

Alma Mater Studiorum – Università di Bologna

DOTTORATO DI RICERCA IN

Scienze Chirurgiche

Ciclo XXXI

Settore Concorsuale: 06/D4

Settore Scientifico Disciplinare: MED35

Allungamento del tempo di somministrazione dei farmaci biologici in pazienti con psoriasi stabilizzata come raggiungimento della "sensazione di guarigione": studio multicentrico.

Presentata da: Michela Magnano

Coordinatore Dottorato

Chiar.ma Prof.ssa

Annalisa Patrizi

Supervisore

Chiar.ma Prof.ssa

Annalisa Patrizi

Esame finale anno 2019

Indice

I. Introduzione.....	4
II. Psoriasi e Gravità di malattia	7
a. Indici di gravità: PASI, BSA e PGA.....	8
b. Qualità di vita del paziente psoriasico	13
c. La regola del dieci.....	17
III. Terapia sistemica della psoriasi.....	18
a. Terapia sistemica tradizionale.....	20
b. Terapia con raggi UV.....	21
c. Terapia dell'artrite psoriasica.....	22
d. Farmaci biologici.....	25
IV. Soddisfazione del trattamento e sensazione di guarigione	33
V. Obiettivi dello studio.....	37
VI. Materiali e metodi.....	38
a. Analisi statistica.....	44
VII. Risultati.....	45
a. Adalimumab.....	46
b. Etanercept.....	54
c. Infliximab.....	60
d. Ustekinumab.....	65
e. Analisi del campione totale.....	71
f. Confronto tra i due gruppi.....	73
g. Calcolo del risparmio complessivo.....	77

VIII.	Discussione.....	79
IX.	Conclusioni.....	85
X.	Bibliografia.....	86

I. INTRODUZIONE

La psoriasi è una malattia che coinvolge il 2-3% della popolazione mondiale.

Ha un'incidenza diversa nelle varie aree geografiche e sembra associata ad una predisposizione genetica, in particolare con alcuni aplotipi MHC: HLA-B13, -Bw57, -Cw6, -DR7).

Tuttavia, come molte malattie croniche, ha un'eziopatogenesi multifattoriale, per cui esistono alcuni fattori ambientali, che, combinati a quelli genetici, ne determinano la comparsa. Tra i fattori ambientali maggiormente responsabili, troviamo infezioni, farmaci e traumatismi (1). Recenti acquisizioni hanno inoltre identificato come possibili fattori patogenetici anche deficit carenziali (deficit di Vitamina D) ed alterazioni della flora batterica cutanea (2-3).

A livello clinico, si può presentare in diverse forme: a placche, guttata, nummulare, generalizzata, inversa, a carta geografica, eritrodermica o pustolosa. La forma più diffusa è sicuramente la forma a placche che è caratterizzata da lesioni simmetriche, desquamanti e ben demarcate rispetto all'adiacente cute sana. Le zone interessate sono generalmente i gomiti, le ginocchia, la regione sacrale e quella ombelicale e il cuoio capelluto, sebbene ogni area cutanea possa essere colpita. Nei periodi di remissione, la zona colpita dalla placca è macroscopicamente indistinguibile dalla zona risparmiata dalla malattia (4).

Nel 10-30% dei casi si può localizzare anche a livello ungueale ed associarsi più frequentemente ad un coinvolgimento articolare, determinando il quadro dell'artropatia psoriasica.

La psoriasi è una malattia che può colpire ogni età e presenta un andamento cronico, con periodi di esacerbazione e periodi di remissione.

Per il suo andamento cronico-ricidivante, la possibile presenza di dolori articolari associati ed il coinvolgimento di aree visibili, come le mani, il volto o il cuoio capelluto, la psoriasi presenta sicuramente un notevole impatto negativo sulla qualità di vita del paziente (5). Sono state perciò proposte, nel corso degli anni, numerose terapie volte a mantenere il più a lungo possibile il paziente libero dalle lesioni.

Le terapie della psoriasi si possono, infatti, suddividere in due categorie, le terapie topiche, per le forme più lievi, e le terapie sistemiche, che vengono somministrate nelle forme gravi o interessanti le aree sensibili (es. genitali, viso, mani, cuoio capelluto). Le terapie sistemiche possono a loro volta essere classificate in terapie tradizionali e biologiche. L'avvento di queste ultime ha sicuramente rivoluzionato il trattamento della malattia, in quanto i farmaci biologici presentano una notevole efficacia anche nelle forme più severe, hanno un'elevata rapidità di azione e sono di facile somministrazione. Inoltre, andando ad agire su uno specifico bersaglio implicato nella patogenesi della malattia, causano minori effetti collaterali e, pertanto, migliorano notevolmente la qualità di vita del paziente (6).

A causa proprio della loro specificità d'azione, i farmaci biologici determinano spesso una completa *clearance* delle lesioni psoriasiche, con una conseguente "sensazione" di guarigione da parte del paziente, che a questo punto chiede la sospensione del farmaco.

Poiché la terapia biologica, per non perdere la propria efficacia, non può essere sospesa, proponiamo in questo studio un allungamento dei tempi di somministrazione del farmaco in uso, migliorando in questo modo la qualità di vita

del paziente e soddisfacendo la sensazione di guarigione dalla malattia, senza perdita di efficacia.

II. PSORIASI E GRAVITÀ DI MALATTIA

La psoriasi, sebbene sia una patologia altamente invalidante, non costituisce una minaccia per la vita. Per questo motivo, gli obiettivi di ogni trattamento sono volti a ridurre l'estensione e la gravità della patologia e migliorare la qualità di vita del paziente, definita come qualità di vita relativa alla salute (*Health Related Quality of Life, HRQoL*) (7), non trascurandone gli effetti collaterali, la praticità di somministrazione e il rapporto costo-beneficio.

La valutazione di gravità della patologia è quindi affidata prevalentemente a tre indici:

- PASI, *Psoriasis Area and Severity Index*
- BSA, *Body Surface Area*
- DLQI, *Dermatology Life Quality Index*

Esistono inoltre altri due indici, il SAPASI (*self-administered PASI*), ovvero il PASI valutato dal paziente stesso, e il PLASI, (*psoriasis log-based area severity index*), sovrapponibile al PASI, ma calcolato su base logaritmica.

Questi ultimi sono però poco utilizzati a livello clinico poiché vengono normalmente sostituiti dal solo PASI, al quale appaiono essere strettamente correlati (8).

DLQI, PASI e BSA sono quindi i principali parametri che nella pratica quotidiana indirizzano il dermatologo verso la migliore scelta terapeutica, che deve essere sì mirata al miglioramento clinico, ma non deve nemmeno trascurare le esigenze psicologiche e sociali dell'individuo affetto.

a. Indici di gravità: PASI, BSA e PGA

Tradizionalmente, la valutazione della severità della psoriasi era affidata all'abilità del clinico nel classificare i vari segni della malattia (ad esempio la percentuale di superficie corporea coinvolta, l'eritema, la desquamazione etc.) e quindi comprendere, in modo empirico, se si trattasse di psoriasi lieve, moderata o grave. L'assenza di parametri certi a cui affidarsi nella classificazione della psoriasi, associata alla necessità di avere un indice scientificamente comprovato per valutare l'efficacia del trattamento, ha spinto gli studiosi a cercare un metodo univoco, oggettivo e pratico per determinare la severità di malattia. Ad esempio, nel 1993, Vardy et al. proposero uno score per la valutazione della risposta alla terapia, basato sulla seguente formula: $\text{risposta alla terapia} = (\text{numero di settimane di terapia necessarie ad indurre la remissione}) / (\text{numero di mesi dopo il trattamento durante i quali il paziente ha mantenuto la remissione})$. Alcuni Autori proponevano invece metodi che si focalizzavano sulla capacità di "clearing" delle lesioni da parte del trattamento, altri ancora privilegiavano invece la percezione soggettiva del paziente. Nonostante alcuni di questi score fossero di semplice utilizzo ed alcuni anche sufficientemente attendibili, nessuno di essi rispettava il criterio più importante di ogni misurazione: l'affidabilità. L'affidabilità di un metodo è definita come la capacità di produrre gli stessi risultati in caso di utilizzo ripetuto nelle medesime condizioni (9).

Il primo indice introdotto che rispettasse in maniera sufficientemente adeguata il criterio di affidabilità fu il *Body Surface Area* (BSA). Esso si basa su un'approssimazione secondo la quale un lato di una mano aperta rappresenta circa l'1% della superficie corporea associata alla cosiddetta "regola del 9", dove la

superficie corporea viene suddivisa in aree rappresentanti ciascuna il 9% del totale a cui viene sommata la regione genitale corrispondente all'1% (**figura 1**). Tuttavia, questo indice tendeva spesso a sovrastimare l'interessamento della cute da parte della malattia, in particolare nei casi di psoriasi in piccole placche oppure d'inesperienza da parte dell'operatore. Più tardi, infatti, venne dimostrata una notevole variabilità di calcolo del BSA, che appariva essere osservatore-dipendente. Nonostante ciò, questo indice viene tutt'oggi ancora largamente utilizzato.

Solo successivamente venne introdotto il PASI (*Psoriasis Area and Severity Index*), un sistema che divide il corpo in quattro regioni principali: testa (*h*), arti superiori (*u*), tronco (*t*) e arti inferiori (*l*) corrispondenti rispettivamente al 10%, 20%, 30% e 40% della superficie corporea. L'area del coinvolgimento cutaneo per ciascuna delle regioni interessate viene associata ad un valore numerico tra 0 e 6 corrispondente a sua volta ad un interessamento da 0 a 100%: 0, assenza di interessamento cutaneo; 1, < 10%; 2, 10 < 30%; 3, 30<50%; 4, 50<70%; 5, 70<90%; 6, 90±100%. Per ciascuna regione vengono infine valutati l'eritema (*E*), l'infiltrazione (*I*) e la desquamazione (*D*) in accordo con una scala da 0 a 4: 0, nullo, 1 lieve, 2 moderato, 3 severo, 4 molto severo. Il PASI viene quindi calcolato utilizzando la formula seguente (9,10):

$$\text{PASI} = 0,1A_h(E_h + I_h + D_h) + 0,2A_u(E_u + I_u + D_u) + 0,3A_t(E_t + I_t + D_t) + 0,4A_l(E_l + I_l + D_l)$$

Anche questo indice presenta tuttavia alcune limitazioni. La più importante è sicuramente la sua mancanza di sensibilità. Difatti l'eritema, l'infiltrazione e la desquamazione presentano il medesimo peso in ciascuna delle quattro regioni

corporee. Pertanto, una riduzione della desquamazione con un concomitante aumento dell'eritema cutaneo non modifica il PASI precedentemente calcolato. Allo stesso modo, un caso di eritrodermia psoriasica accompagnata da moderato eritema, lieve desquamazione e infiltrazione può presentare lo stesso PASI di una forma in placche interessate il 10-30% della superficie corporea, ma con marcato eritema ed importante desquamazione. Mentre la prima forma è particolarmente severa e difficile da trattare, la seconda risponde la seconda può rispondere anche ad una corretta terapia locale e/o alla fototerapia. Anche alcuni topici, come il ditanolo, possono essi stessi determinare eritema e quindi modificare il PASI. Inoltre l'indice PASI non tiene in considerazione un eventuale coinvolgimento delle mani, dei piedi, del volto e dei genitali o della presenza di comorbidità.

Per tali ragioni la *Food and Drug Administration* (FDA), sebbene non abbia a tutt'oggi redatto precise linee guida riguardanti la misurazione della gravità della psoriasi, raccomanda di non utilizzare il PASI come unico indice di severità, ma di associarlo ad altri parametri, ad esempio il BSA o il *Physician Global Assessment* (PGA). Quest'ultimo è da considerarsi come una valutazione media da parte dell'operatore di tutte le lesioni in termini di eritema, infiltrazione e desquamazione. Non prende in considerazione la percentuale di superficie corporea coinvolta o la localizzazione delle lesioni. Ne esistono di due tipi: il PGA dinamico che va a comparare la severità attuale della malattia con quella al *baseline*, ed il PGA statico che ne valuta la gravità in uno specifico momento senza precedenti confronti. Spesso utilizzato anch'esso negli studi clinici, si basa su una scala a 5 punti, dove 0 corrisponde alla guarigione e 4 ad un stato di psoriasi "molto grave" (10).

Sebbene, come è stato dimostrato, l'indice PASI sia soggetto a numerose limitazioni, rimane ancora il parametro quantitativo più utilizzato sia negli studi

clinici sia nella pratica ambulatoriale dalla maggior parte dei dermatologi. Esso rappresenta anche il termine con cui un trattamento viene considerato efficace. Il raggiungimento del PASI75, ovvero la riduzione del 75% del PASI iniziale, è l'*endpoint* di numerosi trials clinici, e l'associazione con altri *score* appare essere ridondante (9,10). Robinson et al suggeriscono, infatti, l'utilizzo del solo PASI nelle forme moderate e severe di psoriasi e anche negli studi clinici di fase II e fase III, poiché il PASI75 è il solo parametro associato ad un vero miglioramento del quadro clinico (10).

A tale proposito, introduciamo inoltre il concetto di “psoriasi stabilizzata”, definita come il raggiungimento del PASI100 ed il mantenimento del PASI 0 per più di 12 mesi consecutivi, con o senza trattamento.

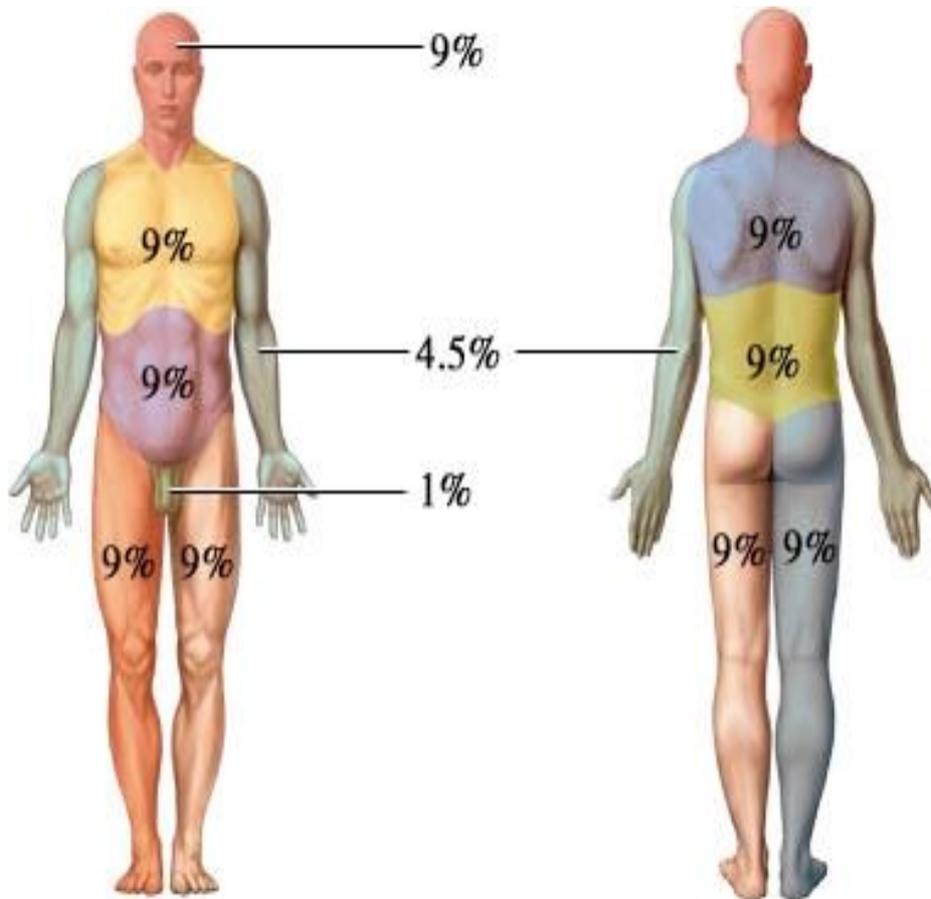


Figura 1: Body Surface Areas

b. Qualità di vita del paziente psoriasico

Esistono numerose definizioni di qualità della vita (*Quality Of Life*, QOL e *Health-Related Quality Of Life*, HRQOL). Il termine viene comunemente usato con il significato di stato di salute generale, funzionamento fisico, sintomi, condizione psicologica, soddisfazione nella vita, o ancora felicità.

Introducendo il termine qualità della vita non si è ancora risolto il problema della sua precisa definizione. Al centro del problema è la vera natura dell'idea di qualità di vita, che è strettamente personale nella sua essenza (11).

La definizione della World Health Organization è “non unicamente l'assenza di malattia ma il completo benessere fisico, psicologico e sociale” (WHO, 1958). Per altri invece la definizione dovrebbe essere ancora più vasta e comprendere anche le possibilità economiche, l'ambiente sociale e la libertà dell'individuo , aspetti non strettamente legati al concetto di salute. “HRQL è definita come il valore assegnato alla propria vita influenzata dalle percezioni, dai danni fisici e dalle opportunità sociali che sono a loro volta influenzati da malattie, incidenti, trattamenti e linee di condotta (Patrick DL, Erickson P,1996). Ognuno di questi domini può essere misurato in maniera oggettiva ma si completa di una percezione soggettiva di salute che ne è imprescindibile (12).

Le variabili, in un modello di qualità di vita globale dovrebbero, per necessità, includere più domini. Questi fattori però possono non solo aggiungersi ma addirittura interagire sommandosi e aumentare il grado di complessità della misurazione.

Riassumendo, la qualità di vita è l'insieme di dati oggettivi o di percezioni soggettive riguardanti più ambiti nella vita di una persona e che determinano uno stato di salute globale, fisica e psichica.

La misurazione dello stato di salute si focalizza generalmente sulla percezione soggettiva che il paziente ha della propria salute. La salute soggettiva/percettiva dovrebbe essere definita come un'esperienza individuale di eventi mentali, fisici e sociali che si traducono in sensazioni e benessere (Hunt 1998).

Facendo riferimento alle malattie croniche e in particolare alla psoriasi, i primi test per la quantificazione della qualità della vita sono emersi negli anni '90 e la loro utilità è stata apprezzata solo nella prima decade del nuovo millennio. Fino a poco tempo prima, infatti, si pensava che il benessere del paziente andasse di pari passo con la remissione della malattia dermatologica, e l'unico strumento usato per valutare l'efficacia di un trattamento era il PASI.

Lo studio IMPROVE, condotto nei primi anni 2000, confermò invece che la qualità di vita, misurata attraverso alcuni questionari, è indipendente dalla severità di malattia intesa dal medico, calcolata con l'indice PASI. La qualità di vita in molti pazienti era bassa nonostante un interessamento corporeo modesto (13).

Proprio per questo motivo, l'European Consensus Group, formato da esperti provenienti da 19 paesi europei, nella stesura delle linee guida degli obiettivi terapeutici e degli strumenti di quantificazione degli outcomes, ha incluso sia la misurazione della severità della psoriasi, intesa come eritema e infiltrazione utilizzando il PASI o eventualmente il Body Surface Area (BSA), sia la misurazione della Health Related Quality of Life utilizzando un indice che andava ad indagare i vari aspetti dell'impatto della psoriasi sulla vita del paziente, denominato *Dermatology Life Quality Index*, DLQI (**figura 2**). Nella quantificazione della gravità della psoriasi, dovrebbero quindi essere indicati sia il PASI che il DLQI. Da queste considerazioni, si decidono sia il trattamento sia gli obiettivi terapeutici (14,15).

Il campo in cui la psoriasi ha il maggiore impatto è sicuramente la vita quotidiana e le attività di svago. I risultati mostrano che la qualità di vita peggiora nel caso in cui la psoriasi sia localizzata a livello di viso, collo o genitali. Più del 40% dei pazienti afferma che la malattia intacca pesantemente la propria vita, soprattutto la vita quotidiana, sia in termini di attività lavorativa sia in nelle relazioni con i familiari e gli amici. Molti dei pazienti evitano le relazioni pubbliche, scelgono i vestiti sulla base delle lesioni in quel momento attive o si sentono emarginati (64%). La psoriasi colpisce infine le relazioni interpersonali quotidiane in quattro su dieci (38%) soggetti intervistati. Per quei pazienti affetti da psoriasi grave, il senso di disagio nel relazionarsi con altre persone aumenta fino al 57%. Un terzo dei pazienti inoltre (37%) ammette che la malattia colpisce l'attività lavorativa o scolastica. Il danno e la menomazione causati dalla psoriasi sono comparabili con quelli dovuti ad altre malattie croniche quali asma o diabete.

Il peso psicologico, sociale ed economico, unito al senso di stigmatizzazione può determinare il fallimento del raggiungimento del proprio “potenziale di vita piena” (in inglese definito *full life potential*), soprattutto se la malattia si manifesta già nell'infanzia. Per tale ragione è nato anche il concetto di danno cumulativo sul corso della vita (*Cumulative life course impairment*, CLCI) definito come il risultato dell'interazione tra i seguenti fattori:

- il senso di stigmatizzazione (rifiuto sociale, immagine di sé), comorbilità psicologiche (ansia, depressione, dipendenza da alcol o stupefacenti etc.) e fisiche (artrite psoriasica, malattie cardiovascolari);
- le strategie di *coping* che dipendono dal supporto di familiari e medici.

Il danno può essere quindi elevato anche in pazienti con malattia non grave in mancanza di supporto esterno (16, 17).

DERMATOLOGY LIFE QUALITY INDEX

DLQI

Hospital No:
Name:
Address:

Date:
Diagnosis:

Score:

The aim of this questionnaire is to measure how much your skin problem has affected your life OVER THE LAST WEEK. Please tick one box for each question.

- | | | | |
|-----|---|--|---------------------------------------|
| 1. | Over the last week, how itchy, sore, painful or stinging has your skin been? | Very much <input type="checkbox"/>
A lot <input type="checkbox"/>
A little <input type="checkbox"/>
Not at all <input type="checkbox"/> | |
| 2. | Over the last week, how embarrassed or self conscious have you been because of your skin? | Very much <input type="checkbox"/>
A lot <input type="checkbox"/>
A little <input type="checkbox"/>
Not at all <input type="checkbox"/> | |
| 3. | Over the last week, how much has your skin interfered with you going shopping or looking after your home or garden ? | Very much <input type="checkbox"/>
A lot <input type="checkbox"/>
A little <input type="checkbox"/>
Not at all <input type="checkbox"/> | Not relevant <input type="checkbox"/> |
| 4. | Over the last week, how much has your skin influenced the clothes you wear? | Very much <input type="checkbox"/>
A lot <input type="checkbox"/>
A little <input type="checkbox"/>
Not at all <input type="checkbox"/> | Not relevant <input type="checkbox"/> |
| 5. | Over the last week, how much has your skin affected any social or leisure activities? | Very much <input type="checkbox"/>
A lot <input type="checkbox"/>
A little <input type="checkbox"/>
Not at all <input type="checkbox"/> | Not relevant <input type="checkbox"/> |
| 6. | Over the last week, how much has your skin made it difficult for you to do any sport ? | Very much <input type="checkbox"/>
A lot <input type="checkbox"/>
A little <input type="checkbox"/>
Not at all <input type="checkbox"/> | Not relevant <input type="checkbox"/> |
| 7. | Over the last week, has your skin prevented you from working or studying ? | Yes <input type="checkbox"/>
No <input type="checkbox"/> | Not relevant <input type="checkbox"/> |
| | If "No", over the last week how much has your skin been a problem at work or studying ? | A lot <input type="checkbox"/>
A little <input type="checkbox"/>
Not at all <input type="checkbox"/> | |
| 8. | Over the last week, how much has your skin created problems with your partner or any of your close friends or relatives ? | Very much <input type="checkbox"/>
A lot <input type="checkbox"/>
A little <input type="checkbox"/>
Not at all <input type="checkbox"/> | Not relevant <input type="checkbox"/> |
| 9. | Over the last week, how much has your skin caused any sexual difficulties ? | Very much <input type="checkbox"/>
A lot <input type="checkbox"/>
A little <input type="checkbox"/>
Not at all <input type="checkbox"/> | Not relevant <input type="checkbox"/> |
| 10. | Over the last week, how much of a problem has the treatment for your skin been, for example by making your home messy, or by taking up time? | Very much <input type="checkbox"/>
A lot <input type="checkbox"/>
A little <input type="checkbox"/>
Not at all <input type="checkbox"/> | Not relevant <input type="checkbox"/> |

Please check you have answered EVERY question. Thank you.

©AY Finlay, GK Khan, April 1992 www.dermatology.org.uk, this must not be copied without the permission of the authors.

Figura 2: questionario DLQI.

c. La regola del dieci

Come abbiamo visto, la quantificazione della severità di una malattia è assai complessa ed impossibile da sintetizzare in un unico score. Il clinico necessita, però, nella pratica quotidiana, di concetti semplici e facili da ricordare per prendere le più opportune decisioni terapeutiche.

Nel 2005, Finlay et al proposero la cosiddetta “regola del 10”. Basandosi su studi precedenti che consideravano severa una psoriasi con PASI>10, BSA>10% e DLQI>10, riassunsero questi criteri in un’unica regola. Se il paziente, quindi, presentava almeno uno di questi tre indici con valore superiore a 10, doveva essere considerato affetto da psoriasi grave e necessitava pertanto di trattamento sistemico. A questi tre criteri doveva esserne aggiunto un quarto: la compromissione delle aree cosiddette “critiche”, definite come quelle aree in grado di causare una vera e propria invalidità nel paziente (ad es. i genitali, le mani o il volto) (18).

Nel 2009, questo concetto venne ampliato ed aggiornato dal gruppo di ricerca per la psoriasi e l’artrite psoriasica (*Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis, GRAPPA*), affinché venisse inclusa anche l’eventuale presenza di artrite psoriasica. La malattia nel suo complesso veniva considerata grave non solo quando la “regola del 10” era rispettata, ma se si associava anche un coinvolgimento articolare in più di 5 sedi, un danno giunzionale confermato radiograficamente o se si verificava una importante perdita di funzione in una o più articolazioni (**figura 3**)(19).

Table 3 Disease severity

	Mild	Moderate	Severe
Peripheral arthritis	<5 joints No damage on x ray No LOF QoL minimal impact Pt. evaluation mild	≥5 joints (S or T) Damage on x ray IR to mild Rx Mod LOF Mod impact on QoL	≥5 joints (S or T) Severe damage on x ray IR to mild-moderate Rx Severe LOF Severe impact on QoL
Skin disease	BSA<5, PASI<5, asymptomatic *	Pt. evaluation moderate Non-response to topicals, DLQI, PASI<10†	Pt. evaluation severe BSA>10, DLQI>10 PASI>10
Spinal disease	Mild pain No loss of function	Loss of function or BASDAI>4‡	Failure of response
Enthesitis	1-2 sites No loss of function	>2 sites or loss of function	Loss of function or >2 sites and failure of response *
Dactylitis	Pain absent to mild Normal function	Erosive disease or functional loss	Failure of response

*See case 1 in table 4; †see case 2 in table 4.

S, swollen; T, tender; LOF, loss of physical function; IR, inadequate response; BSA, body surface area; BASDAI, Bath Ankylosing Spondylitis Disability Activity Index; PASI, Psoriasis Activity Severity Score; QoL, quality of life; DLQI, Dermatology Life Quality Index.

Figura 3: Severità di malattia comprensiva della valutazione dell'artrite psoriasica.

Concludendo, la psoriasi necessita di trattamento sistemico se tutti i precedenti criteri vengono soddisfatti.

Il trattamento sistemico, come già menzionato, può essere effettuato con la terapia sistemica tradizionale o, nei casi resistenti, con i nuovi farmaci biologici.

III. TERAPIA SISTEMICA DELLA PSORIASI

La psoriasi è una malattia cronica, e come tale, richiede trattamenti continui, a lungo termine, e mirati per ogni singolo paziente. Le terapie sistemiche, che includono le terapie orali, i biologici e la fototerapia, sono riservate alle forme moderate e severe. Secondo le attuali linee guida per il trattamento della psoriasi, tali terapie devono essere considerate solo nei casi in cui i trattamenti topici non controllino adeguatamente la malattia. Le linee guida affermano inoltre che la mancanza di un adeguato controllo dovrebbe essere valutata sulla base dell'impatto sulla qualità di vita del paziente piuttosto che sul calcolo del PASI. Oggi è quindi

particolarmente enfatizzata la necessità di una terapia *tailored*, ovvero personalizzata in risposta alle esigenze del soggetto.

I trattamenti sistemici, inoltre, si sono evoluti nel corso degli anni. La terapia orale tradizionale, che include acitretina, ciclosporina e metotrexate, è rimasta sostanzialmente invariata nel tempo ed il suo utilizzo è limitato dalla teratogenicità e dalla tossicità d'organo. Il recente avvento dei biologici ha ampliato notevolmente l'armamentario del medico, ma ne ha allo stesso tempo aumentato le responsabilità per ciò che riguarda la scelta della terapia più adeguata. Per tali motivi, si sono rese necessarie precise linee guida per l'utilizzo di ogni singolo trattamento, nonché, per l'importanza data all'aspetto psicologico ed emotivo del soggetto affetto, si sono resi anche necessari strumenti valutativi per misurarne il grado di soddisfazione nei confronti della terapia (20).

a. Terapia tradizionale

Il trattamento di prima linea della psoriasi grave si avvale principalmente di tre farmaci: Acitretina, Ciclosporina e Methotrexate.

L'acitretina è il metabolita attivo dell'etretinato. Lega il recettore RXR cellulare con regolazione della proliferazione e differenziazione dei cheratinociti. Tra i più comuni effetti collaterali associati a questo farmaco si riscontrano secchezza di cute e mucose, alopecia, distrofie ungueali, mialgie, artralgie, iperlipidemia, aumento delle transaminasi, e pseudotumor cerebri. Inoltre ha importanti effetti teratogeni. Il suo effetto è quello di inibire la replicazione dei cheratinociti con una conseguente riduzione del rischio di neoplasie maligne.

La ciclosporina invece, fa parte dei farmaci inibitori della calcineurina, ed è usata come immunomodulatore. Nonostante sia un farmaco efficace anche a lungo termine, il suo uso continuativo è legato ad una tossicità renale cumulativa. Perciò è importante monitorare nel tempo la creatininemia. Può inoltre causare ipertensione ed ipertrigliceridemia, aumentare il rischio di carcinoma squamoso e a cellule basali, e in rari casi può determinare iperplasia gengivale ed ipertricosi. Per questi motivi la ciclosporina dovrebbe essere prescritta solo per terapie intermittenti di durata non superiore ad alcuni mesi, cioè in concomitanza con le esacerbazioni della malattia. Secondo le linee guida Europee la terapia con ciclosporina dovrebbe essere interrotta dopo due anni, mentre le linee guida americane consigliano l'interruzione della terapia continuativa già dopo un anno.

Il Methotrexate, infine, è un inibitore della biosintesi dei folati e, con tale meccanismo, interferisce con la replicazione del DNA.

Oltre ad avere proprietà citostatiche, ha anche un effetto anti- infiammatorio dal momento che interagisce con l'espressione genica del recettore delle cellule T. Alcuni di questi effetti hanno come conseguenza una deplezione di folati. (15>21) È perciò raccomandato somministrare un supplemento di folati per prevenire la comparsa di effetti tossici. In associazione alla terapia con il methotrexate è comunque raccomandato controllare periodicamente la funzione renale, epatica, e l'emocromo.

Il methotrexate ha effetti abortigeni e teratogeni: è un farmaco in classe X, ovvero assolutamente controindicato in gravidanza ed è indicata una contraccezione durante tutto il periodo di assunzione, sia nella femmina che nel maschio. Nell'uomo può causare azoospermia transitoria.(5,6)

b. Terapia con raggi ultravioletti

I raggi UV-B a banda stretta e l'associazione psoraleni-UV-A (PUVA) causano una rapida deplezione delle popolazioni cellulari implicate nella patogenesi della psoriasi, come linfociti, macrofagi e cellule dendritiche. (21,22) Gli effetti collaterali acuti legati a questo tipo di terapie includono eritema o formazione di flittene.

Inoltre esse aumentano il rischio di cancerogenesi, (è confermata l'associazione tra l'aumento di tumori cutanei e UV-A, mentre per quanto riguarda il ruolo degli UV-B esistono dati discordanti) per cui deve esserne limitata la dose cumulativa.

Le radiazioni UVB utilizzate hanno una lunghezza d'onda di 311 nm, che si è visto essere quella con maggiore efficacia terapeutica e minori effetti collaterali locali.

La PUVA terapia si basa invece sull'azione combinata dell'esposizione a raggi UVA in seguito ad assunzione di psoraleni per os.

Vengono somministrati fotosensibilizzanti come 8-MOP o 5-MOP: essi, per effetto degli UVA, legano covalentemente i filamenti di DNA; determinando un'inibizione irreversibile della sua sintesi e della mitosi cellulare. (21,22)

Gli effetti collaterali legati a questo tipo di terapie sono principalmente: disturbi gastrointestinali e fototossicità, aumentato rischio di carcinomi squamocellulari e melanomi (tale rischio aumenta se la PUVA terapia è eseguita in sequenza con la ciclosporina, la cui assunzione concomitante è quindi assolutamente controindicata).

Esiste anche la possibilità di utilizzare uno psoralene (8-MOP) diluito in vasca da bagno, in cui il paziente si immerge prima di iniziare la terapia con PUVA.

Ciò, a differenza della oral-PUVA, non determina la comparsa di effetti sistemici, e risulta inoltre essere necessaria una minor dose di raggi UVA.

Infine si può scegliere di associare i retinoidi ai raggi UVA (Re-PUVA), ottenendo così un risultato accelerato e riducendo il numero e la durata delle sedute necessarie alla risoluzione delle lesioni.

c. Terapia dell'artrite psoriasica

Quando la psoriasi si presenta con coinvolgimento articolare, la terapia è consigliata, oltre che in base alla storia clinica del paziente, anche in base alla severità

del coinvolgimento articolare e alla tollerabilità dei diversi tipi di farmaci. Obiettivi della terapia sono:

- alleviare il dolore;
- ridurre il gonfiore;
- prevenire il danno articolare.

Attualmente, una volta confermato il coinvolgimento articolare, si preferisce fin da subito utilizzare i farmaci di fondo, così chiamati perché agiscono sul gonfiore e sul danno articolare modificando il decorso della malattia (definiti con l'acronimo DMARDs).

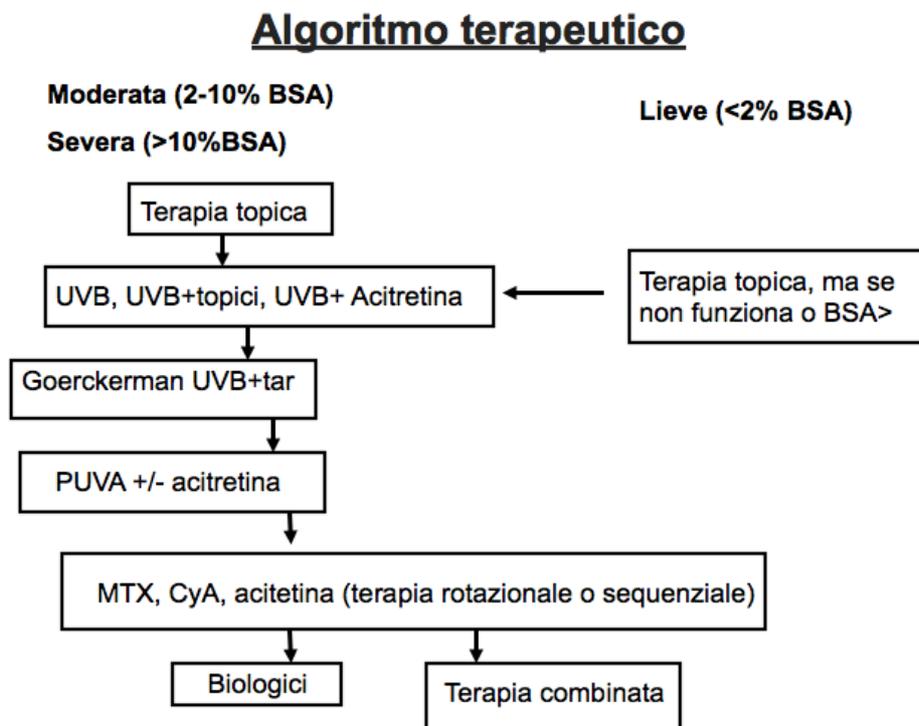
Quelli più comunemente utilizzati sono Salazopirina, Methotrexate, Leflunomide e Ciclosporina. I DMARDs sono utili per impedire l'instaurarsi di erosioni, controllare l'artrite e il dolore; inoltre alcuni di essi agiscono favorevolmente anche sulle lesioni cutanee. È bene però precisare che tante volte l'evoluzione naturale della malattia non prevede un andamento parallelo delle lesioni cutanee e di quelle articolari. (23)

I farmaci di fondo non agiscono rapidamente e quindi vanno assunti per alcune settimane prima che si manifesti il loro effetto benefico. Durante questa terapia è necessario effettuare periodicamente esami di laboratorio per il controllo di eventuali effetti collaterali. Nei casi di riacutizzazione della malattia, il trattamento per brevi periodi con i farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS), è di solito sufficiente a controllare il dolore e la rigidità articolare.

L'uso dei corticosteroidi (cortisone) è limitato alle forme particolarmente aggressive; viene somministrato per via intra- articolare (iniettando il farmaco all'interno dell'articolazione infiammata) o per via sistemica (per bocca, intra-muscolo o endovena).(23,24)

Le terapie finora descritte, definite “tradizionali”, spesso non soddisfano le aspettative dei pazienti, sia a causa degli effetti collaterali degli stessi trattamenti, sia per la mancanza di un’efficacia duratura.

Figura 4: Algoritmo terapeutico



From Lebwohl M.G. et al. Psoriasis: Treatment Options and Patient Management. National Psoriasis Foundation 2002.

d. Terapia con Farmaci biologici

Sebbene l'eziopatogenesi della psoriasi non sia stata ancora completamente compresa, l'attivazione dei linfociti Th17, risultante in un aumento dei fattori proinfiammatori anti TNF-alfa ed interleuchina IL-23, sembra essere alla base dello sviluppo della malattia. Grazie al sempre più completo ed approfondito studio dei meccanismi patogenetici che portano al manifestarsi della psoriasi, i trattamenti disponibili si sono evoluti dai generici immunosoppressori, come il methotrexate o la ciclosporina, alle terapie biologiche odierne che vanno ad agire su uno specifico bersaglio, interrompendo la cascata infiammatoria che conduce alla patologia.

Le terapie biologiche comprendono proteine di fusione ed anticorpi monoclonali. A loro volta gli anticorpi monoclonali si possono suddividere in murini, chimerici, umanizzati o completamente umani. Data la loro importante immunogenicità, gli anticorpi murini sono stati completamente abbandonati nel trattamento della psoriasi. Gli anticorpi monoclonali chimerici sono invece composti da un dominio umano costante e da un dominio murino variabile, determinando quindi una minore immunogenicità rispetto ai precedenti. Gli anticorpi monoclonali umanizzati contengono sequenze murine solo nei siti leganti l'antigene. Infine, gli anticorpi monoclonali umani sono sintetizzati in laboratorio con sequenze geniche completamente umane e pertanto, in linea teorica, sono i meglio tollerati e presentano il minore potenziale immunogenico (25).

L'infliximab, l'etanercept, l'adalimumab e l'ustekinumab sono stati approvati dalla statunitense *Food and Drug Administration* (FDA) e dalla *European Agency for the Evaluation of Medicinal Products* (EMA) per il trattamento della psoriasi

moderata e severa. Le medesime agenzie, EMEA e FDA, hanno sospeso nell'aprile 2009 la commercializzazione di efalizumab (nome commerciale Raptiva®), un anticorpo monoclonale ricombinante umanizzato che agiva sulla subunità CD11a dell'antigene associato alla funzione dei linfociti (LFA-1) bloccando l'attivazione linfocitaria e la migrazione cellulare tissutale.

Disponibile negli Stati Uniti, ma non a livello europeo poiché l'EMEA ne ha vietato l'utilizzo a causa dell'elevato potenziale carcinogenetico, è invece l'alefacept, una proteina di fusione che determina un arresto della proliferazione dei linfociti T.

Recentemente sono state poi ufficialmente introdotte nuove molecole che agiscono su altri *target* della cascata infiammatoria, in particolare sull'interleuchina-17 (IL-17), proteina prodotta dai linfociti Th17 e responsabile dell'iperplasia cheratinocitaria presente nella psoriasi (**figura 5**). Tra questi annoveriamo: secukinumab, approvato dalla FDA e dalla EMEA in gennaio 2015 che va ad inibire l'IL-17 stessa; ixekizumab, approvato dalla FDA in marzo 2016 e dall'EMEA in aprile dello stesso anno, che è un anticorpo umanizzato IgG4 anch'esso diretto contro l'IL-17. Inoltre, anche se non ancora prescrivibile in Italia, ricordiamo brodalumab, anticorpo monoclonale umano diretto contro il recettore dell'IL-17.

Ad essi, si aggiungono i nuovi inibitori dell'IL-23, molecola *target* anche di ustekinumab, guselkumab e tildrakizumabm (26, 27).

L'uscita in commercio di questi nuovi farmaci biologici ha determinato un cambiamento fondamentale nell'approccio agli obiettivi terapeutici nel paziente affetto da psoriasi, con il raggiungimento del PASI90 come nuovo *target* di terapia, rispetto al PASI75 degli anti-TNFalfa, rispetto ai quali, secondo nuovi studi di meta-analisi e di pratica clinica hanno dimostrato un profilo di maggior sicurezza ed efficacia (26, 27).

Infine, la scadenza del brevetto di alcuni farmaci biotecnologici (infliximab, etanercept, adalimumab) ha portato all'uscita in commercio di farmaci biosimilari che, non presentando apparenti differenze significative in termini di efficacia e sicurezza, possono rappresentare un'opportunità di accesso a queste terapie a un maggior numero di pazienti, limitandone i costi (28).

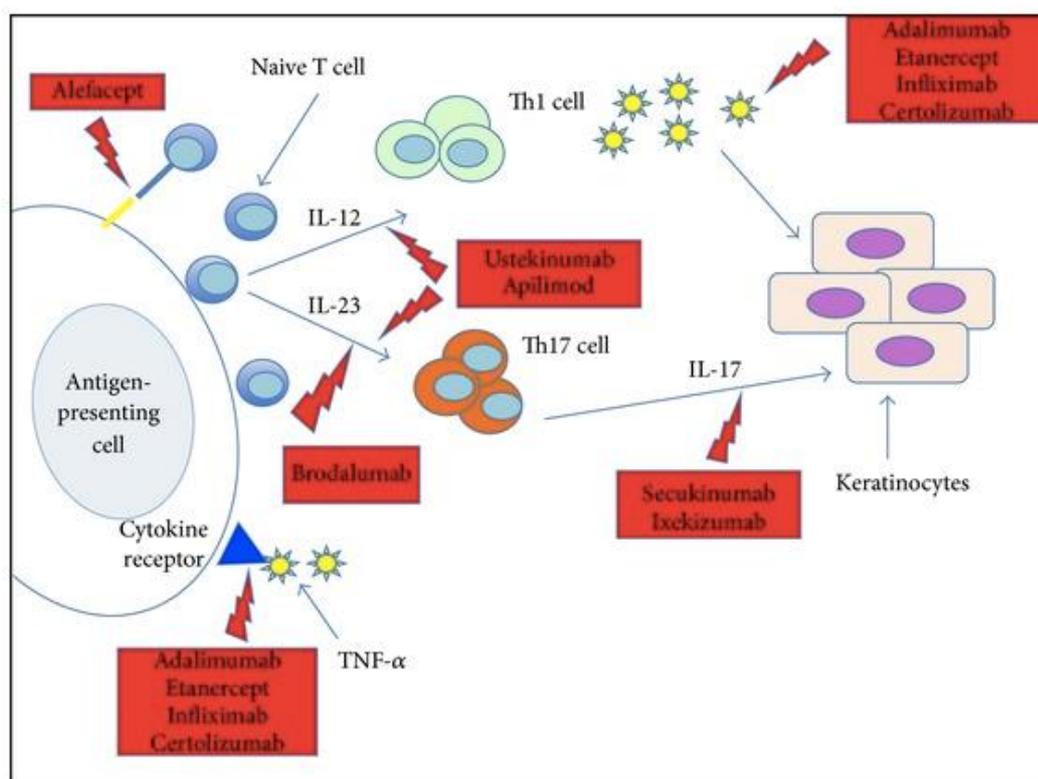


Figura 5: rappresentazione schematica dell'azione dei principali biologici (26).

Ai fini della trattazione, vedremo, però, più dettagliatamente il meccanismo di azione, le modalità di somministrazione (**Tabella 1**), i principali effetti collaterali ed il rapporto costo-beneficio delle quattro molecole oggetto di questo studio.

Infliximab

L'infliximab è un anticorpo monoclonale chimerico che necessita di somministrazione endovenosa. È stato approvato per il trattamento della psoriasi, dell'artrite psoriasica, dell'artrite reumatoide, della spondilite anchilosante, del morbo di Crohn e della rettocolite ulcerosa. E' un inibitore dell'antiTNF alfa, a cui si lega con elevata specificità e affinità. In particolare, esso va ad inibire le cellule dendritiche, rendendole incapaci di attivare i linfociti T.

Il dosaggio con cui infliximab viene somministrato nei pazienti affetti da psoriasi è in genere di 5 mg/kg. Le infusioni sono effettuate ogni 8 settimane, tranne le prime tre, rispettivamente a 0, a 2 e a 6 settimane. Questa fase di induzione sembra ridurre la formazione di anticorpi antifarmaco e di conseguenza l'incidenza di reazioni infusionali. Tra i biologici è sicuramente quello che possiede una maggiore velocità di azione. Presenta inoltre indicazione in età pediatrica, nei pazienti affetti da HCV stabilizzata, e per le forme di psoriasi pustolosa severa.

Tra gli effetti collaterali principali si ricordano le reazioni allergiche durante l'infusione del farmaco, nella maggior parte dei casi classificate come lievi o moderate, e la riattivazione di una tubercolosi latente, per cui il paziente deve essere sottoposto a quantiferon test prima di iniziare il trattamento. Raramente sono stati osservati casi di linfoma non Hodgkin, a sole 8 settimane dopo l'inizio della terapia (29, 30).

Tuttavia, molti pazienti non possono intraprendere questo trattamento per problematiche lavorative o logistiche, legate alle modalità di somministrazione del farmaco. In aggiunta, infliximab è il farmaco più costoso, non solo in termini di costo effettivo del prodotto, ma anche per il dispendio economico relativo al materiale e al

personale infermieristico che deve essere impiegato durante l'infusione endovenosa (31).

Etanercept

Etanercept è un recettore del TNF, completamente umano, derivante dalla fusione di due recettori naturali del TNF. Lega sia il TNF-alfa sia il TNF-beta con la stessa affinità del vero recettore monomero. Il legame tra etanercept e il TNF determina l'inattivazione di quest'ultimo, causando una riduzione dell'infiammazione.

E' stato approvato per il trattamento della psoriasi in placche e dell'artrite psoriasica, ma anche per la spondilite anchilosante, l'artrite reumatoide e l'artrite reumatoide giovanile. Rappresenta il biologico di prima scelta per la terapia della psoriasi severa in età pediatrica.

Etanercept si somministra sottocute 1 o 2 volte alla settimana ad un dosaggio di 25-50 mg (nella pratica clinica, in genere, si inizia con 50 mg 2 volte alla settimana per i primi 3 mesi per poi passare a 50 mg 1 volta alla settimana). Inoltre, è l'unico farmaco biologico che può essere interrotto senza una sostanziale perdita di efficacia.

Il più comune effetto collaterale riscontrato è la reazione allergica nel sito di iniezione. Raramente è stato associato all'insorgenza di sclerosi multipla, reazioni allergiche sistemiche ed anemia aplastica. Tuttavia si può affermare che etanercept presenta in generale un altissimo profilo di sicurezza, potendo essere utilizzato anche in pazienti con problemi cardiovascolari, HIV o HCV positivi (29, 30).

Per quello che concerne il costo della terapia, secondo alcuni studi britannici, tra i farmaci biologici somministrati sottocute, etanercept s'interporrebbe tra ustekinumab ed adalimumab (31). In Italia, invece, è il più costoso dopo ustekinumab.

Adalimumab

E' un anticorpo ricombinante monoclonale umano, che lega la porzione solubile dell'anti TNF-alfa con alta specificità e affinità. Come etanercept, si somministra sottocute ad un dosaggio di 40 mg ogni 14 giorni, dopo un'induzione che si effettua con 80 mg a tempo zero (T0) seguita dall'iniezione di 40 mg a 7 giorni. E' stato approvato per numerose patologie tra cui psoriasi in placche, artrite psoriasica, artrite reumatoide, artrite reumatoide giovanile, morbo di Crohn, rettocolite ulcerosa e Behçet intestinale (32).

I principali effetti collaterali di adalimumab sono le reazioni nel sito di iniezione, l'aumentato rischio di infezioni ed un'aumentata incidenza di neoplasie, in particolare di linfomi. Inoltre, poiché può causare la formazione di anticorpi antifarmaco, nel lungo periodo si può verificare una sostanziale perdita di efficacia. In uno studio su 23000 soggetti seguiti per oltre 12 anni di trattamento (33), non sembra però esserci un reale aumento del rischio di neoplasie rispetto alla popolazione generale, mentre è stata confermata una maggiore suscettibilità alle infezioni. Pertanto, possiamo affermare che adalimumab è un farmaco sufficientemente sicuro ed efficace nel lungo periodo (34).

Infine, rappresenta il secondo farmaco biologico più economico tra quelli considerati.

Ustekinumab

Ustekinumab è un anticorpo monoclonale umano di tipo IgG1 κ che lega in modo specifico la subunità p40 delle interleuchine IL-12 e IL-23. Previene in questo modo il loro legame con il recettore IL-12R β 1, espresso sulla superficie delle cellule implicate nella risposta immunitaria. Le due citochine IL-12 e IL-23 partecipano infatti alla risposta immune andando ad attivare le cellule natural killers e la differenziazione dei linfociti T in linfociti CD4+. Nel dettaglio, IL-12 induce la differenziazione verso una risposta di tipo Th1, con la sovraespressione di TNF e di interferone. D'altro canto, l'IL-23 determina un aumento dell'IL-17 con una conseguente maggiore produzione della ossido nitrico sintetasi (NOS) da parte dei cheratinociti. In più, sono rilasciate anche le interleuchine IL-20 e IL-22, che pure contribuiscono all'iperproliferazione cheratinocitaria presente nella psoriasi.

Ustekinumab è disponibile in siringhe pre-riempite da 45 mg e 90 mg. Si somministra sottocute, a seconda del peso (45 mg se il paziente pesa <100 kg, 90 mg se il peso è >100 kg), a T0, dopo 4 settimane ed infine ogni 12 settimane. In caso di inadeguata risposta alla terapia, stabilita come mancato raggiungimento del PASI75, il trattamento deve essere interrotto dopo 28 settimane. Nel caso invece ci sia una risposta incompleta, l'intervallo di somministrazione può essere ridotto a 8 settimane. Ricordiamo inoltre che, poiché la dose di ustekinumab è peso-dipendente, si è evidenziata una clearance del farmaco molto maggiore (55%) per i pazienti con massa corporea >100 kg, con una conseguente perdita di efficacia (35).

Prevalentemente utilizzato in dermatologia per la psoriasi in placche, di recente ha trovato indicazione anche nell'artrite psoriasica, nel morbo di Crohn e nella sclerosi multipla.

E' un farmaco generalmente ben tollerato. Presenta gli stessi rischi degli altri biologici in termini di maggiore suscettibilità alle infezioni ed è controindicato nei casi di tubercolosi latente non trattata. A differenza degli altri, però, può essere utilizzato anche nei pazienti con familiarità per malattie neurodegenerative.

E' il farmaco più costoso tra i farmaci biologici considerati in questo studio.

Tabella 1: modalità di somministrazione dei farmaci biologici oggetto dello studio.

Farmaco	Modalità di somministrazione
Infliximab	<u>Induzione:</u> 5 mg/kg a T0 e dopo 4 settimane <u>Mantenimento:</u> 5 mg/kg ogni 8 settimane
Etanercept	<u>Induzione:</u> 50 mg per 2 volte/settimana per 3 mesi <u>Mantenimento:</u> 50 mg/settimana
Adalimumab	<u>Induzione:</u> 80 mg a T0, poi 40 mg dopo 7 giorni <u>Mantenimento:</u> 40 mg ogni 2 settimane
Ustekinumab	<u>Induzione:</u> 45mg (se il paziente pesa<100kg) o 90 mg (se il paziente pesa>100kg) a T0, poi 45 mg/90 mg dopo 4 settimane <u>Mantenimento:</u> 45 mg/90 mg ogni 12 settimane

IV. SODDISFAZIONE DEL TRATTAMENTO E SENSAZIONE DI GUARIGIONE

La psoriasi è dunque una patologia cronica, che dura tutta la vita e di forte impatto psicologico per il paziente.

Di conseguenza, la soddisfazione nei confronti della terapia è un parametro di grande importanza, che dovrebbe essere introdotto nella routine quotidiana, in quanto una più alta soddisfazione determina un miglioramento notevole della qualità di vita. Al contrario, la mancata soddisfazione può condurre ad una scarsa aderenza a trattamento e, di conseguenza, a risultati subottimali (36).

Nello studio della soddisfazione del paziente riguardo ad uno specifico farmaco, è necessario soffermarsi su tre problemi principali.

In primo luogo, tale parametro non è determinato solo dalle caratteristiche della terapia stessa, ma può essere anche influenzato dalle caratteristiche del paziente o della patologia, in termini ad esempio di severità e durata. Come affermano alcuni studi, l'età o il sesso del soggetto affetto possono modificarne il controllo emozionale. E' stata evidenziata, infatti, una più alta tendenza alla depressione e all'ideazione suicidaria nella donna anziana, rispetto al maschio della medesima età. Inoltre, maggiore è la durata della malattia, peggiore è la percezione dell'integrità corporea, a cui si associano sentimenti di rabbia e ansietà (37).

Secondariamente, i trattamenti oggi disponibili presentano essi stessi vantaggi e svantaggi. Ad esempio, i trattamenti topici possono essere dispendiosi in termini di tempo e denaro, nonché difficili da applicare. Pertanto, è necessario indagare non solo la soddisfazione o l'insoddisfazione globale, ma valutarne ogni specifico dominio.

Infine, la soddisfazione di un paziente riguardo ad una caratteristica di un trattamento non implica che questa caratteristica sia per lui/lei la più importante. Di conseguenza, è fondamentale capire quanto il soggetto dia valore ad ogni singolo aspetto di ciascuna terapia.

Uno studio olandese ha identificato quali sono le caratteristiche più importanti per i pazienti nell'approcciarsi ad un trattamento per la psoriasi. Non sorprende che la maggior parte degli individui intervistati abbia identificato l'efficacia della terapia come caratteristica principale. Studi precedenti hanno inoltre affermato che, oltre all'efficacia, il paziente risulta più soddisfatto se il farmaco presenta un minore rischio di effetti avversi.

Al secondo posto troviamo la comunicazione medico-paziente, aspetto spesso sottovalutato nella pratica quotidiana. Apparentemente, le capacità di comunicazione interpersonale del medico sono estremamente rilevanti nella soddisfazione del paziente per la terapia. In dettaglio, le specifiche doti comunicative che contribuiscono ad un migliore approccio terapeutico sono:

- Se il medico domanda se il paziente ha preferenze o dubbi riguardo alla terapia;
- Se il medico considera tali preferenze;
- Se il medico informa il paziente sulle varie opzioni terapeutiche elencandone vantaggi e svantaggi.

Questo studio sottolinea come l'importanza data alle preferenze del soggetto nella scelta terapeutica migliori l'aderenza al trattamento e ne aumenti la percezione positiva. Gli Autori suggeriscono quindi di domandare al paziente le sue aspettative e

gli eventuali dubbi o desideri nei confronti del trattamento, per identificare quali siano i soggetti che necessitano di un maggiore supporto psicologico. Questo supporto consiste nel fornire più approfondite informazioni sul tipo di terapia e sulla malattia stessa e può risultare in una modifica del regime o del modo di somministrazione di un farmaco o addirittura nel cambiamento del farmaco stesso. In questo modo, si esplicherebbe, nella sua migliore interpretazione, il concetto di *Evidence Based Medicine*, per il quale la corretta professione medica risulta dall'integrazione delle migliori evidenze scientifiche associate all'esperienza clinica e alle esigenze del singolo paziente (36).

In un altro studio statunitense, è stato valutato, invece, il grado di soddisfazione medio dei pazienti affetti da psoriasi moderata-grave per ogni tipo di trattamento. I pazienti si sono rivelati maggiormente soddisfatti per le terapie con i farmaci biologici, in particolare adalimumab, ustekinumab ed etanercept, seguiti dalla fototerapia con UVB-NB e l'associazione di adalimumab e methotrexate. Il minore grado di soddisfazione è stato invece riscontrato nei pazienti che effettuavano solamente la terapia topica o nel caso del trattamento con infliximab. Nel primo caso, la causa del *discomfort* è da ricercarsi nella scarsa efficacia dei topici usati in monoterapia e dalla sensazione di "disordine" legata all'untuosità dei prodotti, nel secondo, alle modalità di somministrazione del farmaco che causano problemi di ordine logistico e lavorativo. In tale studio, è stato proposto anche un questionario specifico, il *Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication (TSQM)*, in cui vengono indagate quattro dimensioni della soddisfazione del paziente: efficacia, effetti collaterali, convenienza e soddisfazione complessiva. La soddisfazione, inoltre, appare aumentare proporzionalmente alla durata della malattia e a quella del trattamento stesso, indicando che il paziente acquisisce fiducia nei confronti del

farmaco, se questo viene usato per lunghi periodi di tempo. Infine, il paziente è maggiormente soddisfatto in caso di intervallo di somministrazione più elevato, come avviene per ustekinumab, per cui è richiesta una sola iniezione sottocutanea ogni 12 settimane (38-39).

Alla luce di tali considerazioni, nonostante la psoriasi venga considerata una malattia cronica, al fine di aumentare la soddisfazione del paziente, migliorarne la qualità di vita ed esaudirne il desiderio di sentirsi libero dalla malattia, è stato condotto il nostro studio in cui, modificando il regime di somministrazione dei farmaci biologici, si mira ad ottenere una vera e propria “sensazione di guarigione” da parte del paziente, senza alterare l’efficacia del trattamento. Tale pratica, già utilizzata nei pazienti in terapia con farmaco biologico affetti da artrite reumatoide (40-43) ma ancora *off label*, sarebbe comunque supportata dai criteri *Evidence Based* precedentemente enunciati e quindi confermerebbe i principi della pratica clinica quotidiana dei centri per la psoriasi, come il nostro.

V. OBIETTIVI DELLO STUDIO

Gli obiettivi principali del nostro studio sono i seguenti:

- Valutare l'efficacia, in termini di percentuale di recidive, del trattamento biologico (con infliximab, adalimumab, etarnecept e ustekinumab) somministrato ad intervalli di tempo prolungati nei pazienti con psoriasi stabilizzata, ovvero con PASI 0 per più di 12 mesi consecutivi;
- Valutare l'eventuale aumento o riduzione del rischio di effetti collaterali;
- Calcolare il risparmio economico derivato dalla somministrazione prolungata dei farmaci considerati;
- Valutare la soddisfazione e la "sensazione di guarigione" del paziente in trattamento.

VI. MATERIALI E METODI

In questo studio retrospettivo multicentrico di coorte abbiamo considerato pazienti affetti da psoriasi in placche severa e/o psoriasi artropatica, trattati con uno dei quattro principali farmaci biologici (infliximab, adalimumab, etanercept e ustekinumab) presso il nostro Ambulatorio Psoriasi Severe (Policlinico Universitario S.Orsola- Malpighi, Bologna), l'Ambulatorio Psoriasi dell' Ospedale Policlinico S. Martino, Università di Genova, e presso l'Ambulatorio Psoriasi Severe degli Ospedali Riuniti di Ancona, Università Politecnico delle Marche.

I farmaci sopracitati dovevano essere somministrati come da foglietto illustrativo, secondo le modalità elencate in **tabella 1**.

Sono state quindi prese in esame le cartelle cliniche ambulatoriali cartacee ed elettroniche di tutti i pazienti in terapia con farmaco biologico, dopo acquisizione del consenso informato.

I pazienti, per l'arruolamento nello studio, dovevano rispettare i seguenti criteri di inclusione:

- Pazienti con età >18 anni.
- Pazienti con diagnosi di psoriasi cutanea moderata-grave e/o psoriasi artropatica in trattamento con farmaco biologico, che abbiano raggiunto un PASI100, corrispondente ad una completa clearance delle lesioni, mantenuto per almeno 12 mesi consecutivi.

Per il gruppo di controllo:

- Pazienti con età >18 anni.
- Pazienti con diagnosi di psoriasi cutanea moderata-grave e/o psoriasi artropatica in trattamento con farmaco biologico.

Non sono stati arruolati nello studio i pazienti che corrispondevano ai seguenti criteri di esclusione:

- Pazienti con età <18 anni.
- Pazienti con una o più controindicazioni all'utilizzo di un farmaco biologico (diagnosi di TBC latente, infezioni in atto, diagnosi di tumore maligno da meno di 5 anni).
- Pazienti di sesso femminile che desiderassero una gravidanza o che rifiutassero il concomitante utilizzo di metodiche contraccettive sicure.

I dati esaminati includevano: sesso, età, comorbidità (ipertensione arteriosa, diabete, artrite psoriasica), abitudine al tabagismo, eventuali terapie concomitanti ed il tempo di raggiungimento del PASI75 per ciascuna terapia.

Per i pazienti con età superiore ai 18 anni, che avevano raggiunto il PASI100 con il trattamento in atto e mantenuto PASI 0 per almeno 12 mesi consecutivi, è stato quindi allungato il tempo di somministrazione con le seguenti modalità:

- Infliximab: è stato allungato il tempo di somministrazione di 14 giorni (la somministrazione avveniva pertanto ogni 70 giorni anziché ogni 56 giorni come prevede il foglietto illustrativo);
- Adalimumab: è stato allungato il tempo di somministrazione di 7 giorni (la somministrazione avveniva pertanto ogni 21 anziché ogni 14 giorni come prevede il foglietto illustrativo);
- Etanercept: è stato allungato il tempo di somministrazione di 3 giorni (la somministrazione avveniva pertanto ogni 10 giorni anziché ogni 7 giorni come prevede il foglietto illustrativo);

- Ustekinumab: è stato allungato il tempo di somministrazione di 14 giorni (la somministrazione avveniva pertanto ogni 98 giorni anziché ogni 84 giorni come prevede il foglietto illustrativo).

È stata quindi valutata la percentuale di recidive, definita come un peggioramento del PASI maggiore o uguale al 50% rispetto al valore iniziale.

Sono stati inoltre presi in considerazione i principali valori ematici (emoglobina, conta leucocitaria, piastrine) e marker biochimici (transaminasi, gamma-GT, creatinina, urea, colesterolo totale, trigliceridi, glicemia) registrandone le eventuali variazioni, rispetto al tempo basale.

La soddisfazione del paziente e la sensazione di guarigione sono stati misurati con un questionario (**tabella 2**) somministrato a 3 mesi dal *baseline*. In quanto non esistono tuttora strumenti specifici per la valutazione della soddisfazione del paziente e della sensazione di guarigione, è stato messo a punto un questionario apposito con 4 domande. La prima riguardava la soddisfazione del paziente nei confronti della terapia in atto, le altre quattro, invece, erano mirate a valutare sia la soddisfazione sia la sensazione di guarigione, con tempi di somministrazione dilazionati. Non abbiamo inserito in tale questionario domande relative alla comunicazione “medico-paziente” in quanto abbiamo ritenuto questo particolare dominio generico e non trattamento-specifico. Ogni domanda prevedeva una risposta a 5 punti a tipo scala di Likert, in cui 1 corrispondeva alla mancata soddisfazione o alla mancata sensazione di guarigione mentre 5 al completo raggiungimento della soddisfazione o della sensazione di guarigione. I punteggi 1 e 2 riflettevano un’insoddisfazione nei confronti della terapia in atto o dell’aumento del tempo di somministrazione. Il punteggio totale è stato quindi ottenuto sommando le 4 risposte (range 5-20). Come già evidenziato, questo

questionario non è stato somministrato ai pazienti che avevano iniziato il trattamento dilazionato da meno di 3 mesi.

Infine, è stata contattata la Farmacia Centrale dei Centri partecipanti allo studio che hanno fornito gli attuali prezzi di acquisto di ciascun farmaco (aggiornati a giugno 2018). È stato quindi calcolato il costo annuale totale medio di ogni farmaco, sia per le somministrazioni da foglietto illustrativo e sia per le somministrazioni dilazionate, evidenziandone l'eventuale risparmio economico.

Tabella 2: Questionario soddisfazione del trattamento e sensazione di guarigione
(*Treatment satisfaction and healing sensation, TSHS*)

Questionario soddisfazione del trattamento e sensazione di guarigione

Nome:

Ospedale:

Cognome:

Terapia in corso:

Data:

1) Si considera soddisfatto del trattamento che sta effettuando per la psoriasi?

- Per nulla soddisfatto
- Poco soddisfatto
- Abbastanza soddisfatto
- Molto soddisfatto
- Completamente soddisfatto

2) Dopo l'inizio della somministrazione dilazionata, si ritiene più o meno soddisfatto del trattamento in corso?

- Molto meno soddisfatto
- Meno soddisfatto
- Egualmente soddisfatto
- Più soddisfatto
- Molto più soddisfatto

3) Dopo l'inizio della somministrazione dilazionata, si sente egualmente tutelato da un punto di vista clinico e terapeutico?

- Molto meno tutelato
- Meno tutelato
- Egualmente tutelato
- Più tutelato
- Molto più tutelato

4) Dopo l'inizio della somministrazione dilazionata, si sente più o meno "guarito" dalla psoriasi?

- Molto meno guarito
- Meno guarito
- Egualmente guarito
- Più guarito
- Molto più guarito

Totale

a. Analisi statistica

Il test statistico tra le due popolazioni, descritte in precedenza, è stato effettuato mediante il Welch's t-test, il quale assume campioni ineguali così come ineguali varianza.

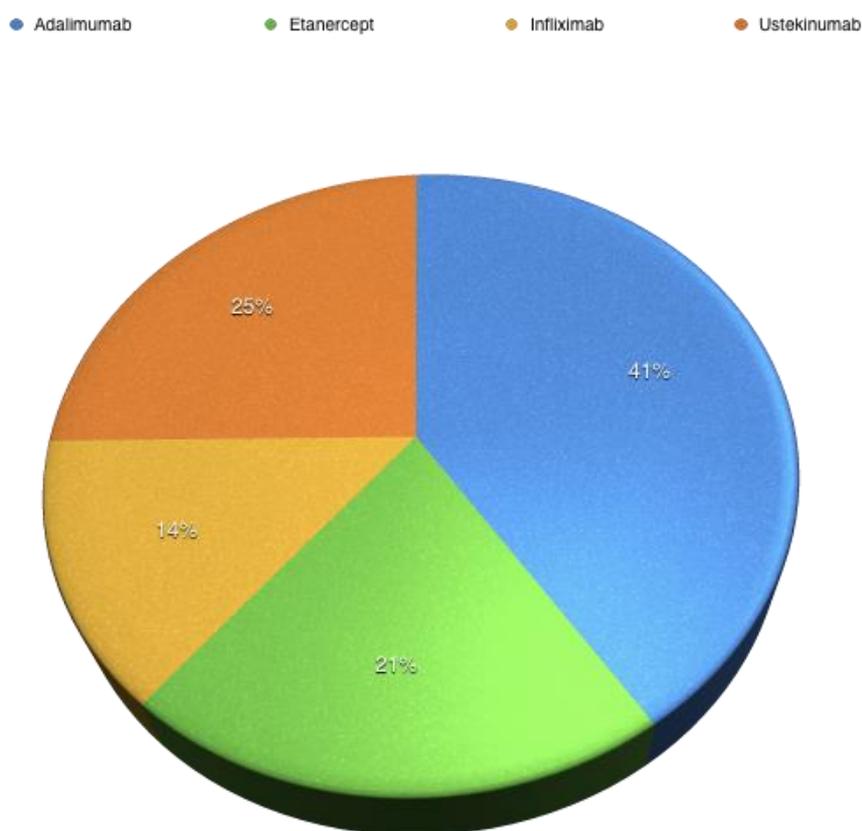
Abbiamo quindi utilizzato una distribuzione normale standard per calcolare la probabilità (p-value) che la nostra ipotesi fosse corretta.

Affinché i nostri risultati fossero significativi a livello statistico, abbiamo richiesto che il p-value avesse valore inferiore a 0,05.

VII. RISULTATI

Sono stati analizzati in totale 199 pazienti (127 maschi e 72 femmine, età media $52,04 \pm 14,06$ anni) in terapia con farmaco biologico da gennaio 2005 a giugno 2018 presso il nostro Ambulatorio di Psoriasi Severe, l'Ambulatorio Psoriasi Severe del Policlinico S. Martino di Genova e l'Ambulatorio Psoriasi Severe degli Ospedali Riuniti di Ancona. La media della durata della terapia con farmaco biologico, a giugno 2018, era di $76,29 \pm 29,15$ mesi, con un raggiungimento del PASI75 dopo $5,44 \pm 5,20$ mesi. Di essi, 96 pazienti (61 maschi e 35 femmine, età media $52,24 \pm 11,08$ anni) hanno effettuato la terapia con tempi di somministrazione dilazionati. Sono stati quindi suddivisi quattro gruppi di pazienti a seconda della terapia in atto (**grafico 1**).

Grafico 1: Percentuale di pazienti nelle 4 terapia biologiche.



a. Adalimumab

A giugno 2018, 81 pazienti erano in corso di terapia con adalimumab (58 maschi e 18 femmine, età media $52,12 \pm 14,29$ anni) da una media di $76,16 \pm 30,70$ mesi. Il raggiungimento del PASI75, con tale farmaco, avveniva dopo $5,62 \pm 6,88$ mesi. Abbiamo inoltre calcolato la probabilità di raggiungere il PASI75 dopo 3 o 6 mesi di terapia, che nel caso di adalimumab è rispettivamente del 18,88% e del 66,75%.

In questo gruppo, (**grafico 2**) i pazienti affetti anche da artropatia psoriasica erano 35 (43,21%). Inoltre, 9 soggetti (11,11%) erano affetti da diabete e 14 (17,8%) da ipertensione arteriosa. I fumatori rappresentavano il 17,28% (14 pazienti) del gruppo considerato. I pazienti che avevano precedentemente effettuato altre terapie biologiche con scarsi benefici erano 33, corrispondenti al 26,73% del totale.

Tra i pazienti in terapia con adalimumab, 47 soggetti (33 maschi e 14 femmine, età media $52,17 \pm 13,14$ anni) hanno eseguito la terapia con intervalli di tempo dilazionati (21 giorni). La psoriasi di questi pazienti veniva considerata stabilizzata e venivano quindi allungati i tempi di somministrazione del farmaco dopo una media di $38,70 \pm 24,88$ mesi. In nessuno di essi venivano riscontrate variazioni significative degli esami ematici.

Abbiamo registrato una recidiva in 26/81 (32,10%) pazienti, di cui 17 (36,17%) nel gruppo dei pazienti che effettuava la terapia con intervalli di tempo dilazionati. Le recidive sono avvenute dopo una media di 12,18 mesi. In tutti i 17 pazienti con recidiva in corso di trattamento dilazionato, è stato recuperata l'efficacia del farmaco ritornando alla somministrazione standard di adalimumab. Negli altri 9

pazienti, invece, è stato aggiunto, come trattamento coadiuvante, il methotrexate ad un dosaggio di 15 mg settimanali, con notevole miglioramento del quadro clinico.

Inoltre, altri 3 pazienti del gruppo del trattamento a intervalli standard, assumevano farmaci in concomitanza, quali methotrexate e idrossiclorochina, poiché non vi era stata sufficiente risposta al trattamento con il solo adalimumab.

Infine, più della metà dei soggetti (58 pazienti corrispondente al 71,60% del totale) effettuava una terapia con topici (derivati della vitamina D, steroidi ed emollienti).

Per ciò che riguarda il questionario *Treatment satisfaction and healing sensation, TSHS (tabella 4)*, la media del risultato totale del questionario è stata di 15,32 punti. Dei 47 pazienti, 37 si sono detti completamente o molto soddisfatti della terapia in corso (punteggio 4 o 5), 9 si sono dichiarati abbastanza soddisfatti e 1 poco soddisfatto. Inoltre 36 pazienti hanno risposto che si sentivano “più guariti” (punteggio 4 o 5) con la somministrazione a 21 giorni, rispetto a quella a 14 giorni, mentre 11 (punteggio 3) si ritengono egualmente guariti dalla malattia. Infine solo 1 di essi ha dichiarato di sentirsi “meno tutelato” con la somministrazione a 21 giorni rispetto alla somministrazione secondo foglietto illustrativo, e solo due soggetti hanno dichiarato di essere meno soddisfatti del trattamento in corso dopo l’inizio della terapia dilazionata.

Tabella 3: pazienti in terapia con Adalimumab

N pazien- te	Età	Ses- so	Anno di inizio malattia	Intervallo somministrazione (giorni)	Inizio terapia (mese – anno)	Durata del trattamento prima della riduzione della dose (mesi)	Durata del trattamento dopo la riduzione della dose (mesi)	PASI prima del trattamen- to	Raggiungimento PASI75 (mesi)	Recidive	Mese di terapia alla recidiva	Farmaci in associazione per Pso o PsA
1	38	M	1995	21	Feb-14	30	4	10	9	si	4	topici
2	57	M	1990	21	Nov-12	38	12	10	2	si	12	topici
3	43	F	1996	21	May-10	41	18	20	2	si	18	no
4	65	M	1990	21	Apr-13	13	16	20	3	si	16	no
5	54	F	1977	21	Nov-11	17	17	10	2	si	17	topici
6	59	M	1993	21	Jul-10	22	9	18	3	si	9	topici
7	40	M	1992	21	Dec-09	30	11	18	15	si	11	topici
8	50	M	1997	21	Dec-12	34	24	8	3	si	24	topici
9	47	M	1992	21	Nov-10	35	4	15	14	si	4	topici
10	43	M	1990	21	Dec-09	40	37	20	2	si	37	topici
11	55	F	1984	21	Oct-09	54	5	15	6	si	5	topici
12	68	M	1987	21	Jan-09	65	4	16	2	si	4	topici
13	33	F	2005	21	Mar-10	78	5	17.5	8	si	5	no
14	63	M	1978	21	Mar-07	80	4	14	46	si	4	topici
15	70	F	1980	21	Jan-16	20	8	18	5	si	8	topici

N pazien- te	Età	Ses- so	Anno di inizio malattia	Intervallo somministrazione (giorni)	Inizio terapia (mese – anno)	Durata del trattamento prima della riduzione della dose (mesi)	Durata del trattamento dopo la riduzione della dose (mesi)	PASI prima del trattamen- to	Raggiungimento PASI75 (mesi)	Recidive	Mese di terapia alla recidiva	Farmaci in associazione per Pso o PsA
16	35	M	2010	21	Jul-16	20	6	15	5	si	6	topici
17	74	F	1975	21	Jan-14	30	23	15	7	si	23	topici
18	73	M	1991	21	Jan-12	17	60	11	8	no	na	topici
19	73	M	1975	21	Sep-11	24	57	1	3	no	na	topici
20	51	M	1987	21	Apr-13	26	36	16	2	no	na	no
21	53	M	1984	21	Jun-13	29	31	10	10	no	na	topici
22	45	M	1987	21	Dec-11	30	48	20	3	no	na	no
23	57	M	1990	21	Nov-12	41	26	10	5	no	na	no
24	61	F	1983	21	Nov-09	57	46	18	6	no	na	no
25	53	M	1987	21	Dec-08	58	56	16.7	3	no	na	no
26	41	M	1987	21	Dec-10	58	32	12	4	no	na	topici
27	54	M	1982	21	Oct-12	63	5	18	2	no	na	topici
28	56	M	1991	21	Apr-08	71	51	15	2	no	na	no
29	54	M	1986	21	Oct-08	75	41	25	5	no	na	no
30	59	M	1989	21	May-09	79	30	10	3	no	na	topici
31	67	M	1984	21	May-08	80	41	50	2	no	na	no
32	75	M	1965	21	Jun-07	91	41	10	3	no	na	topici
33	58	M	1985	21	Jan-09	108	5	28	3	no	na	topici

N pazien- te	Età	Ses- so	Anno di inizio malattia	Intervallo somministrazione (giorni)	Inizio terapia (mese – anno)	Durata del trattamento prima della riduzione della dose (mesi)	Durata del trattamento dopo la riduzione della dose (mesi)	PASI prima del trattamen- to	Raggiungimento PASI75 (mesi)	Recidive	Mese di terapia alla recidiva	Farmaci in associazione per Pso o PsA
34	36	M	2007	21	Jan-13	36	29	13	7	no	na	topici
35	45	M	2000	21	Jan-14	24	29	12.7	7	no	na	topici
36	34	F	2000	21	Jun-16	13	11	15	1	no	na	topici
37	25	M	2014	21	Jun-15	14	22	13	2	no	na	topici
38	67	F	1985	21	Jul-16	15	8	20	3	no	na	topici
39	55	F	1998	21	Jul-15	18	17	14	6	no	na	topici
40	45	M	1986	21	Jul-15	18	17	15	6	no	na	topici
41	56	M	1970	21	Jul-14	24	23	20	12	no	na	topici
42	60	F	1990	21	Jul-14	24	23	12	4	no	na	topici
43	25	M	2015	21	Jan-16	15	14	18	4	no	na	topici
44	30	M	2009	21	Feb-16	18	10	20	6	no	na	topici
45	40	F	2006	21	Feb-16	15	13	12	2	no	na	topici
46	65	F	1990	21	Mar-16	18	9	15	5	no	na	topici
47	45	F	2002	21	Mar-16	13	14	14	5	no	na	topici
48	69	F	1985	14	Sep-14	na	na	15	4	si	9	topici
49	78	F	1993	14	Feb-10	na	na	10	41	no	na	topici
50	55	M	1984	14	Mar-09	na	na	23.7	6	si	91	metotrexate, topici
51	70	M	1970	14	Jan-14	na	na	1	2	no	na	no

N pazien- te	Età	Ses- so	Anno di inizio malattia	Intervallo somministrazione (giorni)	Inizio terapia (mese – anno)	Durata del trattamento prima della riduzione della dose (mesi)	Durata del trattamento dopo la riduzione della dose (mesi)	PASI prima del trattamen- to	Raggiungimento PASI75 (mesi)	Recidive	Mese di terapia alla recidiva	Farmaci in associazione per Pso o PsA
52	61	F	1980	14	Jan-14	na	na	10	5	no	na	no
53	58	M	1983	14	May-10	na	na	4	9	no	na	topici
54	64	F	1974	14	Oct-10	na	na	13	9	no	na	no
55	41	F	1990	14	Feb-12	na	na	10	2	no	na	no
56	64	M	1993	14	Mar-09	na	na	12	2	no	na	topici
57	57	M	1982	14	Nov-08	na	na	18	5	no	na	no
58	66	M	1981	14	Jul-14	na	na	15	1	si	39	idrossiclorochina
59	73	M	2001	14	Feb-12	na	na	10	3	no	na	topici
60	46	M	1992	14	Mar-13	na	na	10	2	no	na	topici
61	47	M	1988	14	Oct-12	na	na	20	8	no	na	topici
62	55	M	2007	14	Dec-12	na	na	20	2	no	na	topici
63	21	M	2005	14	Nov-12	na	na	10	8	no	na	topici
64	72	M	1975	14	Oct-08	na	na	18	4	no	na	no
65	32	M	2000	14	Jan-12	na	na	4	2	no	na	topici
66	65	M	1980	14	Apr-09	na	na	3	3	no	na	no
67	71	F	1978	14	Nov-09	na	na	2	3	no	na	metotrexate
68	38	F	2000	14	Dec-12	na	na	6	3	no	na	topici
69	59	M	1985	14	Oct-08	na	na	16	5	no	na	no

N pazien- te	Età	Ses- so	Anno di inizio malattia	Intervallo somministrazione (giorni)	Inizio terapia (mese – anno)	Durata del trattamento prima della riduzione della dose (mesi)	Durata del trattamento dopo la riduzione della dose (mesi)	PASI prima del trattamen- to	Raggiungimento PASI75 (mesi)	Recidive	Mese di terapia alla recidiva	Farmaci in associazione per Pso o PsA
70	24	M	2000	14	Apr-09	na	na	18	6	si	90	topici
71	77	M	1970	14	Dec-09	na	na	12	4	no	na	topici
72	39	M	1998	14	Jan-10	na	na	13	17	no	na	topici
73	46	M	1990	14	Dec-13	na	na	20	3	no	na	topici
74	46	M	1988	14	Dec-09	na	na	25	3	si	90	topici
75	39	M	1992	14	Apr-08	na	na	22	2	no	na	topici
76	49	M	1987	14	Dec-13	na	na	15	3	no	na	topici
77	39	F	2001	14	Oct-13	na	na	18	11	no	na	no
78	29	M	1985	14	Jul-14	na	na	25	2	si	24	topici
79	55	F	1995	14	Apr-13	na	na	27	2	si	51	topici
80	31	M	1989	14	Apr-13	na	na	14	2	si	45	topici
81	34	M	2003	14	Jul-11	na	na	15	3	si	57	topici

Legenda: NA: non applicabile; Pso: psoriasi cutanea; PsA: Psoriasi Artropatica

Grafico 2: pazienti in terapia con adalimumab: comorbidità e fumo

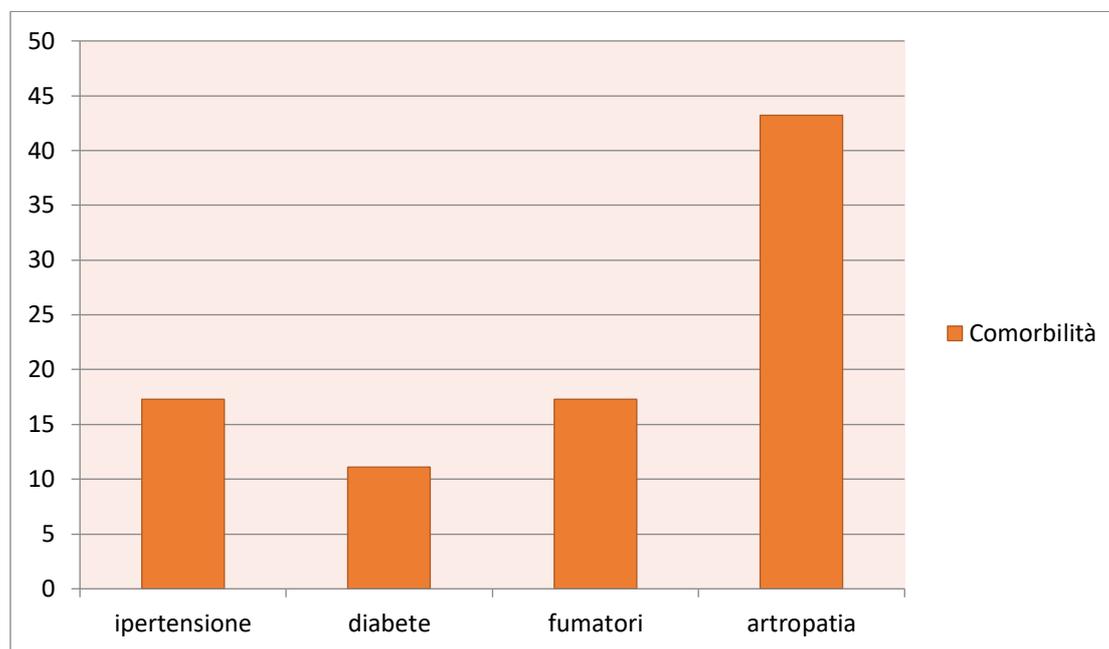


Tabella 4: Punteggi al questionario TSHS

Punteggio	Domanda 1	Domanda 2	Domanda 3	Domanda 4	Media Totale
1	0	0	0	0	
2	1	2	1	0	
3	9	13	33	11	
4	20	19	13	24	
5	17	13	0	12	
Media	4.13	3.91	3.26	4.02	15.32

b. Etanercept

I pazienti in terapia con etanercept (**tabella 5**) a giugno 2018, erano in totale 41, di cui 23 maschi e 18 femmine (età media $53,88 \pm 14,06$ anni). La durata media della terapia era di $83,24 \pm 23,04$ mesi, mentre il raggiungimento del PASI75 avveniva dopo una media di $5,78 \pm 4,16$ mesi. La probabilità di raggiungere il PASI75 a 3 mesi con etanercept è del 17,24%.

In questo gruppo, un paziente non ha mai raggiunto il PASI75 a 60 mesi dall'inizio del trattamento.

Di essi, 25 soggetti (60,98%) presentavano anche artrite psoriasica, 9 erano affetti da ipertensione arteriosa (21,95%), mentre 4 risultavano diabetici (9,76%). I fumatori, in questo gruppo, rappresentavano il 21,95% (9 soggetti) del totale (**grafico 4**). In nessuno di essi venivano riscontrate significative variazioni degli esami ematici.

Tra i pazienti in terapia con etanercept, in 16 soggetti (10 maschi e 6 femmine con età media $55,31 \pm 11,54$ anni) sono stati allungati i tempi di somministrazione (da 7 a 10 giorni)

Sono state inoltre rilevate in totale 9 recidive (21,95%), di cui una sola nel gruppo con tempi di somministrazione prolungati. Tali recidive di malattia sono state registrate dopo una media $65,13 \pm 35,56$ mesi nel gruppo con trattamento a intervalli di tempo standard, mentre al 27° mese nell'unico paziente con trattamento dilazionato. A quest'ultimo soggetto, è stata riportata la somministrazione del farmaco a intervalli di tempo standard, con il recupero della risposta terapeutica. Negli altri 8 pazienti con recidiva che assumevano etanercept a intervalli di tempo standard, è stata aggiunta

ciclosporina al dosaggio di 5 mg/kg/die in uno di essi, in altri 6 pazienti methotrexate al dosaggio di 10 mg/settimana ed infine in un altro paziente si effettuava un ciclo di fototerapia con UVB-NB senza sospendere il trattamento con il farmaco biologico, con il recupero della risposta terapeutica. Anche tra i pazienti in terapia con etanercept, due soggetti, affetti anche da artropatia psoriasica, effettuavano un concomitante trattamento, uno con idrossiclorochina e uno con methotrexate 15 mg/settimana, per una parziale risposta con la terapia in atto della patologia articolare. Un altro paziente assumeva ciclosporina a basso dosaggio (2 mg/kg/die), a cicli, per controllare l'artrite psoriasica.

I pazienti che applicavano prodotti topici (steroidi, derivati della vitamina D e emollienti) atti a coadiuvare il trattamento biologico rappresentavano il 73,17% (30 pazienti) del totale.

Infine, per quello che riguarda i risultati dei questionari *TSHS*, completati da 15 dei 16 pazienti che effettuavano terapia con etanercept ad intervalli di tempo aumentati, la media dei risultati per questo farmaco era di 14,20 punti. Dei pazienti ai quali è stato somministrato il questionario, 5 si sono dichiarati completamente soddisfatti del trattamento in corso, 5 molto soddisfatti e 5 abbastanza soddisfatti, mentre 11 hanno dichiarato di sentirsi “maggiormente guariti” con la somministrazione dilazionata e 4, invece, egualmente guariti (**tabella 6**).

Tabella 5: pazienti in terapia con etanercept.

N pazienti	Età	Sesso	Anno di inizio malattia	Intervallo somministrazione (giorni)	Inizio terapia (mese – anno)	Durata del trattamento prima della riduzione della dose (mesi)	Durata del trattamento dopo la riduzione della dose (mesi)	PASI prima del trattamento	Raggiungimento PASI75 (mesi)	Recidive	Mese di terapia alla recidiva	Farmaci in associazione per Pso o PsA
1	59	F	1985	10	Dec-10	39	27	12	6	si	27	topici
2	65	M	1970	10	Dec-10	15	75	15	2	no	na	topici
3	58	M	1985	10	Jan-13	15	50	13	3	no	na	topici
4	56	F	1996	10	Feb-14	15	37	14	2	no	na	topici
5	52	M	1988	10	Sep-10	18	75	18	3	no	na	topici
6	67	M	1996	10	Jan-13	20	45	10	5	no	na	topici
7	45	M	1998	10	Feb-13	20	44	10	10	no	na	topici
8	50	M	2003	10	Mar-12	24	51	20	12	no	na	topici
9	47	M	1998	10	Feb-09	25	87	16	10	no	na	topici
10	45	F	1986	10	Jun-13	30	30	10	15	no	na	topici
11	78	M	1974	10	Feb-09	34	78	20	10	no	na	topici
12	77	M	1960	10	Feb-11	35	53	12	6	no	na	topici
13	43	F	2000	10	Oct-11	36	44	15	4	no	na	topici
14	48	M	1990	10	Mar-11	37	50	12	10	no	na	topici
15	40	F	2002	10	Feb-10	39	61	15	12	no	na	topici
16	55	F	2000	10	Mar-11	40	47	24	10	no	na	topici

N pazien- te	Età	Ses- so	Anno di inizio malattia	Intervallo somministrazione (giorni)	Inizio terapia (mese – anno)	Durata del trattamento prima della riduzione della dose (mesi)	Durata del trattamento dopo la riduzione della dose (mesi)	PASI prima del trattamen- to	Raggiungimento PASI75 (mesi)	Recidive	Mese di terapia alla recidiva	Farmaci in associazione per Pso o PsA
17	24	M	2003	7	Jan-13	na	na	20	3	si	42	topici
18	27	F	2003	7	Jan-13	na	na	25.8	3	no	na	idrossiclorochina
19	29	M	2010	7	Feb-14	na	na	21	3	no	na	topici
20	32	M	2005	7	Apr-09	na	na	13	5	si	84	no
21	34	F	2008	7	Jan-13	na	na	27	7	no	na	topici
22	40	F	2002	7	May-09	na	na	6	5	si	76	methotrexate
23	44	F	1998	7	Sep-09	na	na	14	3	no	na	topici
24	45	M	1997	7	Sep-09	na	na	18.6	3	no	na	no
25	46	M	2007	7	Feb-07	na	na	15.1	3	no	na	topici
26	50	M	1978	7	Jan-08	na	na	13.6	8	si	118	no
27	54	F	1973	7	Apr-10	na	na	18	3	no	na	no
28	54	M	1997	7	Apr-12	na	na	17	2	no	na	topici
29	55	M	1989	7	Nov-12	na	na	10	2	no	na	no
30	57	F	1990	7	Mar-14	na	na	25	6	no	na	topici
31	57	F	1987	7	Jun-11	na	na	20	5	no	na	topici
32	60	M	1978	7	Jul-09	na	na	15	20	si	74	topici
33	61	F	1978	7	Jun-12	na	na	24	4	no	na	no
34	62	F	1965	7	Apr-10	na	na	20.7	4	no	na	topici

N pazien- te	Età	Ses- so	Anno di inizio malattia	Intervallo somministrazione (giorni)	Inizio terapia (mese – anno)	Durata del trattamento prima della riduzione della dose (mesi)	Durata del trattamento dopo la riduzione della dose (mesi)	PASI prima del trattamen- to	Raggiungimento PASI75 (mesi)	Recidive	Mese di terapia alla recidiva	Farmaci in associazione per Pso o PsA
35	63	F	1957	7	Mar-13	na	na	30.1	3	si	19	no
36	65	M	1995	7	May-08	na	na	18	2	si	90	topici
37	65	M	2004	7	Apr-14	na	na	12	2	si	18	topici
38	72	F	1989	7	Jun-11	na	na	18	2	no	na	no
39	73	M	2012	7	Jun-13	na	na	4	no	no	na	ciclosporina
40	75	M	1970	7	Jun-11	na	na	17.5	10	no	na	topici
41	80	F	1965	7	Oct-14	na	na	18	3	no	na	topici

Legenda: NA: non applicabile; Pso: psoriasi cutanea; PsA: Psoriasi Artropatica

Grafico 3: pazienti in terapia con etanercept: comorbidità e fumo

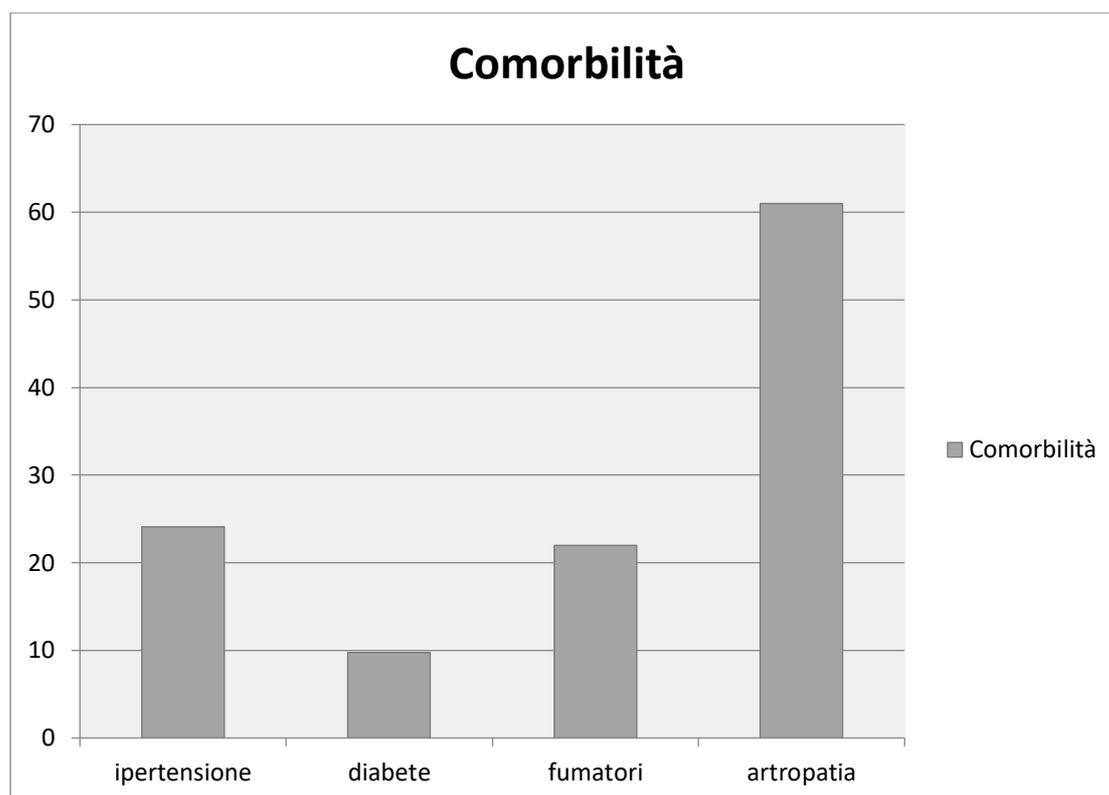


Tabella 6: Punteggi al questionario TSHS

Punteggio	Domanda 1	Domanda 2	Domanda 3	Domanda 4	Media Totale
1	0	0	0	0	
2	0	0	0	0	
3	5	12	15	4	
4	5	3	0	7	
5	5	0	0	4	
Media	4.00	3.20	3.00	4.00	14.20

c. Infliximab

Il gruppo dei pazienti in terapia con infliximab comprendeva 28 soggetti, 16 di sesso maschile e 12 di sesso femminile, con età media di $56,07 \pm 12,87$ anni. La durata della terapia media a giugno 2018 era di $90,82 \pm 38,15$ mesi, con un raggiungimento del PASI75 in media dopo 3,93 mesi di trattamento (**tabella 7**). La probabilità di raggiungere il PASI75 con infliximab è del 44,75%. Tutti avevano raggiunto il PASI75.

In questo gruppo, 5/28 pazienti (17,86%) soffrivano anche di artrite psoriasica, 7 (25,00%) di ipertensione arteriosa e 2 (7,14%) di diabete mellito. I fumatori, invece, rappresentavano il 17,86% (5 pazienti) del campione (**grafico 6**). Tredici pazienti effettuavano una concomitante terapia con topici, mentre i restanti 15 non effettuavano nessuna terapia adiuvante.

La terapia con intervalli di tempo dilazionati (70 giorni anziché i previsti 56 giorni del foglietto illustrativo) era effettuata da 21/28 pazienti in questo gruppo, di cui 12 di sesso maschile e 9 di sesso femminile, con un'età media di $53,62 \pm 13,02$ anni. In nessuno di essi venivano riscontrate variazioni degli esami ematici.

Sono stati registrati 9 casi di recidiva in totale di cui 5 nel gruppo dei pazienti che effettuavano l'allungamento dei tempi di somministrazione. Nel gruppo con somministrazione a intervalli di tempo standard, le recidive sono state riscontrate dopo una media di $76,50 \pm 36,08$ mesi, mentre nel gruppo che effettuava il trattamento a 70 giorni, le recidive hanno avuto luogo mediamente dopo $30,80 \pm 24,48$ mesi.

Il questionario TSHS è stato somministrato a 20 pazienti che effettuavano la terapia a 70 giorni, di cui 16 si sono dichiarati poco o sufficientemente soddisfatti della terapia con infliximab e 4 molto soddisfatti. Nessun paziente ha riferito di essere

meno soddisfatto del trattamento a dose dilazionata, mentre uno ha dichiarato di sentirsi meno tutelato dal punto di vista clinico e terapeutico dopo l'inizio della somministrazione allungata. Sedici pazienti, invece, hanno risposto che si sentivano egualmente più guariti con questo tipo di somministrazione (punteggio 4 e 5) (**tabella 8**).

Tabella 7: pazienti in terapia con Infliximab.

N pazien- te	Età	Ses- so	Anno di inizio malattia	Intervallo somministrazione (giorni)	Inizio terapia (mese – anno)	Durata del trattamento prima della riduzione della dose (mesi)	Durata del trattamento dopo la riduzione della dose (mesi)	PASI prima del trattamen- to	Raggiungimento PASI75 (mesi)	Recidive	Mese di terapia alla recidiva	Farmaci in associazione per Pso o PsA
1	46	M	1990	70	Mar-15	24	15	12	6	no	na	no
2	69	M	1989	70	Sep-15	24	9	15	2	no	na	no
3	26	F	2000	70	Oct-15	24	8	13	3	no	na	no
4	63	M	1987	70	Oct-13	24	32	14	2	no	na	no
5	60	F	2000	70	Nov-13	24	31	18	3	no	na	no
6	60	M	1998	70	Dec-14	24	18	10	5	no	na	no
7	64	M	1980	70	Apr-13	24	48	10	10	si	48	no
8	71	M	1999	70	Sep-15	24	48	20	12	si	48	no
9	45	F	2010	70	Nov-11	25	54	16	10	no	na	no
10	47	F	2011	70	Nov-11	25	54	10	15	no	na	no
11	28	M	1990	70	Sep-09	27	4	20	10	si	4	topici
12	56	F	1998	70	Oct-10	28	64	12	6	no	na	no
13	56	M	1987	70	Nov-10	34	57	15	4	no	na	no
14	75	F	1996	70	Dec-11	43	35	12	10	no	na	no
15	69	M	1990	70	Dec-05	50	100	15	12	no	na	topici
16	53	F	1998	70	Jun-09	50	58	24	10	no	na	topici

N pazien- te	Età	Ses- so	Anno di inizio malattia	Intervallo somministrazione (giorni)	Inizio terapia (mese – anno)	Durata del trattamento prima della riduzione della dose (mesi)	Durata del trattamento dopo la riduzione della dose (mesi)	PASI prima del trattamen- to	Raggiungimento PASI75 (mesi)	Recidive	Mese di terapia alla recidiva	Farmaci in associazione per Pso o PsA
17	40	F	1985	70	Jun-10	59	4	20	3	si	4	no
18	49	M	2000	70	Jun-05	60	96	25.8	3	no	na	topici
19	49	M	1996	70	Sep-10	60	33	21	3	no	na	no
20	47	M	1987	70	May-05	68	50	13	5	si	50	topici
21	53	F	1990	70	Oct-05	129	23	27	7	no	na	topici
22	70	M	1985	56	Jan-10	na	na	6	5	no	na	topici
23	57	M	1990	56	Dec-08	na	na	14	3	no	na	topici
24	51	M	1993	56	Jun-07	na	na	18.6	3	si	87	topici
25	58	F	1994	56	Nov-09	na	na	15.1	3	si	96	topici
26	63	M	1984	56	Oct-08	na	na	13.6	8	no	na	topici
27	64	F	1983	56	Dec-08	na	na	18	3	si	100	topici
28	81	F	1972	56	Mar-12	na	na	17	2	si	23	topici

Legenda: NA: non applicabile; Pso: psoriasi cutanea; PsA: Psoriasi Artropatica.

Grafico 4: pazienti in terapia con infliximab, comorbidità e fumo.

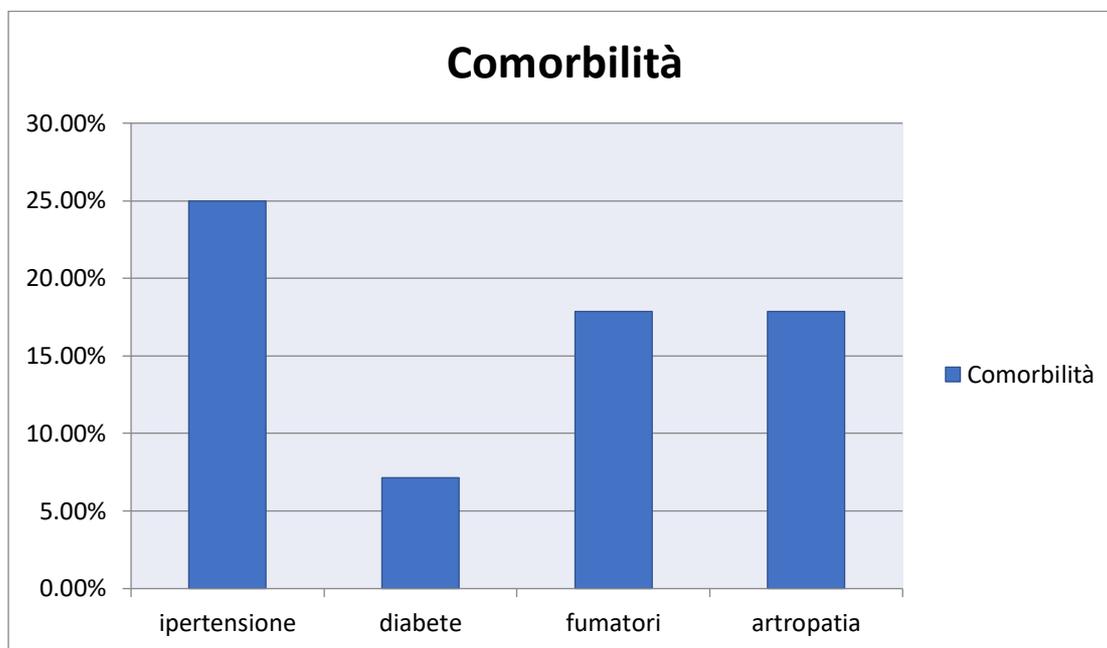


Tabella 8: Punteggi al questionario TSHS

Punteggio	Domanda 1	Domanda 2	Domanda 3	Domanda 4	Media Totale
1	0	0	0	0	
2	4	0	1	0	
3	12	5	18	4	
4	4	7	1	12	
5	0	8	0	4	
Media	2.95	4.10	3.00	4.00	14.05

d. Ustekinumab

I pazienti in terapia con ustekinumab a giugno 2018 erano in totale 49, di cui 30 maschi e 19 femmine, con età media di $57,97 \pm 13,75$ anni. La durata della terapia in media era di $62,39 \pm 17,61$ mesi, con un raggiungimento del PASI75 dopo una media di 5,73 mesi (**tabella 9**). La probabilità di raggiungere il PASI75 con ustekinumab a 3 mesi è del 17,71%, mentre a 6 mesi è del 64,97%.

In questo gruppo, 5/49 soggetti (10,20%) erano affetti anche da artrite psoriasica, 2 (4,08%) erano ipertesi e 15 (30,61%) erano diabetici. I fumatori, infine, rappresentavano il 12,24% (6 pazienti) del totale (**grafico 8**). Un solo paziente effettuava un trattamento concomitante con methotrexate per migliorare la risposta al farmaco biologico, in quanto non era soddisfatto dei risultati ottenuti col solo ustekinumab.

E' stato allungato il tempo di somministrazione a 96 giorni in 12/49 pazienti, di cui 6 maschi e 6 femmine, con età media di $48,42 \pm 16,10$ anni.

Le recidive si sono riscontrate in un totale di 9 pazienti (18,37%), di cui 3 nel gruppo dei pazienti con trattamento a 96 giorni. Le recidive nel gruppo dei pazienti che effettuavano il trattamento a intervalli di tempo standard è avvenuto dopo una media di $39,50 \pm 21,77$ mesi, mentre nel gruppo di pazienti con intervalli di tempo dilazionati le recidive sono avvenute dopo una media di $17,00 \pm 6,24$ mesi.

Il questionario TSHS compilato da 11 su 12 i pazienti in terapia con ustekinumab, ha ottenuto una media totale di 15,91 (**tabella 10**). Tutti i pazienti si sono detti abbastanza o molto soddisfatti della terapia in corso, egualmente tutelati in seguito a somministrazione dilazionata, ed 8 tra essi hanno riferito di sentirsi più

guariti con la somministrazione ad intervalli di tempo prolungati rispetto alla somministrazione standard.

Tabella 9: pazienti in terapia con ustekinumab

N pazienti	Età	Sesso	Anno di inizio malattia	Intervallo somministrazione (giorni)	Inizio terapia (mese – anno)	Durata del trattamento prima della riduzione della dose (mesi)	Durata del trattamento dopo la riduzione della dose (mesi)	PASI prima del trattamento	Raggiungimento PASI75 (mesi)	Recidive	Mese di terapia alla recidiva	Farmaci in associazione per Pso o PsA
1	58	M	1986	98	Jun-16	12	12	18	9	si	4	topici
2	25	F	2000	98	Jan-16	15	14	12	2	si	12	topici
3	35	M	2007	98	Jul-14	20	27	15	2	si	18	topici
4	56	M	2013	98	Apr-14	20	16	20	3	si	16	topici
5	45	M	1997	98	Jan-16	23	6	10	2	si	17	topici
6	44	F	1983	98	Feb-12	24	52	18	3	si	9	topici
7	57	M	1994	98	Jun-13	24	36	18	15	si	11	topici
8	64	M	1995	98	Jun-13	24	24	20	3	si	24	topici
9	80	F	1996	98	Apr-14	24	26	16	14	si	4	topici
10	28	F	2000	98	Jul-13	25	34	15	2	si	37	topici
11	54	F	1992	98	Feb-10	30	70	25	6	si	5	topici
12	35	F	2006	98	Jul-12	30	4	24	2	si	4	topici
13	48	F	2006	84	Dec-11	na	na	33	8	si	5	topici
14	56	M	2004	84	Feb-14	na	na	20	46	si	4	topici
15	59	M	2005	84	Oct-13	na	na	10	5	si	8	topici
16	36	F	2006	84	Jul-14	na	na	10	5	si	6	topici

N pazien- te	Età	Ses- so	Anno di inizio malattia	Intervallo somministrazione (giorni)	Inizio terapia (mese – anno)	Durata del trattamento prima della riduzione della dose (mesi)	Durata del trattamento dopo la riduzione della dose (mesi)	PASI prima del trattamen- to	Raggiungimento PASI75 (mesi)	Recidive	Mese di terapia alla recidiva	Farmaci in associazione per Pso o PsA
17	42	M	1992	84	Dec-11	na	na	18	8	no	na	topici
18	37	M	2001	84	Oct-13	na	na	25	6	no	na	topici
19	42	F	1996	84	Feb-14	na	na	20	8	no	na	metotrexate
20	54	M	1995	84	Jun-11	na	na	8	6	si	15	topici
21	84	F	2000	84	Jun-14	na	na	22	5	no	na	topici
22	49	M	1995	84	Jul-12	na	na	8	20	no	na	topici
23	43	F	2000	84	Mar-11	na	na	11	4	no	na	no
24	49	F	1998	84	May-12	na	na	10	7	si	12	topici
25	68	M	1980	84	Aug-14	na	na	15	7	no	na	topici
26	62	M	1997	84	Jan-14	na	na	15	6	no	na	topici
27	41	M	1995	84	May-11	na	na	12	1	no	na	topici
28	45	M	2000	84	Jun-14	na	na	15	10	si	24	no
29	58	M	1998	84	Apr-11	na	na	20	7	si	53	no
30	47	M	2000	84	Dec-10	na	na	18	3	no	na	topici
31	29	M	1998	84	Nov-10	na	na	5	3	si	6	topici
32	43	F	1980	84	Sep-14	na	na	22		no	na	topici
33	39	M	1995	84	Nov-13	na	na	12	3	no	na	topici
34	36	M	1980	84	Nov-13	na	na	25	3	no	na	topici

N pazien- te	Età	Ses- so	Anno di inizio malattia	Intervallo somministrazione (giorni)	Inizio terapia (mese – anno)	Durata del trattamento prima della riduzione della dose (mesi)	Durata del trattamento dopo la riduzione della dose (mesi)	PASI prima del trattamen- to	Raggiungimento PASI75 (mesi)	Recidive	Mese di terapia alla recidiva	Farmaci in associazione per Pso o PsA
35	53	M	1998	84	Apr-11	na	na	30	5	no	na	topici
36	25	M	1989	84	Apr-11	na	na	18	6	no	na	topici
37	59	F	1974	84	Dec-13	na	na	10	5	no	na	no
38	47	M	1980	84	Mar-13	na	na	12	16	no	na	topici
39	44	M	2004	84	Mar-14	na	na	8	3	no	na	topici
40	51	F	1985	84	Mar-14	na	na	10	3	no	na	topici
41	56	F	2000	84	Oct-12	na	na	11	2	no	na	topici
42	62	M	1990	84	Sep-13	na	na	15	4	si	34	no
43	30	F	1999	84	Nov-13	na	na	16	5	no	na	topici
44	38	M	1982	84	May-14	na	na	12	2	no	na	topici
45	34	M	2000	84	Sep-11	na	na	5	6	no	na	topici
46	59	M	1990	84	Sep-13	na	na	12	2	no	na	topici
47	30	M	2006	84	Nov-13	na	na	10	9	no	na	topici
48	41	F	2000	84	Jan-13	na	na	12	4	no	na	topici
49	78	F	2005	84	Feb-11	na	na	18	4	si	33	topici

Legenda: NA: non applicabile; Pso: psoriasi cutanea; PsA: Psoriasi Artropatica

Grafico 5: pazienti in terapia con ustekinumab: comorbidità e fumo

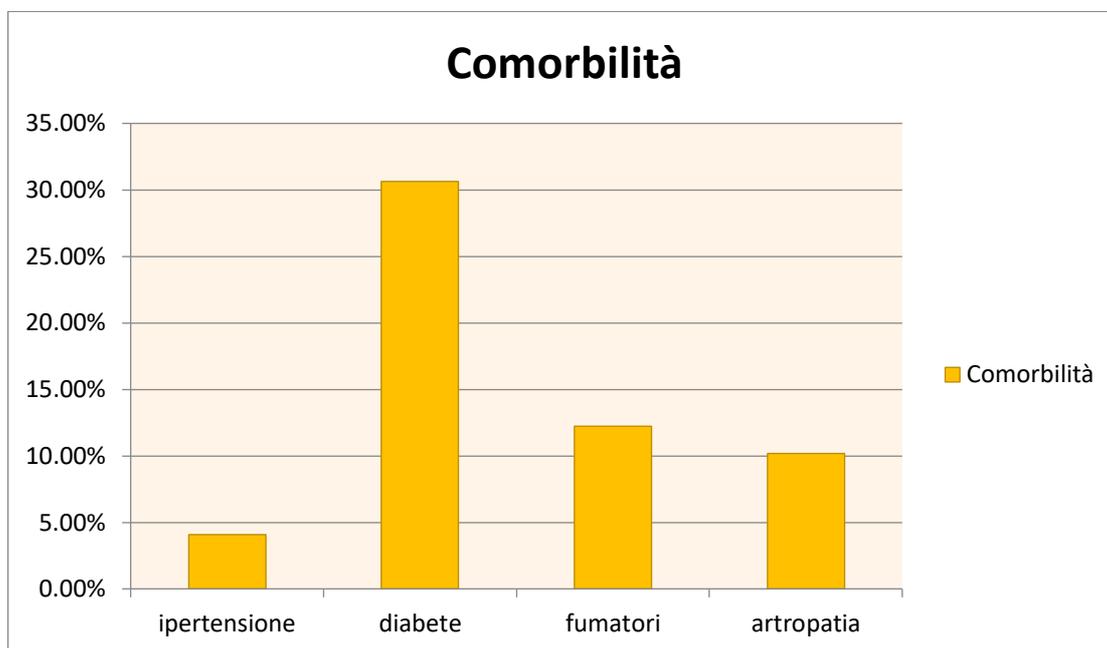


Tabella 14: punteggi al questionario TSHS

Punteggio	Domanda 1	Domanda 2	Domanda 3	Domanda 4	Media Totale
1	0	0	0	0	
2	0	0	0	0	
3	2	3	6	3	
4	4	5	2	6	
5	5	3	3	2	
Media	4.27	4.00	3.73	3.91	15.91

e. Analisi del campione totale

Abbiamo quindi analizzato i dati complessivi del campione di pazienti considerato, per stabilirne l'omogeneità in relazione all'età dei pazienti e alla risposta ad ogni singola terapia.

Si è evidenziato, infatti un'omogeneità dell'età media considerata per ciascun farmaco, con una lieve riduzione dell'età nei pazienti in terapia con adalimumab, che appaiono lievemente più giovani (età media $52,12 \pm 14,29$) rispetto agli altri 3 gruppi (**grafico 10**), in modo comunque non significativo.

Inoltre abbiamo considerato il tempo di raggiungimento del PASI75 per tutti e 4 i farmaci, ottenendo una distribuzione di Poisson in cui la media appare essere a 5,44 mesi dall'inizio del trattamento (**grafico 11**).

Grafico 6: distribuzione dell'età per ciascun farmaco

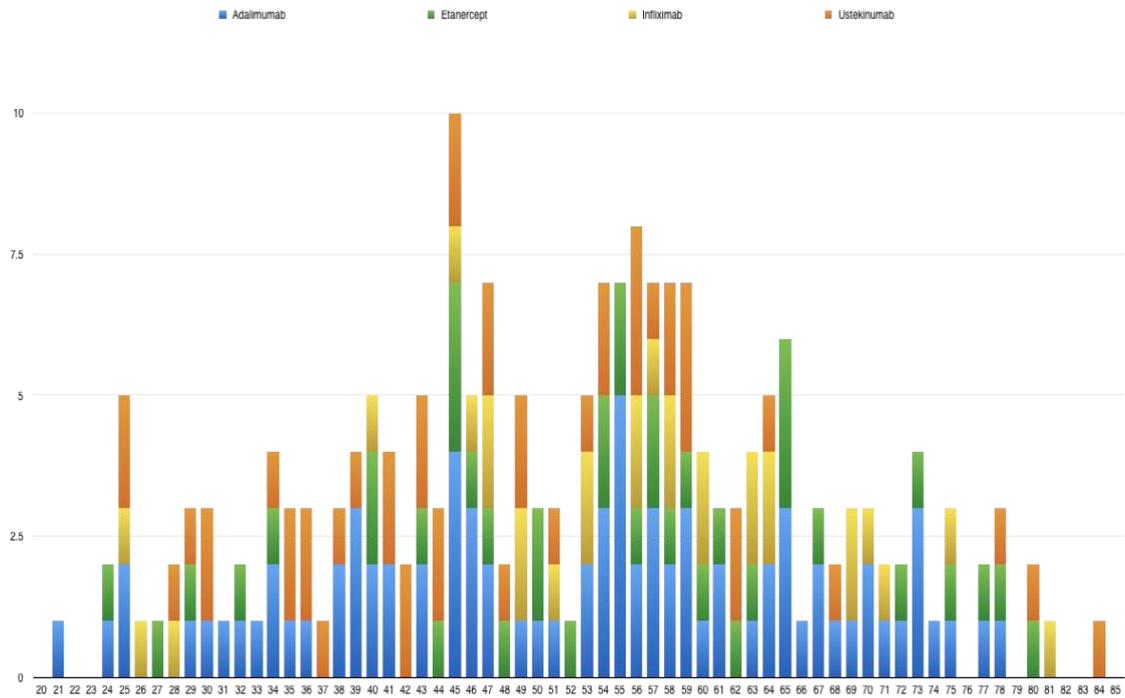
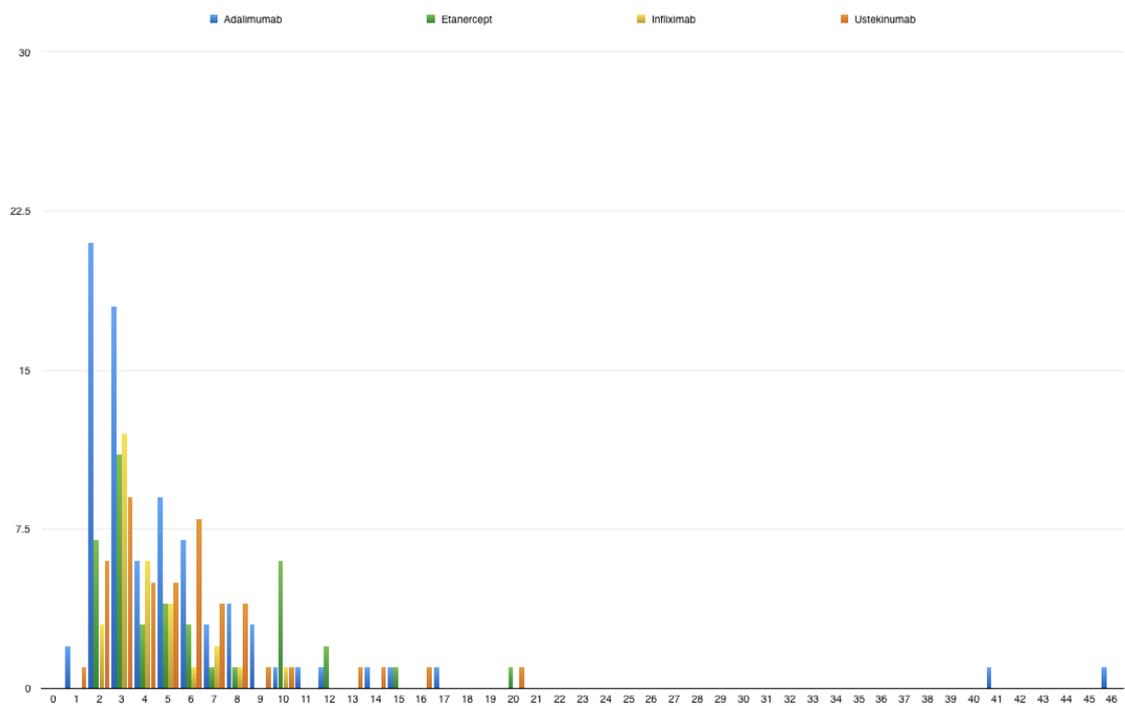


Grafico 7: Media del raggiungimento del PASI75 (distribuzione di Poisson)



f. Confronto tra i due gruppi di pazienti.

Avendo stabilito l'omogeneità del campione totale considerato, sono stati quindi confrontati i 96 pazienti che hanno effettuato una riduzione della dose con i 103 trattati secondo foglietto illustrativo (**Tabelle 15-16**).

Il gruppo dei pazienti che ha effettuato la riduzione della dose era composto da 61 maschi e 35 femmine, con età media $52,54 \pm 13,19$ anni. Mediamente, la durata della terapia era $74,47 \pm 33,44$ mesi con un raggiungimento del PASI75 a $5,73 \pm 5,44$ mesi. Di essi circa la metà era in terapia con adalimumab (48,96%), il 16,67% con etanercept, il 21,88% con infliximab e il 12,50% con ustekinumab. In questo gruppo sono state riscontrate 26 recidive (27,08%), dopo una media di $16,88 \pm 14,57$ mesi, di cui la maggior parte sono avvenute nel gruppo di pazienti che effettuava terapia con adalimumab (17 pazienti).

Nessuno di questi pazienti ha avuto alterazioni significative degli esami ematici o effetti collaterali gravi o lievi.

Il gruppo dei 103 pazienti in terapia biologica secondo foglietto illustrativo era invece composto da 66 uomini e 37 donne, con età media $53,35 \pm 14,35$ anni. La durata della terapia, in tale campione, era di $78,36 \pm 32,15$ mesi con un raggiungimento del PASI75 dopo una media di $4,95 \pm 4,56$ mesi. I pazienti in terapia con ustekinumab erano il 35,92%, seguiti dai pazienti in terapia con adalimumab che rappresentavano il 33,01%, mentre il 24,27% veniva trattato con etanercept e l'6,80% con infliximab. In questo gruppo, sono state registrate 27 recidive (26,21%), di cui 9 con adalimumab (26,47%), 8 con etanercept (32%), 4 con infliximab (57,14%) e 6 con ustekinumab (16,22%). Le recidive in questo gruppo sono avvenute dopo una media complessiva di $50,64 \pm 33,77$ mesi.

La differenza nell'incidenza di recidive tra i due gruppi è trascurabile, infatti il p-value appare essere 0,445.

Infine, è stata calcolata l'associazione tra la recidiva e la presenza di una o più delle comorbilità prese in esame o l'abitudine al tabagismo: l'ipertensione arteriosa appare essere correlata a una più alta percentuale di recidive (p-value<0.05) (**Tabella 17**).

Tabella 15: Pazienti con riduzione della dose

	Totale	Adalimumab	Etanercept	Infliximab	Ustekinumab
Totale	96	48,96%	16,67%	21,88%	12,50%
Maschi	61	33	10	12	6
Femmine	35	14	6	9	6
Età media	52,54	52,17	55,31	53,62	48,42
Deviazione standard	13,19	13,14	11,54	13,02	16,10
Durata terapia	74,47	72,04	82,50	85,14	54,58
Deviazione standard	33,44	33,97	17,88	41,66	21,77
Raggiungimento PASI75	5,73	5,70	7,50	3,52	7,33
Deviazione standard	5,44	6,79	4,10	1,12	3,56
recidive	26	17	1	5	3
%	27,08%	36,17%	6,25%	23,81%	25,00%
Mese di terapia alla recidiva	16,88	12,18	27,00	30,80	17,00
Deviazione standard	14,57	9,30	-	24,48	6,24

Tabella 16: Pazienti senza riduzione della dose

	Totale	Adalimumab	Etanercept	Infliximab	Ustekinumab
Totale	103	33,01%	24,27%	6,80%	35,92%
Maschi	66	25	13	4	24
Femmine	37	9	12	3	13
Età media	53,35	52,06	52,96	63,43	47,95
Deviazione standard	14,35	15,95	15,63	9,81	13,15
Durata terapia	78,36	81,85	83,72	107,86	64,92
Deviazione standard	32,15	24,89	26,16	17,68	15,55
Raggiungimento PASI75	4,95	5,50	4,63	5,14	5,19
Deviazione standard	4,56	7,09	3,87	2,67	3,40
recidive	27	9	8	4	6
%	26,21%	26,47%	32,00%	57,14%	16,22%
Mese di terapia alla recidiva	50,64	55,11	65,13	76,50	39,50
Deviazione standard	33,77	30,00	35,56	36,08	21,77

Tabella 17. Percentuale di recidive in correlazione con le comorbidità e abitudine al tabagismo.

	Percentuale di recidive (%)	p-value
Pazienti senza PsA	35	0.586
Pazienti con PsA	18	
Pazienti non Ipertesi	40	0.174
Pazienti ipertesi	13	
Pazienti non diabetici	45	0.036
Pazienti diabetici	8	
Pazienti Fumatori	46	0.498
Pazienti non fumatori	7	

Sono stati infine calcolati i costi annuali per ogni singolo farmaco, considerando il numero di somministrazioni con o senza riduzione della dose (**tabella 16**).

Adalimumab (Humira®) ha un costo annuo di 11310 euro, con una spesa a fiala media di 435,02 euro per 26 somministrazioni totali secondo foglietto illustrativo. Somministrando invece il farmaco ogni 21 giorni, le somministrazioni diventerebbero 17,4 durante l'anno, risparmiando così 3740,65 euro.

Etanercept (Enbrel®) presenta un costo annuale di 11707,8 euro, per un totale di 52 somministrazioni. In caso di riduzione della dose (1 fl ogni 10 giorni), il numero delle somministrazioni diventerebbe 36,5, inducendo un risparmio complessivo di 3489,9 euro.

La dose di infliximab (Remicade®) dipende dal peso del singolo paziente, per cui, ai fini del calcolo del risparmio annuale, è stata valutata considerando un paziente medio di 70 kg trattato con un dosaggio di 5 mg/kg. Le somministrazioni annue secondo foglietto illustrativo sono 6,5 per una spesa totale di 9500,8 euro. Allungando il tempo di somministrazione a 10 settimane, si passerebbe a 5,21 somministrazioni all'anno per un risparmio complessivo di 1885,8 euro.

Infine, ustekinumab (Stelara®) ha un costo per singola fiala di 2751,90 euro, che per 4,3 somministrazioni annue, determina una spesa totale di 11833,2 euro. In caso di somministrazione a 14 settimane, anziché a 12, il risparmio complessivo sarebbe di 1596,2 euro.

Tabella 16. Calcolo della spesa per ogni farmaco e del risparmio in caso di somministrazione dilazionata.

	Adalimumab (Humira®)	Etanercept (Enbrel®)	Infliximab (Remicade®)	Ustekinumab (Stelara®)
Costo totale	11310	11707,8	9500,8	11833,2
N° somministrazioni annue	26	52	6.5	4.3
Prezzo a fiala	435,02	225,15	1461,66*	2751,9
Somministrazioni ridotte	17,4	36,50	5,21	3,72
Spesa annua con somministrazione ridotta	7569,35	8217,9	7615,2	10237
Risparmio complessivo	3740,65	3489,9	1885,8	1596,2

*prezzo calcolato per paziente medio di 70 kg al dosaggio di 5 mg/kg

VIII. DISCUSSIONE DEI RISULTATI

Come già menzionato, le somministrazioni dei farmaci biologici secondo foglietto illustrativo appaiono, ad oggi, poco flessibili e non modificabili in base alle esigenze del singolo paziente e all'eventuale comparsa di effetti collaterali. In reumatologia, la riduzione del dosaggio di questi farmaci viene già normalmente effettuata nei pazienti con artrite reumatoide. Infatti, una revisione della letteratura ha dimostrato che, nei pazienti con una bassa attività di malattia per almeno 12 mesi consecutivi, l'allungamento dei tempi di somministrazione di etanercept o adalimumab mantiene la stessa efficacia della dose standard. D'altro canto, l'interruzione vera e propria di uno di questi due farmaci è stata associata ad un maggiore numero di recidive rispetto alla somministrazione dilazionata (41). Altri studi reumatologici hanno riportato un mantenimento della risposta alla terapia biologica con adalimumab ed etanercept, utilizzati rispettivamente con somministrazione dilazionata e una riduzione del dosaggio (da 50 mg a 25 mg alla settimana), nel 50% dei pazienti con spondilite anchilosante (44).

Per quanto riguarda i pazienti affetti da psoriasi in placche, esistono attualmente quattro studi che hanno valutato l'utilizzo di regimi di somministrazione dilazionati con i principali farmaci biologici. Nel 2015, Carrascosa *et al* hanno preso in esame un totale di 637 pazienti con psoriasi a placche in trattamento con farmaco biologico (infliximab, etanercept, ustekinumab e adalimumab). Di essi, 368 assumevano il farmaco secondo foglietto illustrativo, 223 con dosaggio ridotto (somministrazioni dilazionate oppure riduzione della dose per ciascuna somministrazione) e 46 con dosaggio aumentato. I pazienti che necessitavano di un aumento del dosaggio o di una riduzione degli intervalli di somministrazione erano quelli con *body mass index* (BMI) maggiore e/o con PASI al *baseline* più elevato, contrariamente a quelli che assumevano il trattamento dilazionato. Gli autori non hanno preso invece in considerazione l'incidenza di recidive nei vari gruppi di

trattamento e concludevano che la variazione dei tempi di somministrazione nei pazienti in terapia con farmaci biologici potesse essere considerata una valida strategia terapeutica, soprattutto in quei pazienti che assumevano il farmaco per molti anni con un buon controllo di malattia (45). Un altro studio, che ha preso in esame 112 soggetti, di cui il 42,9% assumeva la terapia a dosaggio standard, il 50% un dosaggio ridotto e il 7,1% un dosaggio aumentato, ha evidenziato che il gruppo di pazienti che assumeva la terapia a dosaggio ridotto aveva una maggiore durata di malattia e aveva mantenuto più a lungo lo stesso farmaco biologico (46). Piaserico *et al* hanno successivamente analizzato un campione di 85 pazienti in trattamento con etanercept e adalimumab, che avessero raggiunto e mantenuto il PASI100 per più di 12 mesi consecutivi a dosaggio standard, a cui sono stati allungati gli intervalli di somministrazione (etanercept veniva somministrato ogni 10 giorni e adalimumab ogni 21). Il tempo medio di recidiva per questi pazienti è stato di 48 mesi per adalimumab e 39,3 mesi per etanercept. Sulla base di questi risultati, gli Autori affermavano che, per i pazienti con un buon controllo clinico di malattia, l'allungamento dei tempi di somministrazione potrebbe essere una buona strategia terapeutica soprattutto per quei soggetti con psoriasi in fase di remissione clinica, in particolare se in trattamento con adalimumab (47). Infine, uno studio condotto su 30 pazienti ricevanti adalimumab a intervalli di somministrazione prolungati, ha dimostrato una percentuale di recidiva del 40% dei pazienti dopo una media di 3,8 mesi. In questi pazienti, il BMI appariva significativamente maggiore, nonché vi era una maggiore frequenza di obesità e iperlipidemia (48).

Dal nostro studio, emerge che la percentuale di recidive nel gruppo di pazienti che hanno effettuato la terapia con tempi di somministrazione dilazionati è sovrapponibile a quella dei pazienti con trattamento a intervalli di tempo standard (26,21% contro 27,08%). Tuttavia, l'intervallo di tempo medio di insorgenza della

recidiva appare essere più breve nei pazienti con allungamento dei tempi di somministrazione ($16,88 \pm 14,57$ mesi contro $50,64 \pm 33,77$ mesi). Tra i vari farmaci presi in esame, quello che presenta il più breve tempo di insorgenza delle recidive è adalimumab (12,18 mesi) seguito da ustekinumab (17 mesi). Ciò appare in contrasto con il precedente studio di Piaserico *et al*, in cui etanercept presentava un tempo medio di recidiva più breve rispetto ad adalimumab (47).

È inoltre stata evidenziata una correlazione tra le comorbilità prese in esame (ipertensione) e il maggior rischio di recidiva ($p\text{-value} < 0.05$). Tale rilievo appare differire da un altro studio sulla riduzione della dose nei farmaci biologici in pazienti psoriasici (48), dove l'unico parametro che parrebbe aumentare il rischio di recidiva è il BMI. Tale parametro nel nostro studio non è stato calcolato, a causa dell'assenza di questo dato per tutti i pazienti presi in esame, relativo alla natura retrospettiva dello studio. Potrebbe essere lecito supporre, tuttavia, che, poiché l'aumento del BMI e l'ipertensione arteriosa fanno entrambi parte della sindrome metabolica (49), l'aumento delle recidive in concomitanza con questi due fattori sia da attribuirsi in realtà alla sindrome metabolica stessa, correlata a un aumento delle citochine infiammatorie circolanti, che a loro volta determinano un aumento della gravità della psoriasi (50).

Appare chiaro, inoltre, che tutte le comorbilità esaminate sono più frequenti nei pazienti affetti da psoriasi rispetto alla popolazione generale. Infatti, per la medesima fascia d'età, la prevalenza dell'ipertensione arteriosa in Italia è del 10%, mentre quella del diabete è del 4,9% (51,52). Nel nostro campione di pazienti affetti da psoriasi, la prevalenza di ipertensione e di diabete mellito di tipo 2 è quasi doppia nel caso dell'ipertensione e quasi tripla nel caso del diabete (del 16,08% per l'ipertensione arteriosa e dell'15,08% nel caso del diabete). Questo dato è in accordo

con la letteratura, in cui molteplici studi dimostrano un rischio raddoppiato di sviluppare una sindrome metabolica nei pazienti affetti da tale patologia (53).

Inoltre, dal nostro campione si evince che i farmaci biologici presentano una velocità di azione e un'efficacia sostanzialmente sovrapponibile. Un solo paziente, a 60 mesi dall'inizio della terapia con etanercept non aveva raggiunto il PASI75. È da notare che tale soggetto aveva una malattia cutanea lieve-moderata e che il farmaco era stato somministrato per la concomitante presenza di artropatia psoriasica. Il PASI si era ridotto, pur non raggiungendo il target del PASI75, ma dal punto di vista della patologia articolare, il paziente presentava un ottimo controllo clinico. Tra i farmaci esaminati, infliximab appare avere una maggiore rapidità di azione, con un raggiungimento del PASI75 dopo soli 3,93 mesi di terapia. Tuttavia, poiché l'infliximab presenta un elevato rischio di sviluppo di anticorpi antifarmaco, l'utilizzo di questo biologico è correlato a una maggiore perdita di efficacia, nonché ad una elevata frequenza di interruzione della terapia (47). A conferma di ciò, nel nostro studio ben il 32,14% dei pazienti in totale presentava una recidiva durante la somministrazione di questo farmaco. Infliximab, inoltre, è il farmaco meno apprezzato dal paziente, a causa delle sue modalità di somministrazione (36).

In relazione proprio alla soddisfazione del paziente ed alla “sensazione di guarigione” indagata in questo studio, il 63,8% dei pazienti intervistati (60 soggetti su un totale di 94) si è dichiarato molto o completamente soddisfatto della terapia in corso, mentre il 61,70% ha espresso una maggiore soddisfazione dopo avere iniziato la somministrazione dilazionata. Inoltre, il 76,59% degli intervistati ha riferito una maggiore “sensazione di guarigione” a dosi ridotte. I pazienti che hanno dimostrato una maggiore soddisfazione nei riguardi della somministrazione dilazionata sono stati quelli in terapia con ustekinumab (72%) ed infliximab (70% dei pazienti intervistati) seguiti dai soggetti in terapia con adalimumab (68,08% dei pazienti). Inoltre,

nonostante i già lunghi intervalli di somministrazione dell'ustekinumab, anche i pazienti che hanno effettuato le iniezioni ad una distanza di 98 giorni hanno dichiarato di sentirsi maggiormente guariti dalla malattia (48%), nonostante l'81,8% di essi dichiarasse una completa soddisfazione nei confronti del trattamento in atto (punteggio 5 al quesito A). Sebbene i dati presenti in letteratura sulla soddisfazione del paziente rispetto alle singole terapie biologiche siano in accordo con quelli riscontrati nel nostro studio (36-38), non esistono ancora metodi che mirino ad indagare la sensazione di guarigione, parametro a nostro avviso di grande importanza per un miglioramento della qualità di vita del paziente psoriasico, e pertanto meritevole di ulteriori approfondimenti.

Le modalità di somministrazione finora descritte hanno anche evidenziato un notevole vantaggio economico, in particolare per quei farmaci che presentano ravvicinati tempi di somministrazione. Infatti, il maggiore risparmio si è evidenziato per etanercept e adalimumab (rispettivamente di 3740,65 e 3489,90 euro/anno a paziente), con una notevole riduzione della spesa complessiva per il Servizio Sanitario Nazionale (46,55).

Il nostro studio presenta comunque alcune importanti limitazioni. L'esiguo numero di pazienti e la natura retrospettiva dello studio limitano la significatività statistica dei risultati raggiunti. Inoltre, non è stato indagato l'eventuale aumento dell'attività di malattia, calcolando la media del PASI dopo l'allungamento dei tempi di somministrazione del farmaco, o la variazione degli indici di flogosi nei pazienti affetti anche da artrite psoriasica. Nel nostro studio, infine, non è stato preso in esame l'eventuale aumento degli anticorpi anti-farmaco, riscontrato in alcuni lavori, in seguito alla riduzione della dose. Infatti, una dose ridotta dei farmaci anti-TNF α (infliximab, adalimumab ed etanercept) sembrerebbe indurre più facilmente la formazione di anticorpi antifarmaco, con un conseguente aumento del rischio di

reazioni allergiche o una possibile perdita di efficacia (47,56,57), sebbene tali dati debbano ancora essere convalidati. Tuttavia, nella nostra casistica, non si sono riscontrate reazioni allergiche in seguito alla somministrazione del farmaco e si è assistito a una completa ripresa dell'efficacia una volta ritornati al dosaggio con intervalli di somministrazione standard.

È necessario, inoltre, considerare altri possibili aspetti negativi della riduzione del dosaggio dei farmaci biologici. Innanzitutto, tale metodica potrebbe determinare, a lungo termine, un aumento del rischio di incidenti cardiovascolari, poiché è stato evidenziato un effetto protettivo di tali farmaci, somministrati a pieno regime, nei confronti dell'infarto miocardico o della sindrome metabolica (47,58). In più, alcuni Autori in ambito reumatologico hanno ipotizzato che la riduzione del dosaggio possa portare a una perdita del controllo della malattia e a un possibile fallimento, in caso di recidiva, una volta riportata la terapia a dosaggio standard (57). Gli stessi Autori concludono, tuttavia, che tali effetti negativi potrebbero essere contenuti con una buona selezione del paziente eleggibile all'allungamento dei tempi di somministrazione/riduzione della dose. I pazienti dovrebbero infatti avere una remissione clinica di malattia per lunghi periodi (>6 mesi) e avere essi stessi una visione positiva nei confronti della riduzione del dosaggio (57).

IX. CONCLUSIONI

La qualità di vita del paziente psoriasico riveste tutt'oggi un ruolo principale nella scelta del trattamento, che deve essere conforme alle aspettative e alle esigenze di ogni singolo individuo.

I farmaci biologici determinano, come abbiamo visto, un'ottima risposta terapeutica, associata ad una pressoché completa remissione della malattia. Tale fatto comporta una vera e propria “sensazione di guarigione” da parte del paziente, il quale chiede al dermatologo di fiducia di ridurre, od addirittura di interrompere, il farmaco. Il nostro studio ha dimostrato come la somministrazione dilazionata dei farmaci biologici non solo mantenga la medesima efficacia della somministrazione standard, ma trovi anche ampio consenso psicologico da parte del paziente stesso.

Sono comunque necessari ulteriori studi su più ampie casistiche per valutare l'efficacia a lungo termine del trattamento con farmaco biologico ad intervalli di tempo dilazionati e per determinare, con test validati, il parametro qui introdotto della “sensazione di guarigione”. Inoltre, la maggiore esperienza coi nuovi biologici, quali gli anti-IL17 e gli anti-IL23, che determinano una pressoché completa clearance delle lesioni (PASI90), potrebbe portare in futuro a un aggiustamento del dosaggio anche di questi nuovi farmaci.

Si può quindi concludere questa trattazione con una domanda che fino a pochi anni fa era assolutamente impensabile ma che attualmente sembra essere diventata meno utopistica, futuribile ed applicabile: si può guarire dalla psoriasi?

Bibliografia

- 1) Nickoloff BJ, Nestle FO. Recent insights into the immunopathogenesis of psoriasis provide new therapeutic opportunities. *J Clin Invest* 2004; 112(12): 1664-75.
- 2) Soleymani T, Hung T, Soung J. The role of vitamin D in psoriasis: a review. *Int J Dermatol*. 2015 Jan 20.
- 3) Sanchez DA, Nosanchuk JD, Friedman AJ. The skin microbiome: is there a role in the pathogenesis of atopic dermatitis and psoriasis? *J Drugs Dermatol*. 2015 Feb 1;14(2):127-30.
- 4) Bos JD, de Rie MA, Teunissen MB, Piskin G. Psoriasis: dysregulation of innate immunity. *Br J Dermatol* 2005; 152(6): 1098-1107
- 5) Printz J. The role of T cells in psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2003; 17: 257-70.
- 6) Hsu S, Papp KA, Lebwohl MG, et al: Consensus Guidelines for the Management of Plaque Psoriasis. *Arch Dermatol*. 2012 Jan;148(1):95-102.
- 7) Puig L. PASI90 response: the new standard in therapeutic efficacy for psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015 Apr;29(4):645-8.
- 8) Henseler T, Schmitt-Rau K. A comparison between BSA, PASI, PLASI and SAPASI as measures of disease severity and improvement therapy in patients with psoriasis. *Int J Dermatol*. 2008 Oct; 47(1): 1019-23.
- 9) Aschcroft M, Li Wan Po A, Williams HC and Griffiths CEM. Clinical measures of disease severity and outcome in psoriasis: a critical appraisal of their quality. *British Journal of Dermatology* 1999; 141: 185-191.
- 10) Robison A et al. Physician Global Assessment (PGA) and Psoriasis Area and Severity Index (PASI): Why do both? A systematic analysis of randomized controlled

trials of biologic agents for moderate to severe plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2012 Mar;66(3):369-75.

11) Joseph Lipscomb, Carolyn C. Gotay, Claire Snyder. *Outcomes Assessment in Cancer: Measures, Methods and Applications.* Cambridge University Press, 2004.

12) Testa MA, Simonson DC. Assessment of quality-of-life outcomes. *N Engl J Med.* 1996 Mar 28;334(13):835-40.

13) Abeni D, Sampogna F. Why measure quality of life in dermatology ? *Giornale Italiano di dermatologia e veneorologia,* 2013.

14) Strategies for improving the quality of care in psoriasis with the use of treatment goals – a report on an implementation meeting U Mrowietz, K Kragballe, A Nast, K Reich. *Jeadv,* May 2011.

15) An Epidemiological Study on Trigger Factors and Quality of Life in Psoriatic Patients. Alert Xhaja, Entela Shkodrani, Silvan Frangaj, Loreta Kuneshka, and Ermira Vasili.

16) Kimball AB¹, Gieler U, Linder D, Sampogna F, Warren RB, Augustin M. Psoriasis: is the impairment to patient's life cumulative? *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2010 Sep;24(9):989-1004.

17) M Augustin, JM AlvaroGracia, M Bagot, O Hillmann, PCM van de Kerkhof, G Kobelt, M Maccarone, L Naldi, H Schellekens A framework for improving the quality of care for people with psoriasis *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2010 Sep;24(9):989-1004.

18) Finlay AY. Current severe psoriasis and the rule of tens. *Br J Dermatol.* 2005 May;152(5):861-7.

19) Ritchlin CT, Kavanaugh A, Gladman DD, Mease PJ, Helliwell P, Boehncke WH, de Vlam K, Fiorentino D, Fitzgerald O, Gottlieb AB, McHugh NJ, Nash P, Qureshi AA, Soriano ER, Taylor WJ; Group for Research and Assessment of Psoriasis and

- Psoriatic Arthritis (GRAPPA). Treatment recommendations for psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2009 Sep;68(9):1387-94.
- 20) Sandoval LF, Pierce A, Feldman SR. Systemic therapies for psoriasis: an evidence-based update. *Am J Clin Dermatol*. 2014 Jul;15(3):165-80.
- 21) A. Baldo, G. Monfrecola. UVB a banda stretta nel trattamento della psoriasi. *Psoriasis* 2007; 4(2):5-8
- 22) Weichenthal M, Schwartz T. Phototherapy: how does UV work? *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2005; 21:260-266
- 23) Feuchtenberger M, Kleinert S, Tony HP, Kneitz CPsoriatic arthritis: therapeutic principles. *Clin Dermatol*. 2008 Sep-Oct;26(5):460-3
- 24) Menter A et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriasis arthritis Section 1. Overview of psoriasis and Guidelines of care for the treatment with biologics *J Am Acad Dermatology* 2008;58:826-50.
- 25) Hsu L, Snodgrass BT, Armstrong AW. Antidrug antibodies in psoriasis: a systematic review. *Br J Dermatol*. 2014 Feb;170(2):261-73.
- 26) Dubois Declercq S, Pouliot. Promising new treatments for psoriasis. *Scientific World Journal*. 2013 Jul 1;2013:980419.
- 27) Cui L, Chen R, Subedi S, Yu Q, Gong Y, Chen Z, Shi Y Efficacy and safety of biologics targeting IL-17 and IL-23 in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Int Immunopharmacol*. 2018 Sep;62:46-58.
- 28) Carrascosa JM, Jacobs I, Petersel D, Strohal R. Biosimilar Drugs for Psoriasis: Principles, Present, and Near Future. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2018 Jun;8(2):173-194.
- 29) Gisondi P, Girolomoni G. Biologic therapies in psoriasis: A new therapeutic approach. *Autoimmunity Reviews* 6 (2007) 515–519.

- 30) Jeffrey M. Weinberg. An Overview of Infliximab, Etanercept, Efalizumab, and Alefacept as Biologic Therapy for Psoriasis. *CLINICAL THERAPEUTICS® / VOL. 25, NO. 10, 2003.*
- 31) Cheng J, Feldman SR. The cost of biologics for psoriasis is increasing. *Drugs Context.* 2014 Dec 17; 3: 2122-66.
- 32) Lapadula G, Marchesoni A, Armuzzi A, Blandizzi C, Caporali R, et al. Adalimumab in the treatment of immune-mediated diseases. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2014 Jan-Mar;27(1 Suppl):33-48.
- 33) Burmester GR, Panaccione R, Gordon KB, McIlraith MJ, Lacerda AP. Adalimumab: long-term safety in 23 458 patients from global clinical trials in rheumatoid arthritis, juvenile idiopathic arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, psoriasis and Crohn's disease. *Ann Rheum Dis.* 2013 Apr;72(4):517-24.
- 34) Virendra N Sehgal, Deepika Pandhi, and Ananta Khurana¹. Biologics in Dermatology: An Integrated Review. *Indian J Dermatol.* 2014 Sep-Oct; 59(5): 425–441
- 35) Cingoz O. Ustekinumab. *MAbs.* 2009 May-Jun; 1(3): 216–221.
- 36) van Cranenburgh OD, de Korte J, Sprangers MA, de Rie MA, Smets EM. Satisfaction with treatment among patients with psoriasis: a web-based survey study. *Br J Dermatol.* 2013 Aug;169(2):398-405.
- 37) Kossakowska MM, Cieścińska C, Jaszewska J, Placek WJ. Control of negative emotions and its implication for illness perception among psoriasis and vitiligo patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2010 Apr;24(4):429-33.
- 38) K. Callis Duffin, H. Yeung, J. Takeshita, G.G. Krueger, A.D. Robertson, A.B. Troxel, D.B. Shin, A.S. Van Voorhees and J.M. Gelfand. Patient satisfaction with treatments for moderate-to-severe plaque psoriasis in clinical practice. *British Journal of Dermatology* (2014) 170, pp672–680

- 39) Schaarshmidt ML et al. Treatment Satisfaction of Patients with Psoriasis. *Acta Derm Venereol.* Epub ahead of print.
- 40) van den Bemt BJJ, Den Broeder AA, Snijders GF, et al. Sustained effect after lowering high dose infliximab in patients with rheumatoid arthritis: a prospective dose titration study. *Ann Rheum Dis* 2008, **67**:1697–701.
- 41) Smolen JS, Nash P, Durez P, et al. Maintenance, reduction, or withdrawal of etanercept after treatment with etanercept and methotrexate in patients with moderate rheumatoid arthritis (PRESERVE): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2013 Mar 16;381(9870):918-29.
- 42) Fautrel B, Pham T, Tubach F, et al. Tapering TNF-blockers in established rheumatoid arthritis patients in DAS28 remission: results of a step-down strategy randomized controlled trial. *ACR* 2012, 64(s12):L7.
- 43) van Herwaarden N, den Broeder AA, Jacobs W, van der Maas A, Bijlsma JW, van Vollenhoven RF, van den Bemt BJ. Down-titration and discontinuation strategies of tumor necrosis factor-blocking agents for rheumatoid arthritis in patients with low disease activity. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Sep 29;9:CD010455.
- 44) Edwards CJ, Fautrel B, Schulze-Koops H, Huizinga TWJ, Kruger K. Dosing down with biologic therapies: a systematic review and clinicians' perspective. *Rheumatology (Oxford).* 2017 Nov 1;56(11):1847-1856.
- 45) Carrascosa JM, Garcia-Doval I, Pérez-Zafrilla B, et al. Use of off-label doses is frequent in biologic therapy for moderate to severe psoriasis: A cross-sectional study in clinical practice, *Journal of Dermatological Treatment*, 26:6, 502-506
- 46) Baniandrés O, Rodríguez-Soria VJ, Romero-Jiménez RM, Suárez R. Dose Modification in Biologic Therapy for Moderate to Severe Psoriasis: A Descriptive

Analysis in a Clinical Practice Setting. *Actas Dermosifiliogr.* 2015 Sep;106(7):569-77.

47) Piaserico S, Gisondi P, De Simone C, Marinello E, Conti A, Amerio P, Peserico A. Down-titration of Adalimumab and Etanercept in Psoriatic Patients: A Multicentre Observational Study. *Acta Derm Venereol.* 2016 Feb;96(2):251-2.

48) Hansel K, Bianchi L, Lanza F, Bini V, Stingeni L. Adalimumab Dose Tapering in Psoriasis: Predictive Factors for Maintenance of Complete Clearance. *Acta Derm Venereol.* 2017 Mar 10;97(3):346-350.

49) Sherling DH¹, Perumareddi P¹, Hennekens CH. Metabolic Syndrome. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2017 Jul;22(4):365-367.

50) Pirowska M, Obtułowicz A, Lipko-Godlewska S, Goździalska A, Podolec K, Wojas-Pelc A. The level of proinflammatory cytokines: interleukins 12, 23, 17 and tumor necrosis factor α in patients with metabolic syndrome accompanying severe psoriasis and psoriatic arthritis. *Postepy Dermatol Alergol.* 2018 Aug;35(4):360-366.

51) <http://www.quotidianosanita.it/allegati/allegato736370.pdf>

52) <http://www.istat.it/it/archivio/71090>.

53) Oliveira Mde F, Rocha Bde O, Duarte GV. Psoriasis: classical and emerging comorbidities. *An Bras Dermatol.* 2015 Jan-Feb; 90(1): 9–20.

54) Mok CC¹, Chan KY, Lee KL, Tam LS, Lee KW. Factors associated with withdrawal of the anti-TNF α biologics in the treatment of rheumatic diseases: data from the Hong Kong Biologics Registry. *nt J Rheum Dis.* 2014 Dec;17 Suppl 3:1-8.

55) Murphy CL, Awan S, Sullivan MO, Chavrimootoo S, Bannon C, Martin L, Duffy I, Murphy E, Barry M. Major cost savings associated with biologic dose reduction in patients with inflammatory arthritis *Ir Med J.* 2015 Jan;108(1):19-21

- 56) De Simone C, Amerio P, Amoruso G, et al. Immunogenicity of anti-TNF α therapy in psoriasis: a clinical issue? *Expert Opin Biol Ther.* 2013;**13**:1673-82
- 57) Brezinski EA, Armstrong AW. Off-label biologic regimens in psoriasis: a systematic review of efficacy and safety of dose escalation, reduction, and interrupted biologic therapy. *PLoS One.* 2012;7(4):e33486.
- 58) Wu JJ, Poon KY, Channual JC, et al. Association between tumor necrosis factor inhibitor therapy and myocardial infarction risk in patients with psoriasis. *Arch Dermatol* 2012;**148**:1244-50.