il TNF- α è coinvolto nella patogenesi della fibrosi epatica, attraverso la stimolazione dei processi di apoptosi (Abramson et al. 2012).

Psoriasi e infezione da HIV

La psoriasi nel paziente HIV positivo può avere un decorso clinico più grave con riacutizzazioni più frequenti. La gestione di questa condizione è difficile perché i trattamenti disponibili possono avere efficacia variabile e parziale. La malattia psoriasica può rispondere all'avvio del trattamento antiretrovirale. La presenza di una psoriasi ribelle ai trattamenti può essere il primo segno di un'infezione da HIV sottostante non diagnosticata (Chiricozzi et al. 2012).

Il trattamento del paziente HIV positivo deve avvenire in collaborazione con un infettivologo con esperienza nella sindrome da immunodeficienza acquisita. I trattamenti con metotrexate e ciclosporina sono controindicati. Un possibile approccio terapeutico è rappresentato dalla fototerapia. La fototerapia con UVA1 è stata proposta come particolarmente efficace nella psoriasi associata a infezione da HIV. Sono segnalati casi di pazienti con infezione da HIV trattati con successo con etanercept o ustekinumab ma i dati di efficacia e sicurezza sono assai limitati. Nei pazienti HIV positivi candidati a una terapia con farmaci biologici è consigliata la ricerca degli anticorpi anti-citomegalovirus prima di iniziare la terapia e periodicamente durante il follow-up.

3. Percorsi clinici e ruolo del medico di medicina generale e dello specialista ambulatoriale

3.1 I Centri di riferimento

In Italia, la gestione clinica della psoriasi moderata-grave è stata significativamente modificata dall'istituzione di centri di riferimento per la psoriasi, associati al programma Psocare promosso dall'Agenzia Italiana del Farmaco a partire dal 2005. Sulla base del protocollo del progetto Psocare, i centri di riferimento per la psoriasi dovevano soddisfare tre criteri organizzativi: 1. essere centri dermatologici ospedalieri, in modo da assicurare un'ottimale presa in carico del paziente per tutte le problematiche cliniche rilevanti; 2. essere dotati di un ambulatorio dedicato alla psoriasi così da garantire continuità assistenziale; 3. essere disponibili a partecipare a programmi di ricerca collaborativa e a condividere raccomandazioni per la gestione del paziente con psoriasi. Sulla base di tali criteri, i centri di riferimento vennero selezionati autonomamente da ogni Regione e sono ora distribuiti, in maniera più o meno uniforme, lungo l'intera penisola. Nonostante la sostanziale conclusione del progetto Psocare nel 2011, i centri di riferimento a suo tempo identificati, rimangono attivi e rappresentano gli unici centri dermatologici autorizzati alla prescrizione di farmaci biologici e mirati per la psoriasi.

3.2 L'iter del paziente con psoriasi nel sistema sanitario

Come avviene la gestione clinica della psoriasi in Italia, oggi? Qual è l'iter sanitario seguito dai pazienti? Si tratta di un percorso

che vede coinvolte più figure professionali, in tempi diversi e successivi. Un recente rapporto del CENSIS permette di delineare le principali tappe.

La gran parte dei pazienti (circa il 62%) si rivolge a un medico subito dopo la comparsa dei primi sintomi. Tuttavia, una piccola ma significativa quota di pazienti (circa il 10%) attende anni prima di rivolgersi a un medico, indicando la necessità di una maggiore educazione del pubblico.

Tra le diverse figure mediche visitate all'esordio, il medico di medicina generale gioca la parte più rilevante essendo consultato dal 45% dei pazienti, seguito dallo specialista privato (29,2%) e da quello pubblico (22,4%). Esiste, successivamente, un notevole grado di nomadismo sanitario. Infatti, solo una bassissima quota di pazienti riferisce di essere rimasto in cura per la psoriasi con il medico visitato all'esordio.

Se è vero che la maggior parte dei pazienti si rivolge dopo l'esordio della malattia, in tempi brevi, a un medico, sia questi un medico di medicina generale o uno specialista, la risposta ottenuta non sempre è soddisfacente: in un terzo dei casi il medico si dimostra incerto sulla diagnosi. La terapia topica è proposta come prima soluzione nella stragrande maggioranza (91,7%) dei pazienti, anche quando la malattia è moderata o grave.

I pazienti con psoriasi moderata-grave dovrebbero essere gestiti da dermatologi esperti della patologia o sul territorio o in centri di riferimento per la psoriasi. Come

arrivano i pazienti in questi centri di riferimento?

Sulla base dei dati CENSIS, la maggior parte (45,6%) vi è indirizzata da amici o parenti, il 33,1% dal medico di medicina generale, il 13,9% ha ricevuto il suggerimento dal medico specialista di fiducia, mentre una frazione residuale vi arriva consultando la rete internet, lo sportello informativo dell'ASL o su consiglio di altri pazienti. È quindi evidente la necessità di definire con maggior precisione i criteri di invio ai centri di riferimento per pazienti che soffrono di psoriasi moderata-grave e di favorire chiari canali di accesso.

Tra i pazienti che afferiscono a un centro di riferimento, il 77,8% dei pazienti afferma di essere stato sottoposto in precedenza a terapie sistemiche convenzionali. La fototerapia è indicata da oltre la metà dei pazienti (57,3%) come una terapia eseguita in passato ma, allo stato attuale, effettuata da una proporzione inferiore al 10% degli stessi.

Come sono organizzati i centri? Sulla base dei dati dello studio CENSIS, la maggior

parte (72,7%) dispone, in accordo con i criteri previsti, a suo tempo, dal programma Psocare, di un ambulatorio dedicato con spazi e tempi definiti. Una proporzione pari all'11% è, addirittura, rappresentata da centri interamente dedicati ai pazienti con psoriasi. Nel 14,5% dei casi, tuttavia, non è previsto, presso il Centro, un ambulatorio dedicato e i pazienti sono seguiti nell'ambulatorio generale, rendendo meno garantita, per loro, un'adeguata continuità terapeutica. In linea con la specializzazione richiesta, il 57% dei centri svolge attività di ricerca sulla psoriasi.

3.3 Percorsi diagnostici e terapeutici condivisi

Sulla base delle osservazioni fin qui fatte, si può delineare un percorso diagnostico-terapeutico ottimale che preveda il coinvolgimento del medico di medicina generale, dello specialista ambulatoriale e del centro di riferimento (Fig. 9).

L'accesso al percorso inizia con il medi-

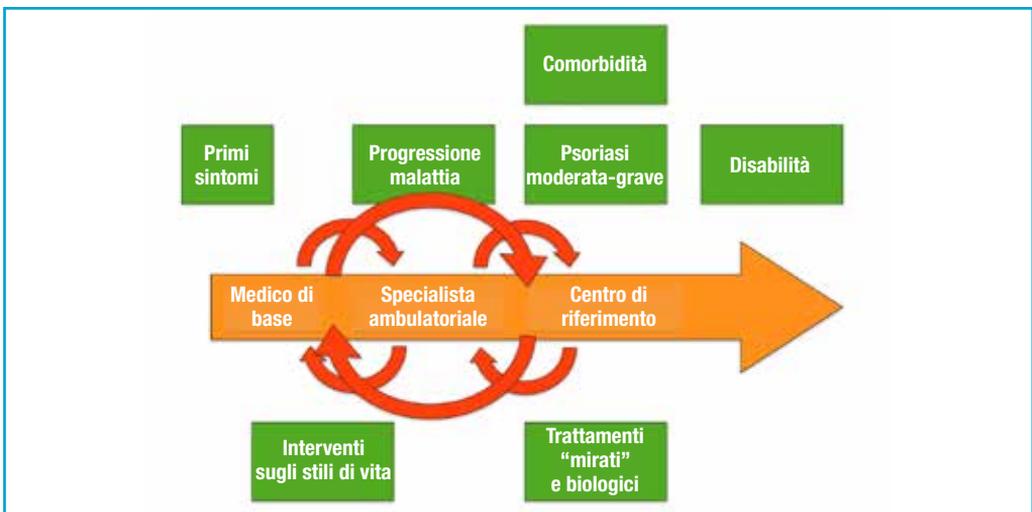


FIGURA 9.

Percorso proposto per la gestione clinica del paziente con psoriasi.

co di medicina generale che può porre la diagnosi e, se la malattia è limitata, può gestire il trattamento topico. Per forme di psoriasi più estese e complicate, il medico dovrebbe inviare il paziente direttamente allo specialista dermatologo territoriale o ospedaliero di primo livello per una conferma diagnostica e l'avvio di un trattamento adeguato alla gravità. Lo specialista di primo livello può, a sua volta, avvalersi di centri ospedalieri di secondo livello (centri di riferimento per la psoriasi) per una gestione di forme moderate-gravi che non rispondano adeguatamente alla terapia avviata o che siano complicate da comorbidità. Nel centro di riferimento si può ottenere una gestione clinica integrata tra vari specialisti, si possono condurre interventi atti a correggere gli stili di vita che possono essere monitorati in collaborazione con i medici di medicina generale e si

impostano tanto trattamenti convenzionali sistemici che trattamenti con farmaci mirati o biologici. La dispensazione del farmaco biologico, a seconda delle Regioni, avviene da parte della farmacia ospedaliera o di quella territoriale. Il paziente potrà seguire, quindi, percorsi differenziati di monitoraggio, personalizzati a seconda della gravità della malattia, del tipo di farmaco prescritto e della risposta al farmaco stesso. Il monitoraggio periodico servirà a valutare lo stato del paziente, l'aderenza alla terapia, la soddisfazione rispetto alla cura, l'efficacia terapeutica e la tollerabilità del trattamento, le comorbidità pregresse o di recente insorgenza. È evidente, come il percorso qui delineato richieda una collaborazione attiva e continuativa da parte di tutti gli attori coinvolti: medici di medicina generale, specialisti ambulatoriali, centri di riferimento.

4. Piccolo decalogo per la pratica clinica

1. Per una malattia cronica come è la psoriasi, è indispensabile definire un *piano di gestione* a lungo termine che faccia un uso ottimale delle risorse terapeutiche disponibili e che tenga in adeguata considerazione le particolari esigenze del singolo paziente.
2. La psoriasi *non* richiede, in genere, un ricovero ospedaliero. La gestione clinica delle forme medio-gravi può avvalersi di *servizi clinici dedicati* che garantiscano competenze e continuità assistenziale.
3. Lo scopo principale del trattamento è quello di *rendere sopportabile al singolo paziente* il carico della propria malattia riducendo al minimo l'impatto della malattia con le attività quotidiane e garantendo una soddisfacente vita di relazione. Le misure "oggettive" di gravità possono non correlare con la percezione del paziente e con l'impatto sulla qualità di vita.
4. È opportuno *educare* il paziente riguardo alle opzioni terapeutiche attualmente disponibili che sono in grado di ottenere un controllo soddisfacente dell'attività di malattia con accettabile sicurezza.
5. Non va sottovalutato il *ruolo di misure non farmacologiche* nella gestione clinica con particolare attenzione per la riduzione del peso, la promozione dell'attività fisica, la riduzione o sospensione del fumo di sigaretta.
6. Un ampio spettro di comorbidità può accompagnare la malattia psoriasica. La più nota associazione è con l'artrite psoriasica, che deve essere riconosciuta precocemente e adeguatamente trattata per evitare sequele invalidanti.
7. In caso di *psoriasi lieve* si possono considerare trattamenti topici da soli o in combinazione. Esistono prove insufficienti relative a strategie di mantenimento a lungo termine con i prodotti topici e l'adesione al trattamento può non essere ottimale. Il paziente deve essere adeguatamente istruito all'applicazione dei farmaci topici (quantità, modalità e frequenza di applicazione).
8. In caso di *psoriasi moderata-grave* va considerata la fototerapia o una terapia sistemica. La scelta nel singolo paziente deve tenere in considerazione, tra l'altro, le comorbidità, la risposta a precedenti trattamenti, i rischi connessi con la tossicità a lungo termine, le preferenze del paziente e non ultimo i costi del trattamento nel suo complesso.
9. L'introduzione di nuovi farmaci dovrebbe essere accompagnata da *programmi strutturati di valutazione post-marketing* e da registri clinici che permettano di studiare in condizioni di uso corrente il mantenimento dell'efficacia a lungo termine, l'efficacia di possibili strategie di combinazione, il profilo di tossicità sul lungo periodo, i vantaggi comparativi di differenti opzioni terapeutiche.
10. La maggior parte degli studi clinici riguarda la psoriasi cronica a placche. Per altre forme di psoriasi come quella pustolosa localizzata o generalizzata i dati disponibili sono molto limitati. In tali casi si deve far ricorso a un impiego *off-label* dei farmaci disponibili senza regole condivise per un uso armonizzato all'interno del sistema sanitario nazionale.

5. Riferimenti bibliografici

- 1 Abramson A, Menter A, Perrillo R. Psoriasis, hepatitis B, and the tumor necrosis factor-alpha inhibitory agents: a review and recommendations for management. *J Am Acad Dermatol* 2012;67:1349-61.
- 2 Ahn CS, Dothard EH, Garner ML, et al. To test or not to test? An updated evidence-based assessment of the value of screening and monitoring tests when using systemic biologic agents to treat psoriasis and psoriatic arthritis. *J Am Acad Dermatol* 2015;73:420-8.
- 3 Armstrong AW, Bagel J, Van Voorhees AS, et al. Combining biologic therapies with other systemic treatments in psoriasis: evidence-based, best-practice recommendations from the Medical Board of the National Psoriasis Foundation. *JAMA Dermatol* 2015;151:432-8.
- 4 Boehncke WH, Schön MP. Psoriasis. *Lancet* 2015 May 26 (in press).
- 5 Chiricozzi A, Saraceno R, Cannizzaro MV, et al. Complete resolution of erythrodermic psoriasis in an HIV and HCV patient unresponsive to antipsoriatic treatments after highly active antiretroviral therapy (Ritonavir, Atazanavir, Emtricitabine, Tenofovir). *Dermatology* 2012;225:333-7.
- 6 Daudén E, Bewley A, Lambert J, et al. Expert recommendations: the use of the fixed combination calcipotriol and betamethasone dipropionate gel for the topical treatment of psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014;28(Suppl 2):22-32.
- 7 Gerdes S, Zahl VA, Knopf H, et al. Comedication related to comorbidities: a study in 1203 hospitalized patients with severe psoriasis. *Br J Dermatol* 2008;159:1116-23.
- 8 Girolomoni G, Altomare G, Ayala F, et al. Differential management of biologic drugs in mild-to-severe psoriasis patients: An Italian Delphi consensus expert panel. *J Dermatol Treat* 2015;26:128-33.
- 9 Girolomoni G, Griffiths CEM, Krueger J, et al. Early intervention in psoriasis and immune-mediated inflammatory diseases: A hypothesis paper. *J Dermatol Treat* 2015;26:103-12.
- 10 Gisondi P, Del Giglio M, Cotena C, 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;158:1345-9.
- 11 Gisondi P, Cazzaniga S, Chimenti S, et al.; Psocare Study Group. Latent tuberculosis infection in patients with chronic plaque psoriasis: evidence from the Italian Psocare Registry. *Br J Dermatol* 2015;172:1613-20.
- 12 Gisondi P, Cazzaniga S, Chimenti S, et al.; Psocare Study Group. 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.
- 13 Gisondi P, Galvan A, Idolazzi L, et al. Management of moderate to severe psoriasis in patients with metabolic comorbidities. *Front Med (Lausanne)* 2015;2:1. doi: 10.3389/fmed.2015.00001
- 14 Jacobs A, Rosumeck S, Nast A. Systematic review on the maintenance of response during systemic antipsoriatic therapy. *Br J Dermatol* 2015;173:910-21.
- 15 Levin EC, Debbanah M, Koo J, et al. Biologic therapy in erythrodermic and pustular psoriasis. *J Drugs Dermatol* 2014;13:342-54.
- 16 Lubrano E, Cantini F, Costanzo A, et al. Measuring psoriatic disease in clinical practice. An expert opinion position paper. *Autoimmun Rev* 2015;14:864-74.
- 17 Marrakchi S, Guigue P, Renshaw BR, et al. Interleukin-36-receptor antagonist deficiency and generalized pustular psoriasis. *N Engl J Med* 2011;365:620-8.
- 18 Mease PJ, Armstrong AW. Managing patients with psoriatic disease: the diagnosis and pharmacologic treatment of psoriatic arthritis in patients with psoriasis. *Drugs* 2014;74:423-41.
- 19 Morar N, Willis-Owen SA, Maurer T, et al. HIV-associated psoriasis: pathogenesis, clinical features, and management. *Lancet Infect Dis* 2010;10:470-8.
- 20 Mrowietz U, Kragballe K, Reich K, et al. Definition of treatment goals for moderate to severe psoriasis: a European consensus. *Arch Dermatol Res* 2011;303:1-10.
- 21 Mrowietz U, Steinz K, Gerdes S. Psoriasis: to treat or to manage? *Exp Dermatol* 2014;23:705-9.
- 22 Mrowietz U, de Jong EMJG, Kragballe K, et al. A consensus report on appropriate treatment optimization and transitioning in the management of moderate-to-severe plaque psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014;28:438-53.

- 23 Naldi L, Colombo P, Placchesi EB, Piccitto R, et al.; PraKtis Study Centers. 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.
- 24 Naldi L, Conti A, Cazzaniga S, et al. Psoriasis Emilia Romagna Study Group. Diet and physical exercise in psoriasis: a randomized controlled trial. *Br J Dermatol* 2014;170:634-42.
- 25 Nast A, Jacobs A, Rosumeck S, et al. Efficacy and safety of systemic long-term treatments for moderate-to-severe psoriasis: a systematic review and meta-analysis. *J Invest Dermatol* 2015;135:2641-8.
- 26 Nelson PA, Keyworth C, Chisholm A, et al. Identification and Management of Psoriasis-Associated Co-morbidTy (IMPACT) Team. 'In someone's clinic but not in mine'--clinicians' views of supporting lifestyle behaviour change in patients with psoriasis: a qualitative interview study. *Br J Dermatol* 2014;171:1116-22.
- 27 Owen CM, Chalmers RJG, O'Sullivan T, et al. Anti-streptococcal interventions for guttate and chronic plaque psoriasis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2):CD001976.
- 28 Parisi R, Symmons DP, Griffiths CE, et al. Global epidemiology of psoriasis: a systematic review of incidence and prevalence. *J Invest Dermatol* 2013;133:377-85.
- 29 Pathirana D, Ormerod AD, Saiag P, et al. European S3-guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009;23(Suppl 2):1-70.
- 30 Piaserico S, Cazzaniga S, Chimenti S, et al. Efficacy of switching between tumornecrosis factor-alfa inhibitors in psoriasis: results from the Italian Psocare registry. *J Am Acad Dermatol* 2014;70:257-62.
- 31 Pichler WJ. Adverse side-effects to biological agents. *Allergy* 2006;61:912-20.
- 32 Posso-De Los Rios CJ, Pope E, et al. Systematic review of systemic medications for pustular psoriasis in pediatrics. *Dermatology* 2014;31:430-9.
- 33 Prignano F, Tripo L, Amato L, et al. Tuscany consensus for the diagnosis, treatment and follow-up of moderate-to-severe psoriasis. *G Ital Dermatol Venereol* 2015 Jan 14 (in press).
- 34 Richard MA, Barnetche T, Rouzaud M, et al. Evidence-based recommendations on the role of dermatologists in the diagnosis and management of psoriatic arthritis: systematic review and expert opinion. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014;28(Suppl 5):3-12.
- 35 Sevrain M, Richard MA, Barnetche T, et al. Treatment for palmoplantar pustular psoriasis: systematic literature review, evidence-based recommendations and expert opinion. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014;28(Suppl 5):13-6.
- 36 Sieper J, Rudwaleit M, Baraliakos X, et al. The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2009;68(Suppl 2):ii1-44.
- 37 Talamonti M, Botti E, Galluzzo M, et al. Pharmacogenetics of psoriasis: HLA-Cw6 but not LCE3B/3C deletion nor TNFAIP3 polymorphism predisposes to clinical response to interleukin 12/23 blocker ustekinumab. *Br J Dermatol* 2013;169:458-63.
- 38 van Lümig PP, Driessen RJ, Roelofs-Thijssen MA, et al. Relevance of laboratory investigations in monitoring patients with psoriasis on etanercept or adalimumab. *Br J Dermatol* 2011;165:375-82.
- 39 Zhang J, Xie F, Delzell E, et al. Association between vaccination for herpes zoster and risk of herpes zoster infection among older patients with selected immune-mediated diseases. *JAMA* 2012;308:43-9.