

PSORIASI: ATTUALITÀ SULL'EVOLUZIONE TERAPEUTICA E DEI SISTEMI INIETTIVI

Professione

ANTONELLA GRECO

Specialista in Dermatologia e Venereologia, Responsabile Area Dermatologica SIMG

È recente l'introduzione in commercio di nuovi farmaci detti "biologici", terapie sistemiche che agiscono con un'azione selettiva su specifici recettori e mediatori e che sembrano avere un ruolo rilevante nella risposta infiammatoria/immunologica di alcune malattie come la psoriasi e l'artrite psoriasica. In queste malattie, la cui causa scatenante è rappresentata da un disordine di tipo immunitario, il sistema difensivo, per un errore, si rivolge contro i propri tessuti sani, con interessamento e flogosi a livello cutaneo o articolare (psoriasi artropatica). Un tempo si pensava che la psoriasi dipendesse da un disordine nell'iperproliferazione dei cheratinociti; le moderne acquisizioni dimostrano che essa dipende da un processo immunomediato: i linfociti T vengono stimolati da antigeni, e a loro volta rilasciano citochine pro-infiammatorie come *Tumor Necrosis Factor* (TNF)- α , interferone (IFN)- γ e interleuchina (IL)-17, che inducono la proliferazione dei cheratinociti e la proliferazione delle cellule endoteliali, con conseguente flogosi cutanea ed eritema e formazione della chiazze di psoriasi.

Nella patogenesi e nella storia clinica della psoriasi e dell'artropatia psoriasica giocano un ruolo determinante la genetica, i fattori ambientali e fattori esterni come infezioni, traumatismi, assunzione di farmaci, stress, i quali possono determinare un'esagerata risposta immunitaria in cui i linfociti di tipo 1 (linfociti CD4 Th1 e CD 8 Th1) esplicano la loro azione in particolare verso antigeni posti a livello epidermico, ma è probabile un interessamento anche a livello sinoviale e articolare.

I farmaci biologici sono un gruppo eterogeneo di molecole prodotte in laboratorio grazie agli sviluppi della moderne tecniche di biologia molecolare, immunomodulanti selettivi che agiscono sulla funzione dei linfociti T, cellule che regolano i processi immunologici o di inibizione di un mediatore di infiammazione denominato TNF- α . Gli inibitori del TNF- α vengono utilizzati nel trattamento dell'artrite psoriasica e la loro azione si esplica agendo sul TNF- α (citochina proinfiammatoria), che sembra essere una delle citochine determinanti nella patogenesi di molte delle lesioni psoriasiche. Studi di immunostochimica hanno dimostrato che il TNF- α è fortemente presente nelle placche psoriasiche e nella membrana sinoviale dei pazienti psoriasici, mentre non si trova nella cute sana. Se viene effettuata una terapia adeguata, la concentrazione nel siero e nelle placche cutanee diminuisce. La sua azione si esplica nei confronti dello sviluppo, proliferazione e mantenimento

delle placche psoriasiche, favorendo la migrazione delle cellule pro-infiammatorie e inducendo la produzione dei fattori di crescita vascolare. Il danno infiammatorio si esplica anche nell'artrite psoriasica, infatti il TNF- α favorisce l'infiammazione e l'angiogenesi e inoltre aumenta il numero dei precursori degli osteoclasti nel sangue, responsabili del fenomeno di riassorbimento osseo. I farmaci anti-TNF, ponendosi come antagonisti biologici nei confronti dell'infiammazione cronica che si automantiene, esercitano il proprio effetto nel riportare e mantenere la concentrazione ai livelli vicini il più possibile alla fisiocità.

Quando si parla di farmaci biologici è necessario effettuare una distinzione di molecole, dividendole per comodità in due grosse categorie, diverse per meccanismo di azione. Il suffisso *-mab* raccoglie al suo interno i farmaci che agiscono come anticorpi (adalimumab, efalizumab, infliximab), mentre il suffisso *-cept* racchiude i farmaci che agiscono come recettori (etanercept).

Efalizumab è un anticorpo monoclonale anti-linfocita T, umanizzato ricombinante, che si lega a una sub-unità del linfocita con conseguente blocco dell'attivazione della linea dei linfociti e loro migrazione. È indicato per il trattamento dei pazienti adulti affetti da psoriasi cronica a placche da moderata a severa, che non hanno risposto o sono intolleranti ad altre terapie sistemiche.

Adalimumab è un anticorpo monoclonale ricombinante espresso in cellule ovariche di criceto rivolto contro il TNF- α , proteina presente in abbondanza nelle infiammazioni provocate dalla psoriasi. Adalimumab si lega selettivamente al TNF e ne neutralizza la funzione biologica bloccando la sua interazione con i recettori del TNF di membrana cellulare, p55 e p75, sia nella forma monometrica (inattiva) sia in quella trimerica (attiva).

Infliximab è un anticorpo monoclonale IgG che lega specificatamente il TNF- α sia nella forma monometrica (inattiva), sia in quella trimerica (attiva). È indicato per il trattamento dei pazienti adulti affetti da psoriasi cronica a placche da moderata a severa che non hanno risposto o sono intolleranti ad altre terapie sistemiche, e nel trattamento dell'artrite psoriasica attiva e progressiva in pazienti che non hanno risposto ai farmaci antireumatici.

Etanercept è una proteina chimerica di fusione che agisce legandosi con il TNF- α e la linfofosina- α . Si lega principalmente alla forma trimerica (attiva) del TNF ed è indicato per il trattamento dei pazienti adulti affetti da psoriasi cronica a placche da moderata a severa che non hanno risposto o sono

intolleranti ad altre terapie sistemiche, e nel trattamento dell'artrite psoriasica attiva e progressiva in pazienti che non hanno risposto ai farmaci antireumatici.

In passato, prima dell'avvento dei farmaci biologici, le terapie per il trattamento della psoriasi si dividevano in terapie topiche e sistemiche. Oltre alle terapie topiche, utilizzate nelle forme lievi o come complemento nelle forme medio-gravi, nelle forme più impegnative, si utilizzavano farmaci sistemici come la ciclosporina, il metotrexato, derivati sistemici della vitamina A, oltre della PUVA-terapia. La psoriasi è una malattia cronica che si esprime con manifestazioni cliniche estremamente variabili, da forme minime a forme estremamente aggressive, con interessamento cutaneo/articolare. È una malattia che incide in modo determinante anche sulla qualità di vita dei pazienti (in particolare nelle forme più severe), che si sentono a disagio e trovano difficoltà a vivere una serena vita di relazione. L'artrite psoriasica, o psoriasi artropatica, è una malattia infiammatoria, cronica, che colpisce in egual misura uomini e donne. Si manifesta in genere tra i 30 e 50 anni. Circa il 5% dei pazienti con psoriasi presenta manifestazioni reumatologiche associate, anche se alcuni studi valutano che circa 1/3 dei pazienti psoriasici prima o poi svilupperà manifestazioni reumatologiche associate. Viene classificata tra le spondiloartropatie sieronegative. Nella maggior parte dei casi (75%) la psoriasi precede la comparsa dell'artrite, altrimenti si manifesta in contemporanea o successivamente a quest'ultima. Vi è un interessamento delle articolazioni distali degli arti superiori, in particolare piccole articolazioni, e in caso di progressione della malattia si possono avere deformità importanti delle stesse, anche con sviluppi invalidanti. La diagnosi precoce permette di limitare la sintomatologia "dolorosa" e prevenire una possibile evoluzione con danno e deformità articolari.

Classificazione artropatia psoriasica secondo Moll e Wright

- Forma oligoarticolare asimmetrica
- Forma simmetrica, simil reumatoide
- Forma a prevalente interessamento delle interfalangee distali
- Forma mutilante
- Forma spondilite

I farmaci tradizionalmente usati in questa patologia sono il methotrexate, la sulfasalazina e la ciclosporina. Con l'avvento dei farmaci biologici, nei casi *non-responder* sono stati introdotti i farmaci anti-TNF, in grado di bloccare il TNF- α .

CHI SONO I PAZIENTI CANDIDATI ALLA TERAPIA BIOLOGICA

Gli anti-TNF- α trovano indicazione:

- nel trattamento dell'artrite psoriasica attiva e progressiva in soggetti adulti quando la risposta a precedenti trattamenti con farmaci antireumatici modificanti la

malattia (*Disease Modifying Anti-rheumatic Drugs [DMARD]*) è stata inadeguata;

- nel trattamento di pazienti adulti affetti da artrite reumatoide attiva di grado da moderato a grave quando la risposta ai farmaci antireumatici modificanti la malattia (DMARD), compreso il methotrexate, risulta inadeguata;
- nel trattamento dell'artrite reumatoide grave, attiva e progressiva in adulti non precedentemente trattati con methotrexate;
- nel trattamento dei pazienti adulti affetti da spondilite anchilosante attiva, grave in cui la risposta alla terapia convenzionale è stata inadeguata.

Esami da effettuare prima di iniziare terapia con farmaci biologici

- Emocromo
- Colesterolo e trigliceridi
- Creatinemia
- Transaminasi
- VES (velocità di eritrosedimentazione)
PCR (proteina C reattiva)
- HbsAg (antigene di superficie dell'epatite B); HCV
- HIV
- Test cutaneo tubercolinico
- Rx torace in 2 proiezioni

Criteri di esclusione:

- ipersensibilità nota al principio attivo o a uno dei suoi eccipienti;
- infezioni attive, incluse le infezioni croniche o localizzate, fino a che queste non siano sotto controllo;
- sepsi e infezioni opportunistiche;
- tubercolosi progressiva non adeguatamente trattata;
- neoplasie pregresse nel corso degli ultimi 10 anni;
- insufficienza cardiaca da moderata a grave (classe III/IV *New York Heart Association*)
- malattie demielinizzanti.

Prima di iniziare il trattamento i pazienti devono sottoporsi a un'attenta anamnesi clinica, con monitoraggio dei parametri sia laboratoristici sia strumentali atti a escludere infezioni attive, presenza di tubercolosi attiva o inattiva (latente), contatto con persone affette da tubercolosi attiva, con esami appropriati quali test alla tubercolina e RX torace (la positività di questi esami rappresenta una controindicazione al trattamento).

MONITORAGGIO DURANTE IL TRATTAMENTO

Sintomi da verificare

Effetti collaterali assimilabili alla modalità di assunzione possono essere a breve termine. Sono farmaci che vengono somministrati per via sistemica, a livello sottocutaneo, intramuscolare o endovenoso. Una possibile evenienza è l'avvento di reazioni allergiche, sia di tipo locale (eritema e/o prurito, emorragia, dolore o edema), sia di tipo anafilattoide. Anche il cappuccio che ricopre l'ago della siringa è costituito di gomma naturale (lattice), il che può provocare reazioni allergiche.

Possono presentarsi reazioni ritardate caratterizzate da febbre, malessere generale, ipo- o ipertensione, artralgie, mialgie, rash orticarioidi. Sintomi da verificare sono tosse persistente, deperimento, perdita di peso, febbre moderata, indicativi di possibile infezione tubercolare.

PASI

Quando si vuole valutare l'efficacia della risposta alle terapie, nella psoriasi si prende in considerazione un indice detto PASI (*Psoriasis Area Severity Index*), il quale fornisce informazioni sull'estensione e severità delle manifestazioni cutanee nelle differenti regioni corporee basandosi su uno score che oscilla da 0 (nessuna manifestazione) a 72 (gravi manifestazioni). Si basa sull'estensione della psoriasi, sull'intensità dell'eritema, desquamazione, infiltrazione delle lesioni cutanee, valutati in 4 regioni anatomiche che sono testa e collo, tronco, arti superiori, arti inferiori. L'efficacia di una terapia viene anche misurata dal miglioramento del punteggio PASI.

Il progetto PSOCARE è un programma di ricerca sulla psoriasi promosso dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) in collaborazione con le società scientifiche dermatologiche (Società Italiana di Dermatologia medica e chirurgica e Malattie Sessualmente Trasmesse [SIDeMaST] e Associazione dei Dermatologi Ospedalieri Italiani [ADOI]), con l'Associazione per la Difesa degli Psoriasici (ADIPSO) e coordinato per la parte tecnica dal Centro Studi GISED. Il progetto PSOCARE si colloca come un outcome *research* sulla psoriasi, intendendo una valutazione dei risultati dei trattamenti prescritti e dei nuovi farmaci allo scopo di migliorare l'assistenza ai malati psoriasici. Il programma prende in considerazione l'assistenza ai malati e la possibilità di avere linee guida condivise che si possono raggiungere prendendo in considerazione le diverse tipologie di cure e individuando i fattori che determinano le decisioni circa il trattamento sistemico utilizzato, descrivendo i risultati a lungo termine e la sicurezza di ogni trattamento sistemico, confrontando le diverse strategie assistenziali differenti e stimando in modo realistico i benefici e i rischi delle diverse opzioni terapeutiche disponibili. Il programma prevede l'istituzione di centri di riferimento operanti sul territorio che devono sottostare a criteri di selezione quali la presenza di un'unità di fototerapia e fotochemioterapia e di un ambulatorio dedicato all'assistenza della psoriasi, la disponibilità a partecipare a programmi di ricerca e condividere linee guida. Tali centri formano una rete deputata alla sorveglianza epidemiologica.

Attualmente, nel territorio nazionale ve ne sono 141. In questi centri i malati psoriasici vengono visitati, studiati, e inseriti in un database. I medici che lavorano all'interno di questi centri sono gli unici abilitati alla prescrizione dei farmaci biologici, indicati nei pazienti *non-responder* alle terapie sistemiche convenzionali con psoriasi medio-grave.

Durante la prima visita, dopo l'arruolamento i dati anagrafici, clinici e anamnestici vengono inseriti in un data-

base disponibile on-line, sempre tutelando la privacy dei partecipanti. Ogni paziente che partecipa allo studio viene visitato; prescritti gli esami necessari, è dotato di carta personale (psocard), con un numero identificativo, che viene utilizzata per la prescrizione dei farmaci. Dopo la fase iniziale i pazienti vengono monitorizzati con visite scadenzate (8, 16, 32, 52, 78, 104, 208 settimane) anche dopo la sospensione del trattamento prescritto. A ogni controllo, nel database vengono inserite informazioni riguardo gravità della malattia, terapie effettuate con dosaggi ed esami effettuati, oltre a eventuali eventi avversi o ricoveri ospedalieri.

I farmaci biologici vengono somministrati sottocute, endovena, o intramuscolo. I farmaci sottocute vengono iniettati a scadenze prestabilite attraverso siringhe preconfezionate, a livello di addome e cosce. Nel caso di adalimumab, farmaco anti-TNF, la somministrazione avviene tramite iniezione sotto la pelle (uso sottocutaneo). Il normale dosaggio in pazienti adulti con artrite reumatoide, artrite psoriasica e spondilite anchilosante è di 40 mg di adalimumab a settimane alterne, somministrato in un'unica dose. Tale dose è iniettata sottocute (addome e cosce) avendo cura di lasciare un intervallo di alcuni cm rispetto alla precedente somministrazione.

Fino ad oggi i farmaci biologici si trovavano in confezioni costituite da siringhe pre-riempite. È recente l'introduzione di soluzioni iniettabili già pronte in penna pre-riempita. Ogni penna pre-riempita in monodose da 0,8 ml contiene 40 mg di adalimumab. Per andare incontro al possibile disagio dei pazienti di doversi preparare la siringa, è stato sviluppato un *device* per adalimumab, che consiste nell'utilizzo di una penna speciale che permette l'inoculazione del farmaco eliminando un potenziale fastidio, anche di natura emotiva. Uno studio chiamato "Touch" è stato eseguito su pazienti che avevano usato per la prima iniezione la siringa preconfezionata e per la seconda e terza la penna. Essi hanno risposto a un questionario che chiedeva di esprimere un giudizio sul gradimento complessivo e comparativo dei due tipi di somministrazione. Non solo la stragrande maggioranza si è espressa in modo favorevole al sistema "penna", ma alla domanda se lo avrebbe consigliato ad altri pazienti ha risposto in modo affermativo. La penna può rappresentare un valido ausilio alla *compliance* della terapia, facilitando il compito del paziente nell'assunzione del farmaco. La prima volta il paziente viene istruito dal medico sull'utilizzo del farmaco e sulla modalità di effettuare l'autoiniezione di adalimumab utilizzando la penna pre-riempita.

La penna, come anche il farmaco in siringa, deve essere conservata in frigorifero. Dopo aver accertato la data di scadenza il paziente deve tenere la penna con il tappo rivolto verso l'alto e provvedere alla somministrazione in una zona localizzata nella parte superiore della coscia o dello stomaco (a eccezione della zona che si trova intorno all'ombelico). La zona non deve presentarsi arrossata, con presenza di ematomi, o indurita. La comparsa di questi segni potrebbe indicare che è in atto un'infezione.

Bibliografia

Adalimumab: scheda tecnica.

Ayala F, Altomare G, Arcangeli F, Ardirò M, Aricò M, Berardesca E, et al. *Patogenesi della psoriasi*. Giornale Italiano di Dermatologia e Venereologia 2006;141:3-6.

Buggiani G, Dursi C, Lotti T. *La rivoluzione terapeutica nella psoriasi: i farmaci biologici*. Il Dermatologo 2005;5.

Fabroni C, Buggiani G, Lotti T. *Primo rapporto Psocare*. Psoriasis 2007;2:40-2.

Giannetti A. *Documento di differenziazione dei farmaci biologici indicati per il trattamento della psoriasi e artrite psoriasica*. Giornale Italiano di Dermatologia e Venereologia 2006;141:1-2.

Greco A, Lotti TM. *Dossier psoriasi. Medicina generale e specialistica nella cura del paziente psoriasico*. RMP Rivista del Medico Pratico 2006;18:17-31.

Naldi L, Colombo P, Placchesi EB, Piccitto R, Chatenoud L, La Vecchia C; 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.

Naldi L, Griffiths CE. *Traditional therapies in the management of moderate to severe chronic plaque psoriasis: an assessment of the benefits and risks*. Br J Dermatol 2005;152:597-615.

www.psocare.it

Il commento del Dermatologo

Un piccolo grande aiuto per i pazienti psoriasici

L'anticorpo monoclonale totalmente umano adalimumab (Humira) è disponibile anche in Italia per la terapia dell'artrite psoriasica e lo sarà presumibilmente nel corso del 2008 anche per la psoriasi in placche medio-severa, analogamente agli altri farmaci anti-TNF- α .

La somministrazione avviene sino a oggi attraverso una siringa preconfezionata che contiene la dose consigliata di 40 mg. Tale dose è iniettata sottocute (addome e cosce) ogni due settimane, avendo cura di lasciare un intervallo di alcuni cm rispetto alla precedente somministrazione.

Il procedimento è semplice e in generale non provoca particolari disagi ai pazienti. Tuttavia nella pratica quotidiana la paura infantile dell'iniezione e una certa "preparazione" rappresenta talora un motivo di discussione con i pazienti, che sarebbero molto felici se potessero autosomministrarsi il farmaco senza la vecchia e mai amata siringa.

Un piccolo intelligente *device* ideato da Abbott per Humira ha risolto il problema. Si tratta di una penna speciale, che permette l'inoculazione del farmaco in modo assolutamente sicuro, senza che appaia la famigerata e temuta siringa. Uno studio chiamato appunto "Touch" è stato eseguito su pazienti che avevano usato per la prima iniezione la siringa preconfezionata e per la seconda e terza la penna. Essi hanno risposto a un questionario che chiedeva di esprimere un giudizio sul gradimento complessivo e comparativo sui due tipi di somministrazione. Non solo la stragrande maggioranza si è espressa in modo favorevole al sistema "penna", ma alla domanda se lo avrebbe consigliato ad altri pazienti ha risposto in modo affermativo.

Dunque un modo intelligente per una terapia a lungo termine che impegna il paziente a una serie di osservazioni precise sulle eventuali reazioni al farmaco e ne facilita il compito, eliminando un potenziale fastidio, anche di natura emotiva.

Non c'è dubbio che in generale tra una penna e una siringa chiunque sceglierebbe una penna, specie se con questa si può scrivere "Finalmente sto meglio", rispetto a un passato di dolori fisici e psicologici.

Prima dell'iniezione

- Lavarsi accuratamente le mani
- Controllare la data di scadenza
- Tenere la penna con il tappo grigio 1 rivolto verso l'alto
- Esaminare la soluzione in controluce per verificare che il liquido sia incolore e non contenga impurità



Dove praticare l'iniezione

- Scegliere un sito di iniezione sulla coscia o sull'addome (ogni volta ad almeno 3 cm dall'ultimo sito e comunque lontano dall'ombelico)

Come praticare l'iniezione

- Rimuovere i tappi 1 (grigio) e 2 (rosso). Non tappare nuovamente la penna
- Appoggiare la penna sulla cute formando un angolo di 90° rispetto ad essa
- Premere il bottone rosso e mantenere la penna premuta contro la cute per 10 secondi
- Attendere finché l'indicatore giallo si sia spostato completamente e fermato nella finestra, indicando così il termine dell'iniezione

Utilizzare ogni penna per una sola iniezione

Alberto Giannetti

Ordinario di Dermatologia, Direttore della Clinica Dermatologica e della Scuola di Specializzazione in Dermatologia e Venereologia, Università di Modena