

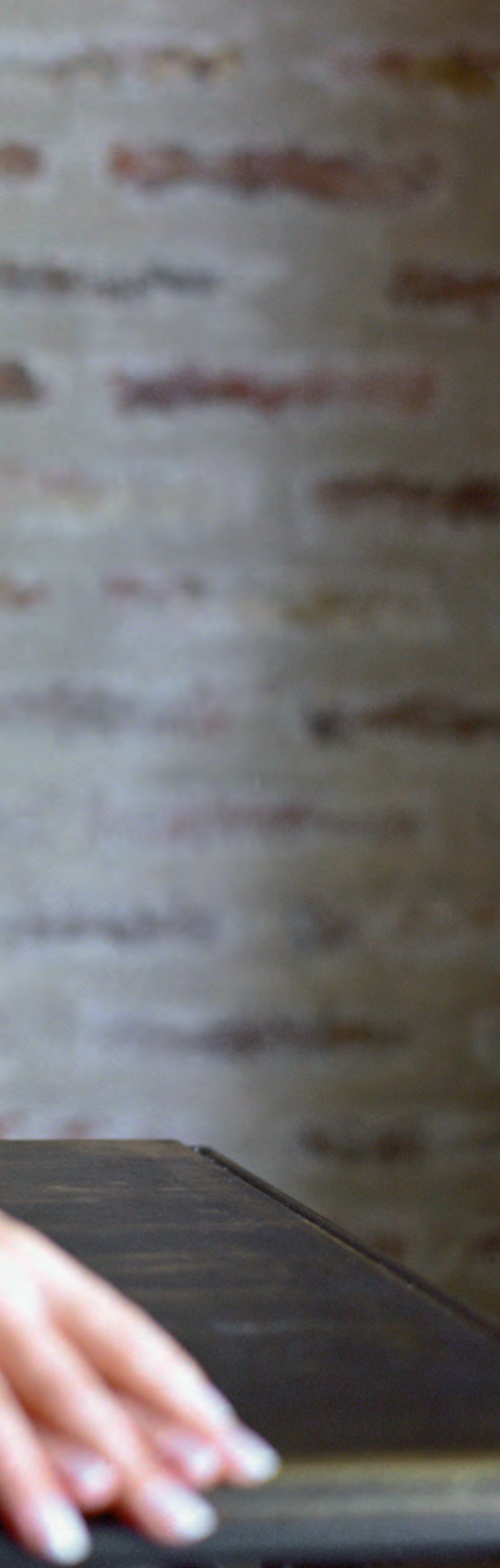
Farmaci biologici per la psoriasi



DI **ARIANNA CAROLINA ROSA**,
RICERCATORE IN FARMACOLOGIA
DELL'UNIVERSITÀ DI TORINO

ROBERTO FANTOZZI,
PROFESSORE ORDINARIO DI FARMACOLOGIA
DELL'UNIVERSITÀ DI TORINO;
SOCIETÀ ITALIANA DI FARMACOLOGIA

Da quando hanno fatto capolino, i biologici stanno rimpiazzando le vecchie terapie con i farmaci sistemici tradizionali. Promettenti i risultati, confermati dal progetto Psocare, ma ancora poco chiari i rischi a lungo termine



Dal rapporto Psocare 2008, un programma di monitoraggio intensivo dei farmaci per la psoriasi condotto dall'Aifa in collaborazione con le società scientifiche dermatologiche Sidemast e Adoi, con le associazioni dei pazienti (Adipso) e coordinato dal gruppo

italiano di studi epidemiologici in dermatologia (Gised), è emerso che i più consistenti incrementi nell'uso di farmaci hanno riguardato la ciclosporina e, soprattutto, il farmaco biologico etanercept, approvato dall'Emea nel 2000 per il trattamento dell'artrite reumatoide.

L'indicazione d'uso nell'artrite psoriasica risale al 2006 e nel 2008 le indicazioni sono state estese anche alla psoriasi pediatrica a placche (vedi *tabella 1*). Un altro farmaco biologico, adalimumab, è stato inserito nel programma solo nel giugno 2008 (determinazione Aifa in GU 18-6-2008 n. 141), per cui i dati disponibili sono a oggi limitati.

A fronte dell'aumento delle prescrizioni di etanercept, quelle di metotrexato e di Puva (psoraleni in associazione a fototerapia con Uva) sono risultate inferiori all'atteso.

Questo sta a indicare come l'avvento dell'ingegneria genetica si sia tradotto in un diverso *pattern* di prescrizioni basato sul miglior controllo delle lesioni e sulla diminuzione delle recidive che si ottengono con i farmaci biologici (alefacept, adalimumab, etanercept, infliximab e ustekinumab) rispetto alle terapie sistemiche tradizionali, quali metotrexato, ciclosporina, leflunomide e glucocorticoidi. I farmaci biologici garantiscono una possibilità di cura anche a quei pazienti che per patologie concomitanti, quali ipertensione, insufficienza epatica e insufficienza renale, non possono essere trattati con i farmaci sistemici tradizionali. Inoltre, rappresentano una strategia farmacologica non più genericamente immunosoppressiva e antinfiammatoria, ma mirata contro gli specifici meccanismi patogenetici della malattia.

La loro somministrazione avviene, in genere, per via sottocutanea a intervalli che possono arrivare anche a quindici giorni (vedi *tabella 1*), il che rende meno gravoso al paziente il peso della terapia, in confronto, per esempio, al trattamento fototerapico plurisettimanale.

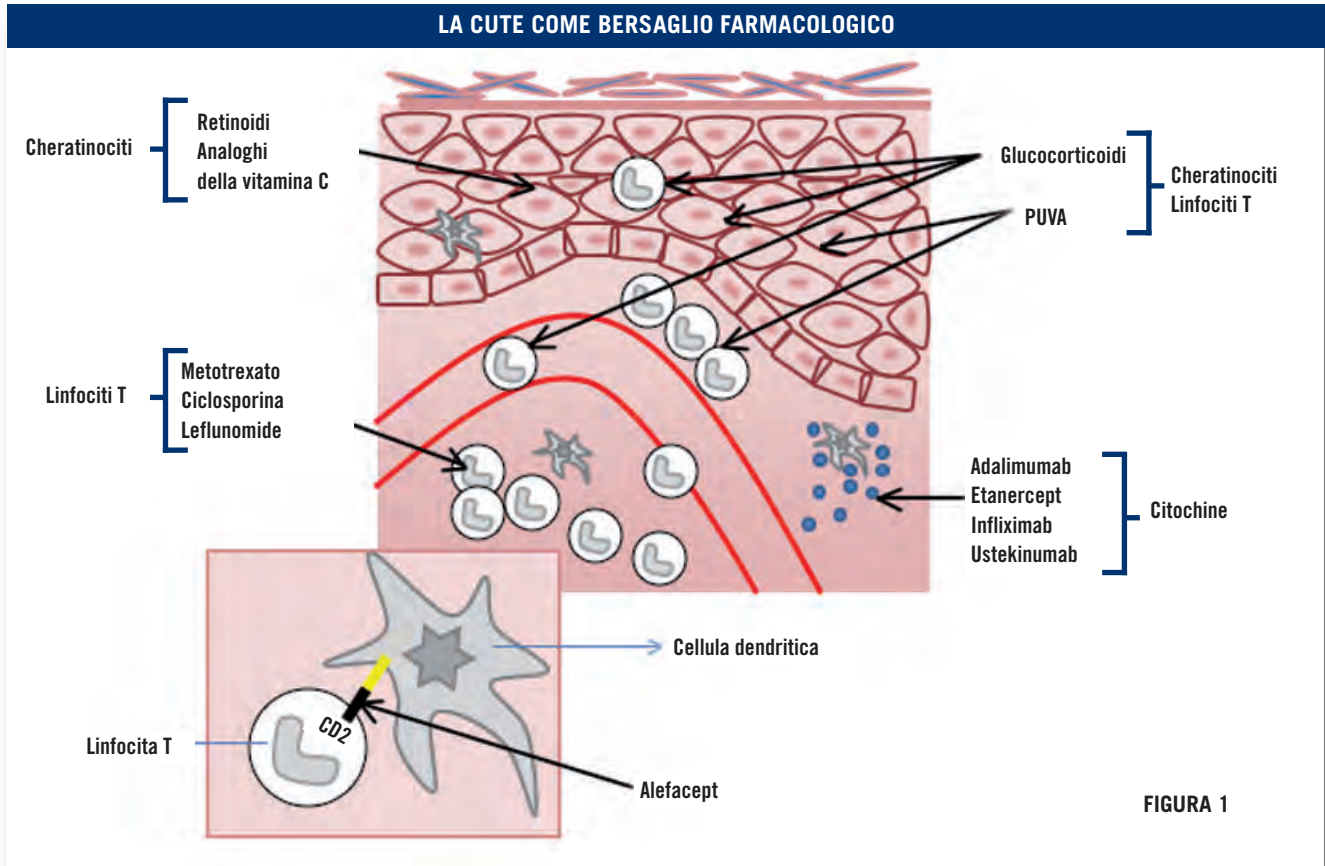
BERSAGLI DIVERSI

La psoriasi, una delle più comuni malattie dermatologiche, è un'affezione cutanea infiammatoria cronica caratterizzata da placche e papule rotondeggianti nettamente delimitate e ricoperte di squame argentate micacee incostantemente pruriginose.

Le squame sono il risultato di un'epidermide iperproliferativa con maturazione prematura dei cheratinociti e incompleta cornificazione, con ritenzione dei nuclei nel corneo striato (paracheratosi). Ne risulta un'epidermide ispessita (acantosi). Farmacologicamente questo aspetto può essere corretto con medicinali che agiscono sui cheratinociti con un'azione antiproliferativa, quali gli analoghi della vitamina D (per via topica), i retinoidi (tutti, a eccezione dell'acitretina, per via topica), i glucocorticoidi (i cheratinociti presentano i recettori per i glucocorticoidi) e i Puva (vedi *figura 1*). Entrambi esercitano i loro effetti non solo sui cheratinociti, ma anche sui linfociti T che, insieme alle cellule dendritiche (cellule presentanti l'antigene), ai macrofagi e ai neutrofilii costituiscono un infiltrato infiammatorio nel derma e nell'epidermide. Il *cross talk* tra le cellule epiteliali e quelle immunitarie permette lo stabilirsi e il mantenimento delle condizioni infiammatorie (Nestle et al., 2009).

Risulta, quindi, benefico l'effetto antinfiammatorio e immunosoppressore dei glucocorticoidi somministrati per via topica o sistemica. Le cellule immunitarie, in particolare i linfociti T, sono bersaglio di metotrexato, ciclosporina e leflunomide, tutti farmaci immunosoppressori sistemici. La cascata di eventi che porta all'attivazione delle cellule dendritiche e alla formazione di linfociti T effettori che infiltrano il tessuto cutaneo è, invece, il bersaglio dei farmaci biologici. Questi inibiscono la risposta immunitaria interferendo con eventi regolatori, quali la secrezione di citochine (adalimumab, etanercept, infliximab, ustekinumab) o prevenendo l'interazione linfocita T-cellula dendritica (l'alefacept, il primo sviluppato appositamente per la psoriasi, vedi *figura 1*).





ARTROPAZIA CORRELATA

Il 5-8 per cento dei soggetti affetti da psoriasi volgare, di cui esistono diverse tipologie caratterizzate da specifica morfologia e distribuzione delle placche, sviluppa artropatia psoriasica, che esita in un precoce danno articolare e conseguente disabilità. Sono possibili manifestazioni extrarticolari, quali uveiti e aortiti.

L'aumento della vascolarizzazione sinoviale e la massiva infiltrazione leucocitaria (Slodobin et al., 2009) giustificano l'uso di farmaci immunomodulanti, compresi i farmaci biologici. Solo l'alefacept e l'ustekinumab hanno un'indicazione terapeutica limitata alla psoriasi a placche, sottotipo della psoriasi volgare (vedi *tabella 1*). Poiché la gravità della psoriasi si stratifica in termini di *Psoriasis area severity index* (Pasi, con valori che vanno da 0 = assenza della malattia a 72 = massimo grado di malattia), l'efficacia del tratta-

mento è definita o come una riduzione del 75 per cento di Pasi rispetto ai valori basali o come riduzione ≥ 50 per cento di Pasi in associazione a un miglioramento di cinque punti del *Dermatology life quality index* (DLqi, punteggio da 0 a 30; Smith et al., 2009). L'importanza del DLqi nel pesare il risultato farmacologico sottolinea come la psoriasi condizioni in maniera significativa la qualità di vita del paziente, che è sottoposto a uno stress psicologico importante. Alla luce di questi indici viene stratificata la terapia: Pasi <10, psoriasi di severità lieve o moderata, implica la sola terapia topica; Pasi >10, psoriasi moderata, comporta non solo una terapia topica ma prevede anche l'uso di quella sistemica; Pasi compreso tra 10 e 20, psoriasi moderata-grave, richiede una terapia sistemica. L'uso dei farmaci biologici è limitato, dalle linee guida europee, al trattamento in se-

conda linea della psoriasi moderata-grave non responsiva ai farmaci sistemici convenzionali (ciclosporina, metotrexato, acitrenina, leflunotide, glucocorticoidi sistemici), o in presenza di intolleranze verso i farmaci convenzionali o quando la terapia convenzionale non può trovare applicazione a causa di un aumentato rischio di sviluppare tossicità (Schmitt et al., 2008). Anche se uno dei primi studi che ha valutato l'efficacia comparativa di adalimumab vs metotrexato ha dimostrato una maggiore efficacia per il farmaco biologico (Saurat et al., 2008), rimane da valutare il profilo costo-efficacia dei farmaci biologici in confronto a quelli convenzionali e saranno quindi necessari ulteriori studi testa a testa.

TERAPIE A CONFRONTO

Dal rapporto Psocare 2008 è risultato che le maggiori riduzioni di Pasi si misu-



FARMACI BIOLOGICI NEL TRATTAMENTO DELLA PSORIASI: CONFRONTO

	Struttura	Bersaglio	Indicazione terapeutica	Via/frequenza di somministrazione	Biodisponibilità (%)	Tmax (h)	Emivita (gg)
Farmaci attivi sui linfociti T o sulle cellule presentanti l'antigene (cellule dendritiche)							
Alefacept*	Proteina di fusione	CD2	Psoriasi a placche	ev/settimana im/settimana	100 63	- 86	11.5
Farmaci anti-citochine							
Adalimumab	Anticorpo monoclonale umano	Tnf-alfa	Artrite psoriasica	sc/bisettimanale	64	100	14
			Psoriasi	sc/dose carico + bisettimanale			
Etanercept	Proteina di fusione	Tnf-alfa	Artrite psoriasica; psoriasi a placche	sc/settimana	76	48	3
			Psoriasi pediatrica a placche	sc/settimana (24 settimane)			
Infliximab	Anticorpo monoclonale chimerico	Tnf-alfa	Artrite psoriasica; Psoriasi	ev/dose carico + bimensile	100	-	9
Ustekinumab	Anticorpo monoclonale umano	IL-12/23p40	Psoriasi a placche	sc/mensile + trimestrale	57	204	15-32

*approvato solo da Fda

TABELLA 1

rano per i pazienti trattati con farmaci biologici, quali etanercept e infliximab. Sebbene, in accordo alle linee guida, la maggior parte di pazienti a cui è stato prescritto un biologico ha una storia di progressi insuccessi terapeutici, a circa il dieci per cento dei pazienti è prescritto un farmaco biologico in assenza di precedenti trattamenti con farmaci sistemici. Confrontando le terapie biologiche tra loro (vedi *tabella 1*) si evidenzia come queste possano venire classificate sulla base del meccanismo d'azione in due grandi classi: i farmaci che hanno come bersaglio le cellule T (alefacept, il cui bersaglio molecolare è il recettore CD2 presente sulla superficie della cellula T) e quelli che agiscono sulle citochine (vedi *figura 1*). In quest'ultimo caso possiamo distinguere due approcci diversi: la terapia anti Tnf-alfa, che si realizza con gli anticorpi monoclonali adalimumab e infliximab o con proteina di fusione etanercept e la terapia mirata alle citochine derivanti dalle cellule dendritiche, che trova come unico esponente ustekinumab, anticorpo monoclonale umano che lega selettivamente la subunità p40 delle interleuchine IL12 e 13, prevenendone così il legame con il loro recettore espresso sulla superficie dei linfociti T (Elliott et al., 2009).

A fronte dei diversi profili farmacodinamici e farmacocinetici di questi farmaci non è oggi possibile definirne l'efficacia comparativa; infatti, sebbene adalimumab sembri dimostrare una superiorità di efficacia, mancano studi testa a testa tra biologici che ne permettano una comparazione clinica reale.

La principale problematica, ancora irrisolta, è la loro sicurezza d'uso a lungo termine. Infatti, bisogna ricordare che la psoriasi è una malattia cronica e come tale richiede un trattamento protratto. Nonostante il profilo di sicurezza favore-

vole, tutti hanno come controindicazioni la presenza di infezioni in atto ed è un argomento di forte attualità e discussione il loro ruolo nell'insorgenza di neoplasie. Al fine di implementare le conoscenze sul profilo di sicurezza, soprattutto a lungo termine, dei farmaci per la psoriasi, non solo biologici, si riconferma il ruolo del progetto Psocare quale strumento di monitoraggio intensivo attuato dall'Aifa per una più stretta sorveglianza *post marketing*.

Bibliografia

- Nestle et al., *NEJM* 2009 361 496-509.
 Slodobin et al., *IMAJ* 2009 11 430-34.
 Smith et al., *BDJ* 2009 161 987-1019.
 Schmitt et al., *BDJ* 2008 159 513-26.
 Saurat et al., *Br J Dermatol* 2008 158 558-66.
 Elliott et al., *Cyt Ther* 2009 1182 97-110.