

# DERMATOLOGIA

## SIDeMaST

98° Congresso Nazionale 2024

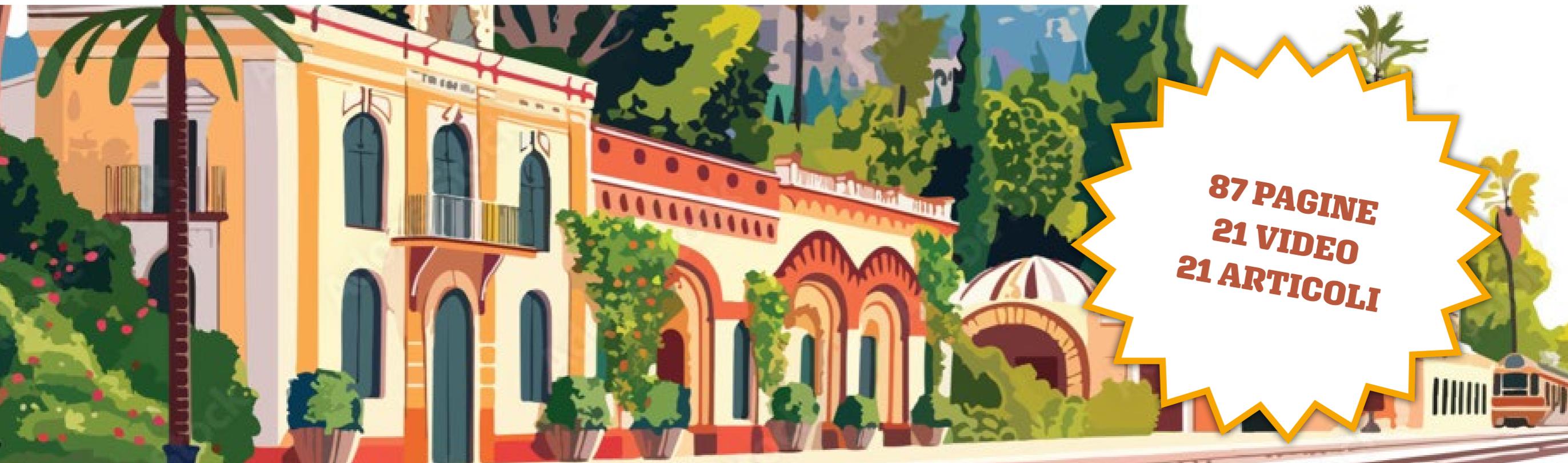
Giardini Naxos, 28-31 maggio 2024

[WWW.PHARMASTAR.IT](http://WWW.PHARMASTAR.IT)

PDF INTERATTIVO



**87 PAGINE**  
**21 VIDEO**  
**21 ARTICOLI**



# Introduzione

Il 98° Congresso Nazionale della **SIDeMaST** (Società Italiana di Dermatologia e Malattie Sessualmente Trasmesse) quest'anno è stato organizzato a Giardini di Naxos (Me) dal 28 al 31 maggio. L'appello lanciato dai due presidenti del congresso, il Prof. Giuseppe Micali e il prof. Luca Stingeni e dai tutti i dermatologi della società scientifica è chiaro: "Bisogna sensibilizzare le persone a proteggere e curare la propria pelle".

Durante questa edizione del congresso gli esperti hanno chiaramente evidenziato i danni alla pelle che possono generare dall'inquinamento, dai cambiamenti climatici, dalle radiazioni solari e dalla scarsa cura in generale della nostra pelle.

Novità importanti presentate riguardano sia la psoriasi che la dermatite atopica, con dati a lungo termine su molecole con meccanismi d'azione diversi che hanno decisamente migliorato, e miglioreranno nel prossimo futuro, la gestione e la qualità di vita dei pazienti. Avere a disposizione nuove armi terapeutiche che agiscono in maniera differente è fondamentale sia per il clinico, che ha la possibilità di fare una terapia molto più mirata, che per il paziente.

Naturalmente tutte le malattie della pelle sono state al centro dei lavori del congresso, spiega il Presidente del Congresso **Luca Stingeni**, Professore Ordinario di Dermatologia e Responsabile della U.O.C. di Dermatologia dell'Università di Perugia: "Abbiamo dedicato grande attenzione alle molteplici patologie infiammatorie croniche della cute, a quelle oncologiche, alla dermatologia allergologica, pediatrica, chirurgica e infettivologica, alle malattie sessualmente trasmissibili, alle patologie degli annessi e delle mucose, alla fotodermatologia

e alla dermatologia estetica. Per ciascuno di questi settori è stato dato ampio risalto alle innovazioni nella diagnosi e nel management terapeutico".

Sono stati illustrati e discussi i dati di incidenza del melanoma - in Italia il terzo tumore più frequente sia negli uomini che nelle donne al di sotto dei 50 anni, con un'incidenza doppia - 30 casi ogni 100mila abitanti - rispetto ai dati ufficiali che parlano di 15 casi ogni 100mila abitanti.

Ma in primo piano c'è anche la ricerca, con le innovazioni in ambito infiammatorio e oncologico, aggiunge il Presidente del Congresso Professor **Giuseppe Micali**, Ordinario di Dermatologia e Responsabile U.O.C Clinica Dermatologica Università di Catania: "Nel corso del congresso è stato posto l'accento sulle



professori Giuseppe Argenziano, Giuseppe Micali, Luca Stingeni

Malattie della pelle: innovazione e prevenzione le parole chiave del 98° congresso della SIDeMaST

 **GUARDA IL VIDEO**

recenti acquisizioni nella diagnostica - soprattutto non invasiva - e in ambito terapeutico.

Inoltre, si è parlato anche delle novità relative a due patologie particolarmente impattanti sulla qualità della vita dei pazienti, vale a dire vitiligine e alopecia areata. Sono due aree terapeutiche per le quali non è mai esistito un farmaco specifico perché fino allo scorso anno si parlava solo di dati registrativi. Il 2024 invece sarà un anno di svolta per quel che riguarda la disponibilità di terapie per entrambe le patologie”.

Dati molto importanti sono stati presentati anche riguardo al trattamento della psoriasi pustolosa generalizzata, una malattia infiammatoria della pelle, molto dolorosa ma che oggi grazie a un nuovo farmaco può essere gestita sia in fase acuta ma anche nella riduzione delle riacutizzazioni.

In questo PDF multimediale troverete tanti approfondimenti su questi ed altri argomenti chiave discussi durante il congresso, riportati sotto forma di articoli, videointerviste, approfondimenti e immagini esplicative.

Vi auguriamo una buona lettura e una buona visione.

98° CONGRESSO  
NAZIONALE  
SIDeMaST

DELTA HOTELS  
MARRIOTT GIARDINI NAXOS  
28-31 MAGGIO 2024



# VITILIGINE

Vitiligine, efficacia della prima terapia mirata per una malattia con alti costi sociali a carico del paziente



# Vitiligine, efficacia della prima terapia mirata per una malattia con alti costi sociali a carico del paziente

È una importante novità perché si tratta del primo farmaco specifico nel trattamento della vitiligine. Parliamo di ruxolitinib crema, da poco approvata e disponibile anche in Italia e che va incontro a tanti bisogni insoddisfatti dei pazienti che hanno una qualità di vita ridotta sia dal punto di vista sociale, che lavorativo.

La vitiligine è il più comune disordine acquisito della pigmentazione e si presenta con delle macchie acromiche a limiti netti. La sua patogenesi autoimmune fa sì che non debba essere considerata esclusivamente un problema cosmetico e nemmeno solo un problema di pelle, in quanto ha una associazione con numerose patologie e determina un impatto elevato sulla qualità della vita dei pazienti.

«È facile immaginare quanto la malattia possa influire nello sviluppo psicofisico e sociale di una persona, considerando che in oltre la metà dei casi la vitiligine compare in giovane età, sotto i 20-25 anni» ha osservato **Emiliano Antiga**, Professore, Dipartimento di Scienze della Salute, Sezione di Dermatologia, Università di Firenze.

Dal punto di vista classificativo ne esistono due grandi varianti, ovvero la forma non segmentale che è la più comune e la forma segmentale, che hanno un andamento differente. La

forma non segmentale tende piano piano a estendersi, ha un andamento bizzarro non del tutto definito ma è anche quella che risponde meglio alle terapie. La vitiligine segmentale compare generalmente tutta insieme ma resta limitata a determinati distretti corporei.

La prevalenza della malattia varia dallo 0,5 al 2% a seconda delle popolazioni e clinicamente si diagnostica con relativa facilità.



prof. Emiliano Antiga

Vitiligine, patologia complessa e collegata a diverse comorbidità

 **GUARDA IL VIDEO**

## Comorbidità della vitiligine

Ci sono molte possibili comorbidità della vitiligine, con incidenza variabile, con i problemi psicosomatici al primo posto (13% circa). I pazienti soffrono più spesso di ansia di depressione, hanno problemi di inserimento sociale e difficoltà in ambito lavorativo, con una ricaduta anche in termini di costi per la società.

«Questo vale soprattutto per i bambini, che hanno ancora una ridotta consapevolezza di sé e che sono più soggetti a bullismo da parte dei compagni, e dei loro familiari» ha aggiunto. «I genitori dei bambini con vitiligine hanno più spesso ansia e depressione e questo suggerisce come gli interventi di educazione potrebbero migliorare questo aspetto decisamente importante».

Seguono le malattie organiche immunomediate e in primis le tiroiditi autoimmuni (10% circa), tanto che nelle linee guida più recenti si suggerisce lo screening degli anticorpi e della funzionalità tiroidea da ripetere annualmente. Altre manifestazioni possibili riguardano occhi e orecchie, dato che i melanociti sono presenti anche in questi distretti, e vale la pena di indagare eventuali alterazioni oftalmologiche e audiologiche, che non sono frequenti ma possibili.

Riguardo ai tumori cutanei i pazienti con vitiligine sembrano avere una minore incidenza di tumori cutanei e di neoplasie viscerali rispetto alla media della popolazione generale.

## Patogenesi multifattoriale

La vitiligine è una malattia a patogenesi multifattoriale in cui fattori genetici predisponenti, combinati con fattori ambientali scatenanti (come stress, traumi o stress ossidativo) e associati in alcuni casi anche a difetti a carico dei melanociti e dei cheratinociti, inducono una risposta autoimmunitaria sia di tipo anticorpo-mediata che cellulo-mediata citotossica.

Più in dettaglio, nelle fasi iniziali i fattori predisponenti innescano un'attivazione dell'immunità innata, la quale a sua volta media lo scatenamento di una risposta autoimmune che è fondamentale anche per la progressione della malattia. Questa fase è mediata soprattutto dall'interferone gamma.

## Epidemiologia della vitiligine

«Nel mondo soffrono di vitiligine dai 65 ai 95 milioni di persone, tante quante uno stato grande come la Germania. In Italia si può stimare una prevalenza dello 0,55% che corrisponde a 330mila pazienti di cui l'85%, circa 280mila, ha la forma non segmentale, un dato probabilmente sottostimato per via di un alto tasso di sottodiagnosi» ha spiegato **Adriano Pagani**, Partner & Managing Director di Kearney.

Per l'analisi presentata al congresso, di questi 280mila pazienti sono stati considerati soltanto quelli che ricercano una soluzione terapeutica, escludendo la quota dei non diagnosticati (intorno al 40%) e i pazienti che non si preoccupano della malattia e che normalmente sono persone sopra i 65 anni di età (poco meno del 5%), per un totale di 150mila pazienti, il 36% dei quali ha una patologia moderata-grave.

## Un elevato costo sociale prevalentemente a carico del paziente

La vitiligine ha un forte impatto sulla vita personale poiché l'alterazione dell'aspetto può causare una scarsa accettazione di sé e portare a un grave disagio psicologico che influisce sulle azioni quotidiane e, in molti casi, sulla produttività, intaccata anche dal tempo speso per sperimentare approcci terapeutici a oggi non specifici.

Per stimare i costi della malattia sono stati considerati cinque fattori principali:

- Il trattamento della malattia in termini di prodotti a uso to-



pico, fototerapia, depigmentazione e chirurgia, oltre al costo delle visite specialistiche

- Le comorbilità autoimmuni, come ipotiroidismo, artrite reumatoide, malattie infiammatorie intestinali
- Le condizioni di salute mentale come ansia e depressione, includendo anche i costi relativi ai caregiver dei giovani pazienti
- I prodotti non farmacologici, soprattutto la cosmesi per il camouflage
- I costi sociali indiretti, relativi al tempo dedicato al trattamento della vitiligine o delle comorbilità di salute mentale e all'impatto in termini di disoccupazione.

Su queste basi l'analisi ha stimato un costo annuo di circa mezzo miliardo di euro, un terzo del quale legato alle condizioni di salute mentale, seguite dalle comorbilità autoimmuni e dai costi sociali indiretti legati al lavoro e ai prodotti non farmaceutici.

Oltre la metà del costo della vitiligine è attualmente pagato dal paziente o da chi lo assiste, un quarto è un costo sociale legato alla produttività persa e solo il 18% è sostenuto dal Sistema Sanitario Nazionale, con una importante inequità nella distribuzione dei costi per le parti interessate.

L'analisi del punto di vista del paziente, effettuata tramite sondaggi, ha mostrato che al 65% degli intervistati è stato riferito che la vitiligine non è trattabile, che un paziente su due ha interrotto il trattamento e che il numero medio di trattamenti provati dai pazienti è pari a 6. Tra gli aspetti positivi va sottolineato che il 60% dei pazienti celebra anche piccoli miglioramenti, il 64% spera in nuovi trattamenti per la vitiligine e il 42% considera la riduzione o l'arresto della diffusione dei sintomi come l'obiettivo principale del trattamento.

## Assenza di terapie specifiche per la repigmentazione cutanea

Le linee guida prodotte da una task force mondiale sulla malattia hanno sottolineato l'importanza della precocità del trattamento al fine di ottenere la migliore risposta clinica, così come gli obiettivi principali della terapia, ovvero arrestare la perdita dei melanociti, favorire la repigmentazione inducendo la differenziazione e la proliferazione dei melanociti, e prevenire le recidive.

In mancanza di terapie specifiche per il trattamento della vitiligine al momento della stesura delle linee guida, per la gestione delle forme attive è stato posto l'accento sull'utilità della terapia OMP (Oral Mini-Pulse therapy) per arrestare la progressione della malattia. Anche metotrexato, ciclosporina e minociclina si sono dimostrati efficaci, anche se non indicati per la gestione della vitiligine. Tuttavia la fototerapia UVB narrow band (Nb-UVB) sembra più efficace per arrestare la progressione e ha il vantaggio di promuovere una repigmentazione più efficiente delle lesioni, con un crescente interesse nella combinazione con la OMP nelle forme molto attive.

«Per la repigmentazione le evidenze che provengono da metanalisi supportano la combinazione dell'esposizione solare o della fototerapia Nb-UVB con gli inibitori topici della calcineurina (uso off label) o con cortisonici topici ad alta potenza (es. clobetasolo), tuttavia i risultati non sono molto soddisfacenti e permangono elevati bisogni insoddisfatti» ha spiegato **Angelo Valerio Marzano**, Direttore della Struttura Complessa di Dermatologia, Fondazione IRCCS Cà Granda Ospedale Maggiore Policlinico di Milano, Professore Ordinario e Direttore della Scuola di Specializzazione in Dermatologia e Venereologia, Università degli Studi di Milano.



Oltre il 40% delle lesioni va incontro a una nuova depigmentazione nell'anno successivo al trattamento e per la prevenzione delle recidive si utilizzano molto il tacrolimus nelle forme localizzate della malattia e la fototerapia nelle forme diffuse.

## Approvata di recente la prima target therapy per la vitiligine

Alle opzioni terapeutiche definite dalle linee guida di recente si sono aggiunti i JAK inibitori, che possono avere un ruolo importante nella gestione delle forme attive. Dal 25 maggio scorso in Italia è rimborsata la crema a base di ruxolitinib all'1,5%, un inibitore JAK/JAK2 che agisce sulla segnalazione JAK/STAT, un percorso cruciale nella patogenesi della vitiligine.

Gli studi registrativi di fase III TRUE-V1 e TRUE-V2, randomizzati, in doppio cieco e con disegno identico, avevano come endpoint primario una riduzione di almeno il 75% rispetto al basale nel Facial Vitiligo Area Scoring Index (F-VASI 75).

Dopo 24 settimane la crema di ruxolitinib ha consentito il raggiungimento di tale risposta nel 30% circa dei pazienti, percentuale salita a circa il 50% al termine di un anno di trattamento. Un obiettivo più ambizioso, la risposta F-VASI 90, è stato raggiunto da circa il 30% dei partecipanti in trattamento attivo per 52 settimane. (Figura 1)

L'endpoint secondario di una risposta T-VASI 50 (Total VASI) è stato raggiunto da poco più del 20% dei pazienti con una differenza significativa vs placebo alla 24a settimana, una percentuale di pazienti che è cresciuta al 50% dopo un anno di trattamento.



prof. Angelo Valerio Marzano

Ruxolitinib nella vitiligine: primo farmaco specifico. Come funziona e cosa consente di ottenere

[GUARDA IL VIDEO](#)

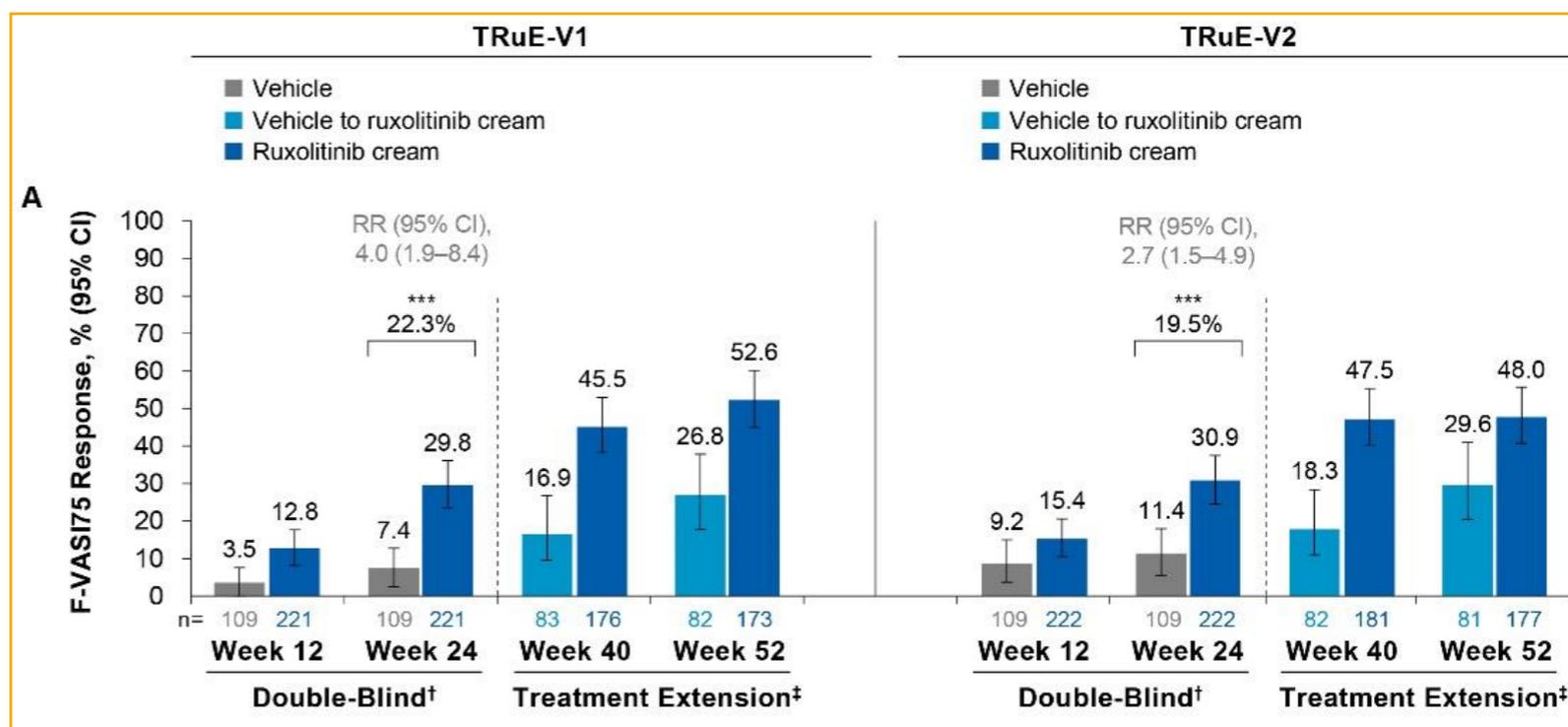


Figura 1 – Risposta F-VASI 75 nei trial TRUE-V1 e TRUE-V2 Rosmarin D et al 2022. Supp. App).

In termini di sicurezza l'assorbimento del principio attivo è tale da non dare effetti collaterali sistemici. In una percentuale ridotta di pazienti si è verificata acne, più spesso follicolite, nella sede di applicazione della crema.

## Ruxolitinib crema mantiene l'efficacia nel lungo termine

Nello studio a lungo termine TRUE-V LTE, il 69% dei pazienti che hanno continuato il trattamento fino alla settimana 104 ha mantenuto la risposta F-VASI 75, così come il 39% circa di quelli che hanno invece interrotto la terapia dopo la settimana 52, con la metà delle recidive che si sono verificate dopo 4 mesi dalla sospensione del trattamento.

La risposta F-VASI 90 è persistita nel 62% dei soggetti in trattamento continuativo per 2 anni e in circa il 21% di quanti hanno interrotto l'applicazione di ruxolitinib. Dopo la sospensione del trattamento il tempo medio di mantenimento della risposta era di 6,5 mesi.

Nei pazienti che hanno interrotto ruxolitinib e poi l'hanno ripreso dopo una recidiva, il 75% ha riguadagnato la risposta

F-VASI 75 in un tempo mediano di 12 settimane e il 70% circa ha ottenuto nuovamente la risposta F-VASI 90 in un tempo mediano di 15 settimane.

Tra i partecipanti che non avevano ottenuto una repigmentazione soddisfacente (< F-VASI 90) dopo 52 settimane, il 34% ha raggiunto questo obiettivo proseguendo il trattamento fino alla settimana 104. Lo stesso per il 28% di soggetti nel gruppo placebo che sono passati a ruxolitinib a partire dalla 52a settimana.

«Il significato di quest'ultimo risultato è che bisogna istruire i pazienti a non mollare e ad andare avanti con la terapia, perché la repigmentazione può richiedere anche molto tempo» ha concluso Marzano.

### Referenze

Antiga E. Vitiligine: non solo questione di pelle.

Pagani A. La vitiligine in numeri.

Marzano AV. Allineare obiettivi clinici e aspettative dei pazienti: una sfida possibile?

Rosmarin D et al. Two Phase 3, Randomized, Controlled Trials of Ruxolitinib Cream for Vitiligo. N Engl J Med. 2022 Oct 20;387(16):1445-1455. Supplementary Appendix.



# PSORIASI

Psoriasi moderata-grave, deucravacitinib efficace terapia orale once a day con nuovo meccanismo d'azione

Psoriasi, con secukinumab si può giocare d'anticipo sulla transizione ad artrite psoriasica

Nella psoriasi il dosaggio flessibile di tildrakizumab consente una gestione migliore delle diverse tipologie di pazienti

Psoriasi, non solo malattia della pelle. Attenzione alle comorbidità

Psoriasi e dermatite atopica, due malattie molto diverse con alcune similitudini



# Psoriasi moderata-grave, deucravacitinib efficace terapia orale once a day con nuovo meccanismo d'azione

Anche se il trattamento della psoriasi è oramai ben supportato da un'ampia quantità di terapie, costituite da farmaci tradizionali e biologici, permane la necessità poter disporre di farmaci nuovi o con nuovi meccanismi d'azione in considerazione del fatto che persino la maggior parte dei pazienti affetti da psoriasi di grado severo è ancora non trattata o sotto-trattata.

Uno studio cross sectional e multicentrico condotto in Germania ha rilevato che circa il 77% di tutti i pazienti e il 55% di quelli con un punteggio PASI elevato ( $\geq 20$ ) non sono mai stati trattati con un farmaco sistemico, confermando la necessità di raggiungere più pazienti.

I dati derivanti dalla survey UPLIFT (Understanding Psoriatic Disease Leveraging Insights for Treatment) condotta nel 2020 in Nordamerica, Europa e Giappone, evidenziano l'insoddisfazione per la terapia, mostrando che la percentuale di pazienti soddisfatti del trattamento in corso o di quello precedente non supera il 73% con nessun tipo di terapia. Per esempio, anche per le terapie iniettabili che finora hanno dato i risultati migliori, permane oltre il 40% di pazienti insoddisfatti. Inoltre più della metà dei pazienti (57%) riferisce di avere interrotto il trattamento sia con i farmaci orali che con quelli iniettabili, e l'84% conferma la necessità di nuove terapie per superare i problemi associati ai trattamenti esistenti.

La patologia ha un forte impatto sul benessere emotivo e spesso compromette le relazioni personali e professionali, causando una ridotta qualità della vita. È associata a molteplici comorbidità che peggiorano ulteriormente il benessere dei pazienti, tra cui artrite psoriasica, malattie cardiovascolari, sindrome metabolica, obesità, diabete, malattia infiammatoria intestinale e depressione.



prof.ssa Maria Concetta Fagnoli

Psoriasi moderata severa, caratteristiche e innovazione del farmaco orale deucravacitinib

 **GUARDA IL VIDEO**

## Importanza della TYK2 nella psoriasi

Cellule T, macrofagi, cellule dendritiche e neutrofili sono coinvolti nella patogenesi della psoriasi e rilasciano citochine che agiscono su specifici recettori, tra cui TYK2, che ha un ruolo importante nella segnalazione di diverse citochine pro-infiammatorie come IL-23, IL-17 e interferone di tipo 1.

Per esempio, l'interazione della IL-23 con il suo recettore attiva TYK2 e JAK2, che a loro volta attivano dei fattori di trascrizione come STAT, che entra nel nucleo e codifica l'espressione di alcune citochine pro-infiammatorie come la IL-17 da parte dei linfociti Th17. Quindi TYK2 media la segnalazione della IL-23 che porta alla produzione di IL-17.

TYK2 è coinvolto in varie risposte immunologiche e nello specifico nella differenziazione delle cellule T e nella produzione di citochine, tuttavia si differenzia da altre chinasi JAK che sono coinvolte non solo nelle risposte immunitarie ma anche nell'emopoiesi e nella regolazione metabolica e dei lipidi.

## Deucravacitinib, un meccanismo d'azione first in class

Deucravacitinib è un inibitore allosterico orale di TYK2 che si lega con alta specificità con il dominio regolatorio della chinasi (fenomeno noto come inibizione allosterica), bloccandola in uno stato inattivo e impedendo di conseguenza le segnalazioni a valle come l'attivazione delle cellule Th1 e Th17. A dosi clinicamente attive ha dimostrato un'elevata selettività per TYK2 senza coinvolgimento delle JAK 1, 2 e 3, una differenza funzionale molto importante in quanto non comporta alterazioni dell'attività metabolica e del metabolismo lipidico legate alle JAK. (**Figura 1**)

«Il vantaggio è che deucravacitinib ha una selettività molto elevata, paragonabile a quella di un anticorpo monoclonale, a differenza di molti JAK inibitori utilizzati nel trattamento della dermatite atopica che hanno una specificità minore e possono agire su più enzimi se viene aumentato il dosaggio» ha osservato il relatore prof. **Antonio Costanzo**, dell'Istituto Clinico Humanitas, Rozzano, Milano.

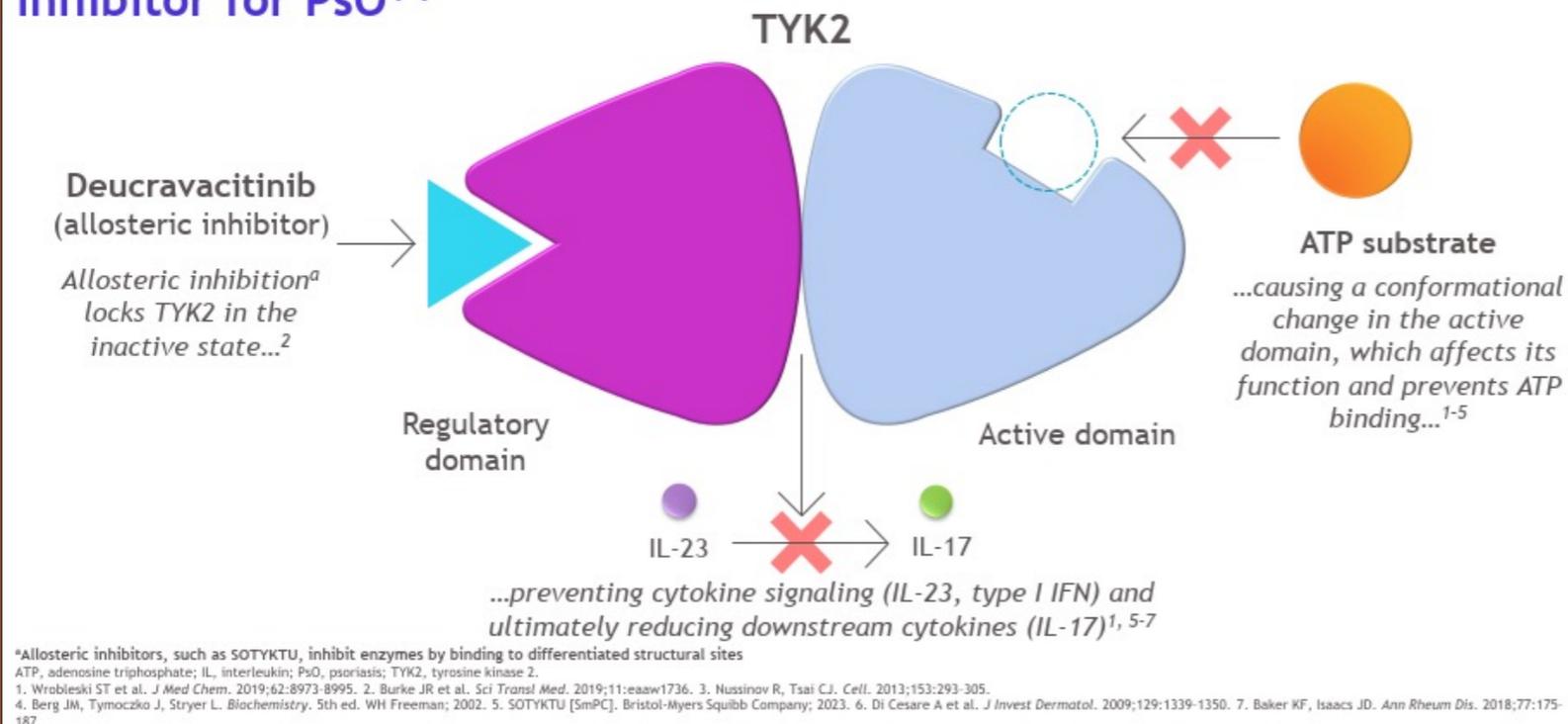


prof. Antonio Costanzo

Come funziona deucravacitinib, farmaco orale per il trattamento della psoriasi moderata severa

 **GUARDA IL VIDEO**

## Deucravacitinib is a first-in-class allosteric, oral, selective TYK2 inhibitor for PsO<sup>1-7</sup>



**Figura 1** - Deucravacitinib è un inibitore allosterico e selettivo first-in-class della TYK2 per il trattamento della psoriasi

## Due studi di fase III nella psoriasi moderata-severa

I trial POETYK PSO-1 e POETYK PSO-2 erano studi globali di fase III, multicentrici, randomizzati e in doppio cieco, progettati per valutare la sicurezza e l'efficacia di deucravacitinib per via orale (6 mg una volta al giorno) rispetto a placebo e ad apremilast (30 mg due volte al giorno) in pazienti (rispettivamente 666 e 1.020) con psoriasi a placche da moderata a grave. POETYK PSO-2 prevedeva un periodo di sospensione e ritrattamento randomizzato dopo la settimana 24.

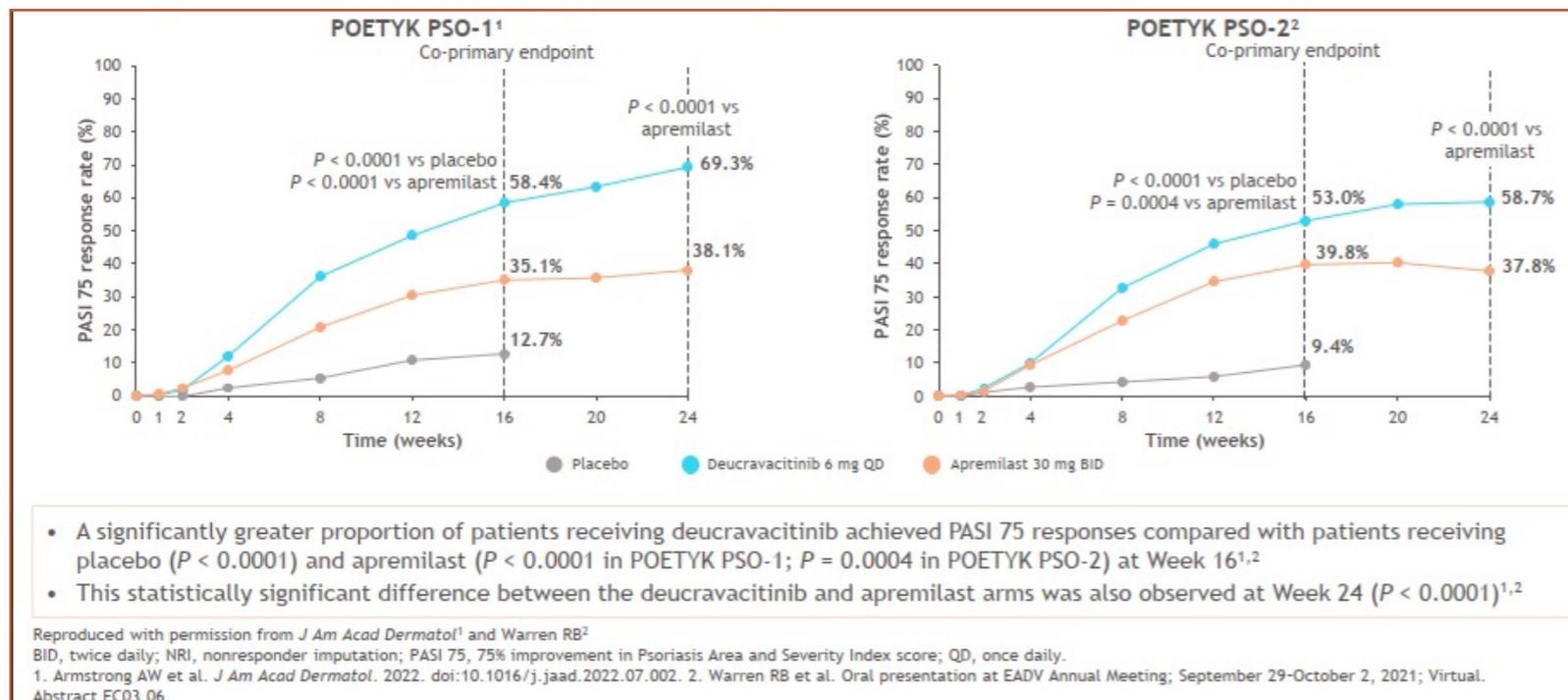
Gli endpoint co-primari erano le percentuali di pazienti che ottenevano una riduzione di almeno il 75% vs basale nello Psoriasis Area Severity Index (PASI 75) e un punteggio di 0/1 (pelle libera o quasi libera da lesioni) nello static Physician's Global Assessment (sPGA) alla settimana 16 rispetto al placebo. Gli endpoint secondari chiave includevano la percentuale di

pazienti con risposta PASI 75 e punteggio sPGA 0/1 rispetto ad apremilast alla settimana 16.

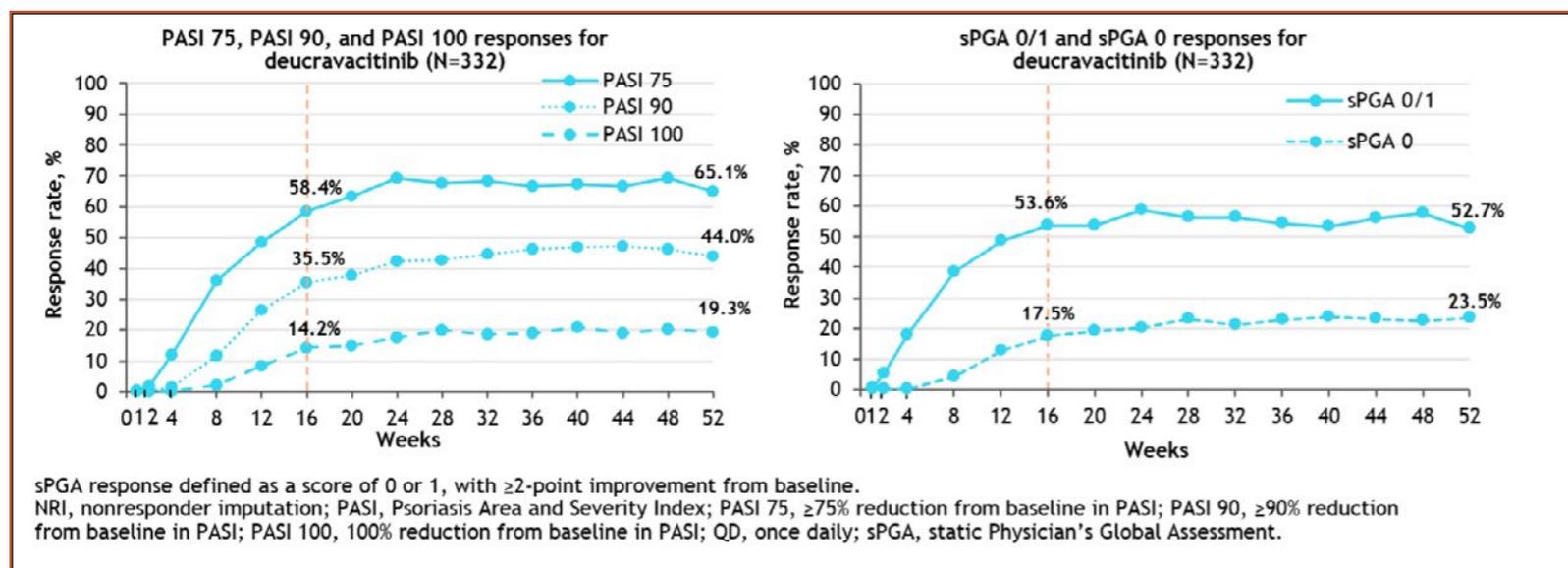
## Deucravacitinib significativamente più efficace di placebo e apremilast

Gli studi hanno dimostrato l'efficacia del farmaco alla dose orale di 6 mg una volta al giorno rispetto sia al placebo che ad apremilast. Alla settimana 24 deucravacitinib ha consentito di raggiungere la risposta PASI 75 nel 69,3% dei soggetti in POETYK PSO-1 e nel 58% in POETYK PSO-2, in confronto rispettivamente al 38% e al 37,8% con apremilast, con una differenza significativa. (**Figura 2**)

Deucravacitinib è stato significativamente superiore ad apremilast anche nel raggiungimento del punteggio 0/1 nell'sPGA, con il 58% e 49% dei pazienti che hanno raggiunto l'endpoint alla settimana 24 rispettivamente nei due trial.



**Figura 2** – Risposte PASI 75 con deucravacitinib superiori a placebo e apremilast nel corso di 24 settimane (Warren et al 2021; Armstrong AW et al. 2023).



**Figura 3** – Risposte PASI e sPGA con deucravacitinib 6 mg una volta al giorno nel corso di 52 settimane nello studio POETYK PSO-1 (Warren et al 2021).

Nel trial POETYK PSO-1, i tassi di risposta con deucravacitinib hanno continuato ad aumentare fino alla settimana 24 e si sono mantenuti fino alla settimana 52 (**Figura 3**)

Deucravacitinib si è rivelato efficace anche nelle aree difficili da trattare, come il cuoio capelluto, con il successo ssPGA a 24 settimane nel 71% dei pazienti in POETYK PSO-1 e nel 60% in POETYK PSO-2, con risposte che si sono mantenute fino a 52 settimane di trattamento continuo.

Dopo poche settimane di terapia deucravacitinib si è dimostrato efficace anche nel controllo dei sintomi della psoriasi, con una riduzione netta sia del prurito che del dolore cutaneo, un sintomo riferito spesso dai pazienti.

### Efficacia costante nel tempo fino a 4 anni

Al termine delle 52 settimane dei due studi, i pazienti potevano arruolarsi nello studio di estensione a lungo termine e ricevere deucravacitinib in aperto 6 mg una volta al giorno. L'analisi di efficacia ha incluso 513 partecipanti che hanno ricevuto un trattamento continuo con deucravacitinib dal giorno 1 negli studi registrativi POETYK PSO-1 e POETYK PSO-2 e sono passati allo studio di estensione POETYK PSO-LTE.

In questi soggetti i risultati di efficacia clinica si sono mantenuti dal basale fino a 4 anni, con tassi di risposta sostenuti al quarto anno del 71,7% per il PASI 75 (anno 1 = 72,0%, anno 3 = 73,8%), del 47,5% per il PASI 90 (anno 1 = 45,6%, anno 3 = 49,0%) e del 57,2% per il raggiungimento di un punteggio di 0/1 nell'sPGA (anno 1 = 57,7%, anno 3 = 55,2%).

«Questi sono i risultati raggiunti con una terapia orale che ha una selettività elevata per TYK2, molecola di segnalazione per il recettore della IL-23 e dell'interferone alfa» ha commentato Costanzo. «Quindi anche quelle forme di psoriasi più infiammate o paradosse che ogni tanto vediamo nei nostri pazienti possono essere efficacemente trattate grazie al meccanismo di blocco dell'interferone, come dimostrato dall'efficacia di deucravacitinib anche nel lupus cutaneo e nel lupus eritematoso sistemico, due forme autoimmuni che dipendono molto dall'interferone alfa».

### **Profilo di sicurezza confermato anche nel lungo termine**

Nei pazienti sottoposti al farmaco per un anno il tasso di nasofaringiti e infezioni del tratto respiratorio superiore è risultato comparabile tra deucravacitinib e apremilast, un dato rassicurante per via della nota sicurezza di apremilast dal punto di vista del rischio infettivologico. L'incidenza di diarrea e nausea è stata più alta con apremilast (26% vs 7%) e non sono stati osservati segnali di sicurezza inattesi tra le settimane 16 e 52.

I dati di sicurezza cumulativi a 1 e 4 anni evidenziano che gli eventi avversi tendono a ridursi nel tempo, come nel caso delle nasofaringiti che hanno un tasso del 26% a 1 anno che decresce al 9,7% dopo 4 anni.

Riguardo agli eventi avversi di interesse, come le infezioni gravi e l'herpes zoster, i dati a 1 e 4 anni mostrano un'incidenza



aggiustata per l'esposizione rispettivamente dell'1,7% e del 2% per le infezioni gravi, mentre il tasso di herpes zoster è inferiore all'1% e si riduce dall'anno 1 all'anno 4 in maniera coerente con gli altri eventi avversi. Sono risultati bassi e confrontabili tra l'anno 1 e l'anno 4 i tassi di eventi cardiovascolari maggiori (MACE) (0,3%), di tromboembolismo vascolare (0,2%) e di neplasia (inferiori all'1%).

Non state rilevate variazioni dei parametri di laboratorio di interesse a 16 settimane, con valori di colesterolo totale, creatinina fosfochinasi, neutrofili e piastrine sostanzialmente stabili in tutti i pazienti e in maniera analoga a quanto atteso con placebo e apremilast. Lo stesso per l'analisi a lungo termine alla settimana 104 che include anche neutrofili, linfociti, piastrine ed emoglobina.

«In sintesi, deucravacitinib rappresenta un trattamento semplice in quanto a somministrazione orale da effettuarsi una volta al giorno, non presenta interazioni farmacologiche, non richiede aggiustamenti della dose e può essere assunto con o senza cibo» ha concluso **Paolo Gisondi**, Professore Associato di Dermatologia e Direttore della Scuola di Specializzazione in Dermatologia e Venereologia, presso l'Università degli Studi di Verona.

### Referenze

Costanzo A. Farmaci inibitori del TYK2: l'efficacia di una terapia orale.

Gisondi P. Dal meccanismo d'azione al profilo di sicurezza: come cambiare la vita dei pazienti.

Warren R et al. Deucravacitinib, an Oral, Selective Tyrosine Kinase 2 Inhibitor, in Moderate to Severe Plaque Psoriasis: 52-Week Efficacy Results From the Phase 3 POETYKPSO-1 and POETYK PSO-2 Trials. Abstract N°: 2857. EADV 2021

Armstrong AW et al. Deucravacitinib versus placebo and apremilast in moderate to severe plaque psoriasis: Efficacy and safety results from the 52-week, randomized, double-blinded, placebo-controlled phase 3 POETYK PSO-1 trial. J Am Acad Dermatol. 2023 Jan;88(1):29-39.



prof. Paolo Gisondi

Deucravacitinib nella psoriasi, nuovo farmaco orale sicuro anche nel lungo periodo

 **GUARDA IL VIDEO**



VITILIGINE

PSORIASI

PSORIASI  
PUSTOLOSA GEN.

DERMA  
ATOP

# Psoriasi, con secukinumab si può giocare d'anticipo sulla transizione ad artrite psoriasica

La psoriasi (PsO) è una malattia infiammatoria della pelle associata a comorbidità sia di natura metabolica, come obesità, diabete, steatosi epatica e rischio cardiovascolare, che di natura infiammatoria, in particolare l'artrite psoriasica (PsA), il cui esordio fino al 70% dei casi è preceduto proprio dalla psoriasi.

«Questo attribuisce a noi dermatologi un ruolo molto importante di sentinella per il precoce riconoscimento della PsA, ma possiamo anche andare oltre e in questo contesto si inserisce la transizione tra psoriasi e artrite psoriasica» ha osservato **Paolo Gisondi**, Professore Associato di Dermatologia e Direttore della Scuola di Specializzazione in Dermatologia e Venereologia, presso l'Università degli Studi di Verona.

Le citochine coinvolte nella fisiopatologia della psoriasi sono condivise con l'artrite psoriasica, nello specifico l'interleuchina (IL)-17, il TNF alfa e la IL-22 agiscono anche su osteoclasti e osteoblasti e sono responsabili dell'infiammazione a livello della sinovia.

La prevalenza dell'artrite psoriasica a livello globale è di circa il 24%, e il 20-30% delle persone affette da psoriasi presenta o presenterà nel tempo l'artrite psoriasica. Uno studio ha mostrato un ritardo tra le due manifestazioni di circa una decina d'anni, un dato coerente con quanto rilevato da studi di laboratorio su modelli murini ingegnerizzati.

Da parte dei reumatologi c'è un'alta attenzione sulla progressione da PsO a PsA e una consensus ha concordato sulla ter-

minologia da utilizzare per definire le varie fasi di questa transizione:

- **Pazienti ad alto rischio di PSA:** soggetti affetti da psoriasi con coinvolgimento cutaneo severo, interessamento ungueale e BMI elevato, oltre alla genetica, al fumo e al trauma alle entesi.
- **Pazienti con PSA subclinica:** soggetti con psoriasi e artralgia e/o evidenze all'imaging (ecografia o risonanza) di infiammazione sinoviale/entesite (inclusi borsite, entesofiti e ispessimento dei tendini) in assenza di sinovite clinica.
- **Pazienti con PSA clinica:** soggetti con psoriasi e sinovite clinicamente evidenziabile.



prof. Paolo Gisondi

Transizione da psoriasi ad artrite psoriasica, importante intervenire subito. Ruolo di secukinumab

 **GUARDA IL VIDEO**

## Il valore di secukinumab nella transizione da PsO a PsA

Lo studio IVEPSA (Interception in Very Early PsA), a braccio singolo, prospettico, in aperto, della durata di 24 settimane, ha coinvolto 20 pazienti trattati con secukinumab al dosaggio utilizzato per il trattamento della psoriasi (300 mg) una volta a settimana per il primo mese e successivamente una volta al mese.

L'obiettivo era valutare gli effetti del farmaco sulle alterazioni strutturali e infiammatorie delle articolazioni periferiche in pazienti con psoriasi moderata/grave (PASI >6) o con interessamento del cuoio capelluto e delle unghie, in assenza di artrite ma con segni di entesopatia evidenziabili con l'imaging ad alta risoluzione. Alla risonanza al basale le lesioni infiammatorie prevalenti erano sinoviti e tendiniti.

In questo contesto secukinumab si è rivelato molto efficace sulle manifestazioni cutanee, con riduzioni significative del punteggio PASI e della superficie cutanea coinvolta (BSA) e con un miglioramento del punteggio relativo alla qualità della vita (DLQI).

Oltre al distretto cutaneo, il farmaco ha mostrato miglioramenti significativi del punteggio della scala VAS Pain relativa al dolore, della scala VAS-G (VAS for global musculoskeletal disease activity) relativa al punteggio che il paziente attribuisce alla sua sintomatologia articolare e del questionario PsAID (psoriatic arthritis impact of disease) che valuta la qualità della vita del paziente. Il trattamento con secukinumab ha inoltre spento l'infiammazione individuata al basale dalla risonanza nell'83,3% dei pazienti.

## Real life nella psoriasi, con secukinumab elevata persistenza al trattamento nel lungo periodo

«Ormai abbiamo un'esperienza a lungo termine con secukinumab, un farmaco che ha cambiato un po' anche il modo di pensare dei dermatologi e gli obiettivi terapeutici. Otto anni fa con questo farmaco abbiamo iniziato a parlare di PASI 100, quindi di clearance cutanea completa» ha affermato il dr. **Marco Galluzzo**, Specialista in Dermatologia e Venereologia, UOSD Dermatologia Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico Tor Vergata, Roma. «In questa sessione affronteremo il tema della drug survival, o persistenza al trattamento, che fornisce informazioni su quanto il paziente rimane in terapia, un dato che ha anche dei risvolti farmacoeconomici».

Il primo studio di real life che ha misurato la questione della drug survival di secukinumab nel breve termine è stato condotto in Portogallo su 302 pazienti con BMI medio di 27,7, metà dei quali presentava il coinvolgimento di aree difficili (54% con interessamento del cuoio capelluto, oltre il 30% con coinvolgimento ungueale e più del 20% con anche psoriasi in area genitale).

A 104 settimane la persistenza al trattamento era del 71,7%, con una sospensione del farmaco in 84 pazienti principalmente per perdita di efficacia. Analizzando i sottogruppi, i soggetti con una maggiore persistenza al farmaco erano quelli con una durata della malattia di almeno 5 anni al momento dell'inizio del trattamento, i partecipanti naïve alla terapia biologica, quelli già trattati in precedenza con non più di un biologico e i partecipanti senza interessamento di aree difficili da trattare.

I dati ad interim del 2022 sullo studio SERENA attualmente in corso, condotto su quasi 3.000 pazienti con psoriasi, artrite psoriasica o spondilite anchilosante, ha mostrato che in 1.756

soggetti con psoriasi cronica a placche il retention rate a un anno era dell'88%, a 2 anni del 76,4% e a 3 anni del 60,5%. Il trattamento è stato sospeso in 648 casi principalmente per perdita di efficacia (43%) e per gli eventi avversi, che con la classe degli anti-interleuchina (IL)-17 sono più frequentemente rappresentati dalle candidosi orali (3%).

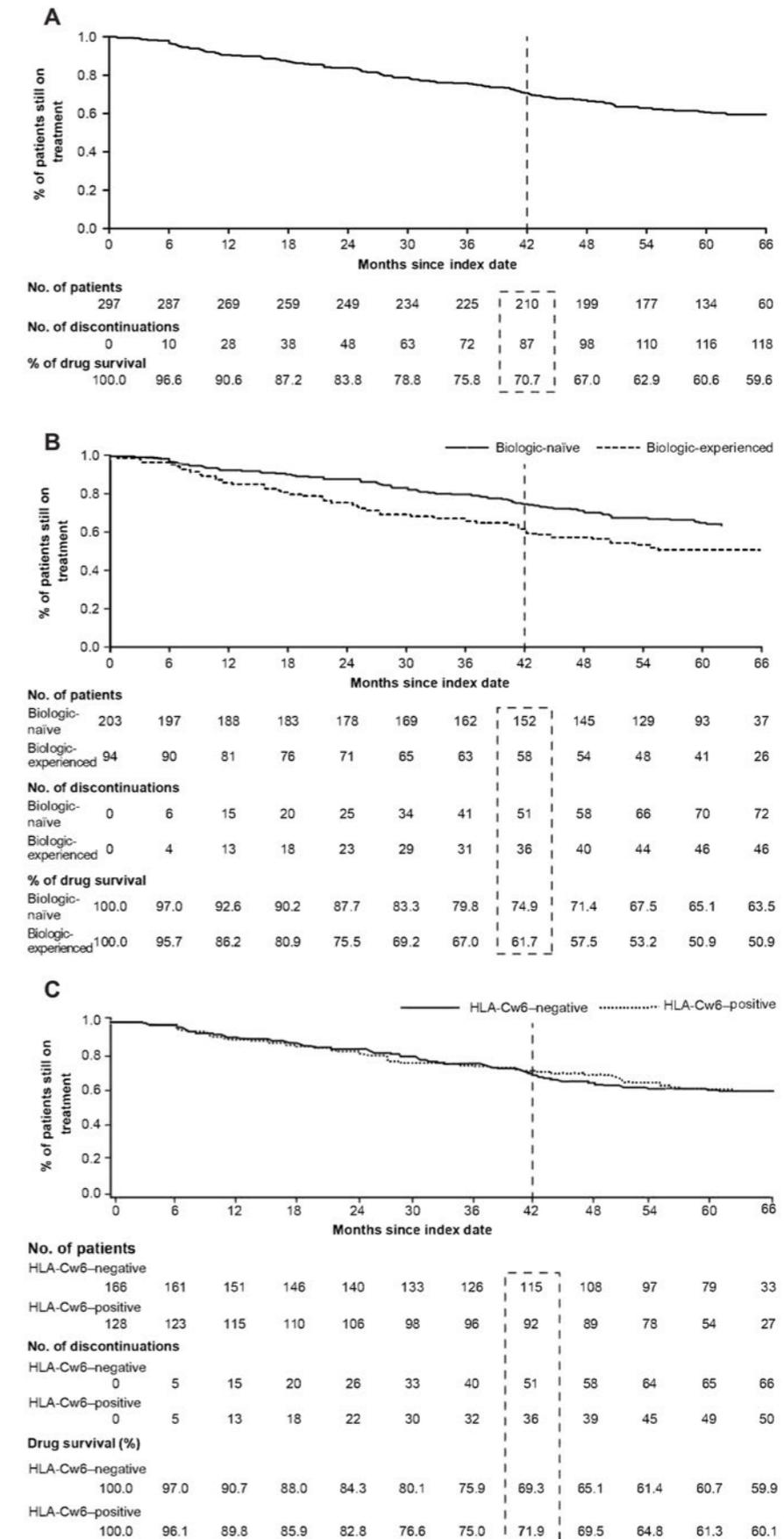
Lo studio italiano di real life SUPREME 2.0 ha valutato la drug survival e l'efficacia di secukinumab a lungo termine (42 mesi) nei pazienti arruolati nel trial SUPREME negli anni 2015-2016. Dei 297 partecipanti coinvolti nell'analisi (BMI  $\geq 25$  nel 66% dei casi), una gran parte (70,7%) era ancora in trattamento dopo quasi 3 anni e mezzo (in misura maggiore nei naïve alla terapia biologica), con una risposta PASI 90 coerente nel tempo in una percentuale elevata di pazienti (79,6%). **(Figura 1)**

## Elevata persistenza al trattamento anche dopo 5 e 6 anni

Uno studio retrospettivo di real life ha valutato la drug survival di secukinumab nel corso di 5 anni in 172 pazienti che per il 30% avevano anche una concomitante artrite psoriasica e che per il 65% avevano già utilizzato i biologici. Le analisi hanno mostrato un'interruzione della terapia nel 30% dei soggetti, corrispondente a un retention rate del 70% dopo 5 anni. È stata osservata una drug survival inferiore nei pazienti già trattati in precedenza con terapie biologiche e in quelli con obesità.

Uno studio molto recente, che ha coinvolto 8 centri di dermatologia in Italia, aveva lo scopo di valutare l'efficacia di secukinumab a lunghissimo termine, 6 anni, in pazienti che avevano iniziato il farmaco tra ottobre 2015 e giugno 2017. L'analisi su 166 adulti (70% uomini, 39% già trattati con biologici) ha

**Figura 1** - Percentuale di pazienti ancora in trattamento con secukinumab dopo 42 mesi (Russo F et al. 2023)



evidenziato una rapida riduzione del PASI già nelle prime 12 settimane di terapia, con il 66,4% dei pazienti ancora aderente alla terapia.

Sono risultati essere a maggior rischio di interrompere il trattamento i soggetti con coinvolgimento delle aree difficili, come cuoio capelluto e genitali, e quelli con obesità. Le infezioni micotiche cutanee sono state l'evento avverso registrato più frequentemente (3%).

In sintesi:

- Gli studi di real life hanno dimostrato un'elevata efficacia e persistenza del trattamento, abbinati a un favorevole profilo di sicurezza di secukinumab fino a 6 anni di follow-up.
- Il profilo di sicurezza è risultato coerente con quello già noto, senza che fossero riportati nuovi segnali di sicurezza.
- I diversi studi in tutto il mondo sulla drug survival di secukinumab nel trattamento di pazienti con psoriasi da moderata a grave suggeriscono che i soggetti con la più alta persistenza del trattamento sono giovani, naïve ai biologici o sottoposti a una sola precedente terapia biologica e senza una storia clinica di obesità.

## Referenze

Gisoni P. Transizione PsO/PsA, il vantaggio di giocare d'anticipo.

Galluzzo M. Efficacia e sicurezza a lungo termine nella real-life.

Kampylafka E et al. Disease interception with interleukin-17 inhibition in high-risk psoriasis patients with subclinical joint inflammation-data from the prospective IVEPSA study. *Arthritis Res Ther.* 2019 Jul 26;21(1):178.

Mendes-Bastos P et al. Persistence, effectiveness, and real-world outcomes in psoriasis patients treated with secukinumab in Portugal. *Dermatol Ther.* 2022 Jul;35(7):e15510.

Augustin M et al. Secukinumab demonstrated sustained retention, effectiveness and safety in a real-world setting in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: long-term results from an interim analysis of the SERENA study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2022 Oct;36(10):1796-1804.

Russo F et al. Long-Term Drug Survival and Effectiveness of Secukinumab in Patients with Moderate to Severe Chronic Plaque Psoriasis: 42-Month Results from the SUPREME 2.0 Study. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2023 Dec 12;16:3561-3574.

Sotiriou E et al. Long-term drug survival of secukinumab in real life in the era of novel biologics: a 5-year, retrospective study, including difficult-to-treat areas. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2022 Aug;36(8):e626-e627.



# Nella psoriasi il dosaggio flessibile di tildrakizumab consente una gestione migliore delle diverse tipologie di pazienti

Nella gestione dei pazienti affetti da psoriasi, la possibilità di utilizzare un dosaggio variabile di tildrakizumab offre l'opportunità di adeguare la terapia e seconda del paziente, riservando un dosaggio più alto ai soggetti con un alto carico di malattia o un peso corporeo elevato.

Tildrakizumab è un anticorpo monoclonale umanizzato diretto contro la subunità P19 dell'interleuchina (IL)-23, che impedisce il legame della citochina con il suo recettore e di conseguenza blocca l'attivazione della via di segnalazione mediata dalla IL-17 e dalle cellule Th17.

«Tildrakizumab è stato il primo anti IL-23 a essere stato studiato ma è stato commercializzato solo dopo altre molecole dello stesso tipo, quindi negli studi registrativi è stato confrontato con farmaci più datati come etanercept e, soprattutto, uno degli endpoint primari era la risposta PASI 75» ha spiegato la dr.ssa **Marina Burlando** dell'Ospedale san Martino di Genova. «Questo ha fatto sì che noi dermatologi inizialmente lo abbiamo utilizzato in pazienti con una psoriasi non particolarmente grave, naïve alle terapie biologiche o con poche comorbidità, quasi per non "sfidare" troppo questo farmaco, e questo spiega perché la real life ha dato dei risultati totalmente diversi».

Infatti, a titolo di esempio, in uno studio di real life della Clinica Universitaria di Genova su pazienti prevalentemente bio-naïve con psoriasi moderata, tildrakizumab ha superato

le aspettative consentendo all'87% dei soggetti di raggiungere una risposta PASI 100 e al 91% di ottenere una risposta PASI 90. Quindi, con una selezione accurata dei pazienti, è stato possibile ottenere dei risultati decisamente più brillanti rispetto agli studi registrativi.

Un'altra esperienza di real life, sempre della Clinica Universitaria di Genova, ha evidenziato come i pazienti che hanno risposto velocemente a tildrakizumab dopo 3 anni continuano a mantenere una risposta PASI 90, con un ottimo profilo di sicurezza anche con un trattamento così prolungato.



prof.ssa Martina Burlando

Trattamento della psoriasi, tildrakizumab permette la personalizzazione della terapia

 **GUARDA IL VIDEO**

## Dosaggio flessibile per una migliore gestione delle diverse tipologie di pazienti

Una caratteristica importante di tildrakizumab è la flessibilità del dosaggio che consente di avere una doppia posologia. La dose consigliata è di 100 mg per via sottocutanea alle settimane 0 e 4, e successivamente ogni 12 settimane tuttavia, a discrezione del medico nei pazienti con un alto carico di malattia o con peso corporeo superiore a 90 Kg, una dose da 200 mg può garantire una maggiore efficacia.

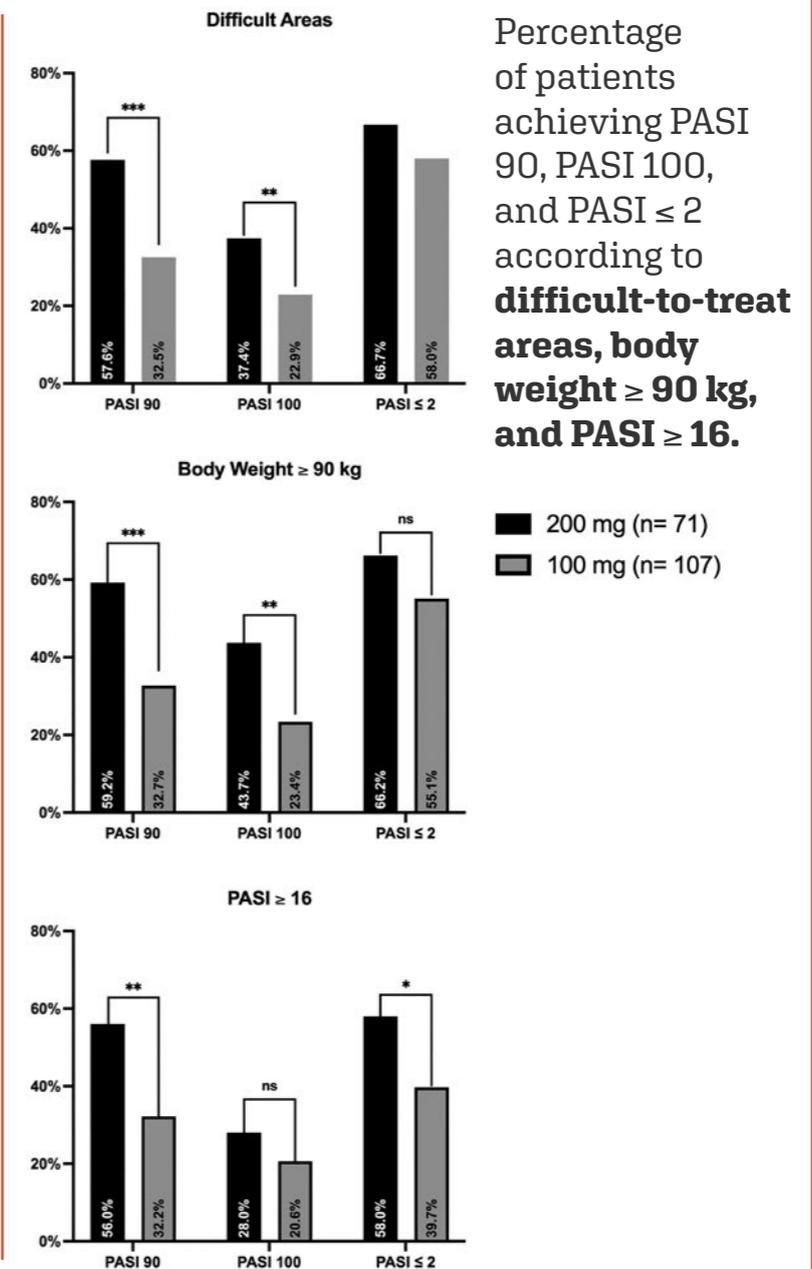
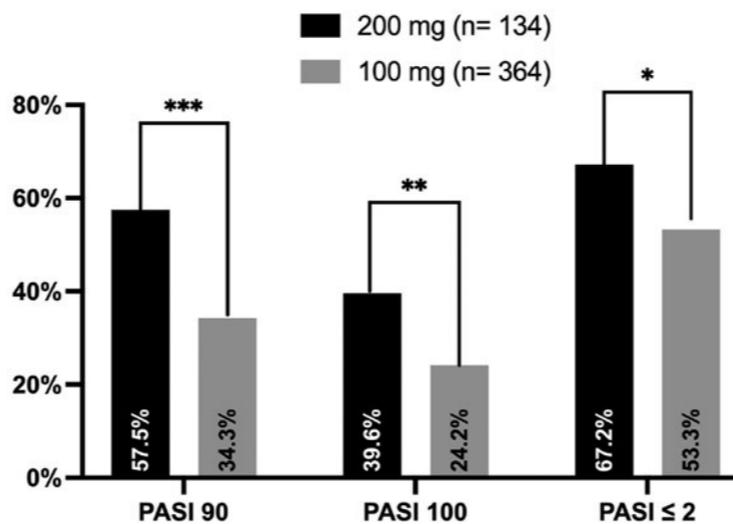
Gli studi registrativi reSURFACE 1 e 2 hanno valutato entrambe le dosi del farmaco e, a fronte di una differenza poco rilevante in termini di efficacia e tollerabilità, inizialmente è stato proposto il dosaggio da 100 mg. Le sottoanalisi degli studi hanno tuttavia evidenziato una risposta migliore con i 200 mg nei pazienti con malattia grave (PASI superiore a 20) o peso corporeo elevato (superiore a 90 kg). Lo stesso può valere per pazienti con sindrome metabolica associata, con psoriasi in aree difficili da trattare o che hanno fallito con precedenti terapie biologiche, un fattore tipicamente negativo per l'efficacia dell'ultimo farmaco biologico che viene utilizzato.

Questo è stato confermato da uno studio retrospettivo italiano (IL PSO, Italian landscape psoriasis) che ha confrontato i risultati di tildrakizumab 100 e 200

mg in pazienti normopeso, sovrappeso, con e senza esperienza di biologici. La dose più alta è infatti risultata preferibile nei soggetti con le caratteristiche menzionate in precedenza. **[Figura 1]**

### Effectiveness and safety of tildrakizumab 200 mg versus tildrakizumab 100 mg in patients with a high disease burden or high body weight.

Percentage of patients who achieve PASI 90, PASI 100 and PASI ≤ 2 after 16 weeks of treatment with tildrakizumab 100 and 200 mg. \*p < 0.05; \*\*p < 0.01; \*\*\*p < 0.001.



**Figura 1** - Percentuale di pazienti con risposta PASI 90/100 e punteggio PASI ≤ 2 in base alle aree difficili da trattare, peso corporeo ≥ 90 kg e PASI ≥ 16 al basale. [Gargiulo L et al. 2024].

Un dosaggio flessibile può rivelarsi utile anche per modulare il trattamento sul singolo paziente, passando per esempio da 100 a 200 mg in caso di riduzione della risposta o, viceversa, per ridurre il carico farmacologico in un soggetto in remissione clinica.

### Referenze

Burlando M. Tildrakizumab: l'opportunità di un dosaggio flessibile.

Papp KA et al. Efficacy of tildrakizumab for moderate-to-severe plaque psoriasis: pooled analysis of three randomized controlled trials at weeks 12 and 28. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2019 Jun;33(6):1098-1106.

Thaçi D et al. Efficacy of Tildrakizumab Across Different Body Weights in Moderate-to-Severe Psoriasis Over 5 Years: Pooled Analyses from the reSURFACE Pivotal Studies. *Dermatol Ther.* 2022 Oct;12(10):2325-2341.

Gargiulo L et al. Comparative effectiveness of tildrakizumab 200 mg versus tildrakizumab 100 mg in psoriatic patients with high disease burden or above 90 kg of body weight: a 16-week multicenter retrospective study - IL PSO (Italian landscape psoriasis). *J Dermatolog Treat.* 2024 Dec;35(1):2350760.



# Psoriasi, non solo malattia della pelle.

## Attenzione alle comorbidità

Le comorbidità rappresentano una delle problematiche che riguardano i pazienti affetti da psoriasi e che dermatologi devono tenere in considerazione quotidianamente, perché molto spesso guidano la scelta terapeutica.

Il concetto di psoriasi come malattia infiammatoria ha valorizzato molto la sua considerazione di condizione non esclusivamente cutanea ma con un coinvolgimento multisistemico. Il carico infiammatorio progressivo infatti induce e favorisce la comparsa di comorbidità, prevalentemente cardiovascolari e psichiatriche.

### Comorbidità cardiovascolari della psoriasi

Riguardo alle comorbidità cardiovascolari anche i cardiologi si sono accorti dell'importanza della psoriasi, tanto che tra gli alert presenti nelle linee guida europee del 2021 l'hanno inserita come una patologia da attenzionare, considerata la correlazione molto stretta tra patologie cardiovascolari, infiammazione che riguarda la malattia psoriasica e durata di malattia, ha spiegato il dr. **Paolo Dapavo**, Specialista in Dermatologia e Venereologia presso la Clinica Dermatologica della Città della Salute di Torino.

La durata di malattia è una delle problematiche che il cardiologo si pone quotidianamente perché ancora oggi vede pazienti con una storia di malattia estremamente lunga ed è provato che già di per sé i pazienti con psoriasi hanno una maggior incidenza e una maggiore prevalenza di fattori di rischio cardiovascolari o di eventi cardiovascolari acuti. La durata di malattia, quindi l'esposizione cumulativa al fattore infiammatorio,

può indurre non solo un aumento dell'aterosclerosi ma anche essere un fattore prognostico sfavorevole per i pazienti.

«Da qui si sviluppa il concetto di un intervento precoce, tuttavia molte volte questo approccio non è strettamente legato alla nostra scelta terapeutica ma dipende da obblighi imposti dalle regioni e dal sistema sanitario nell'ottica di una politica di risparmio» ha affermato Dapavo. «Intervenire precocemente è infatti estremamente importante per cercare di bloccare la progressione di malattia e di ridurre il più possibile la comparsa di comorbidità, avendo anche l'ambizione di modificare la stessa malattia psoriasica».



prof. Paolo Amerio

Psoriasi e rischio cardiovascolare e depressivo, il trattamento con secukinumab va oltre la pelle

 **GUARDA IL VIDEO**

## L'inibizione della IL-17 può essere di beneficio alla placca coronarica

Riguardo al comportamento sugli indici infiammatori del paziente affetto da patologie cardiovascolari o sulle caratteristiche della placca che contraddistinguono i pazienti con psoriasi, uno studio osservazionale del 2019 ha evidenziato un miglioramento significativo sia con il trattamento con un anti-IL-17 che con un anti-IL-23, ma solo un inibitore della IL-17 ha dimostrato un effetto positivo sul colesterolo HDL.

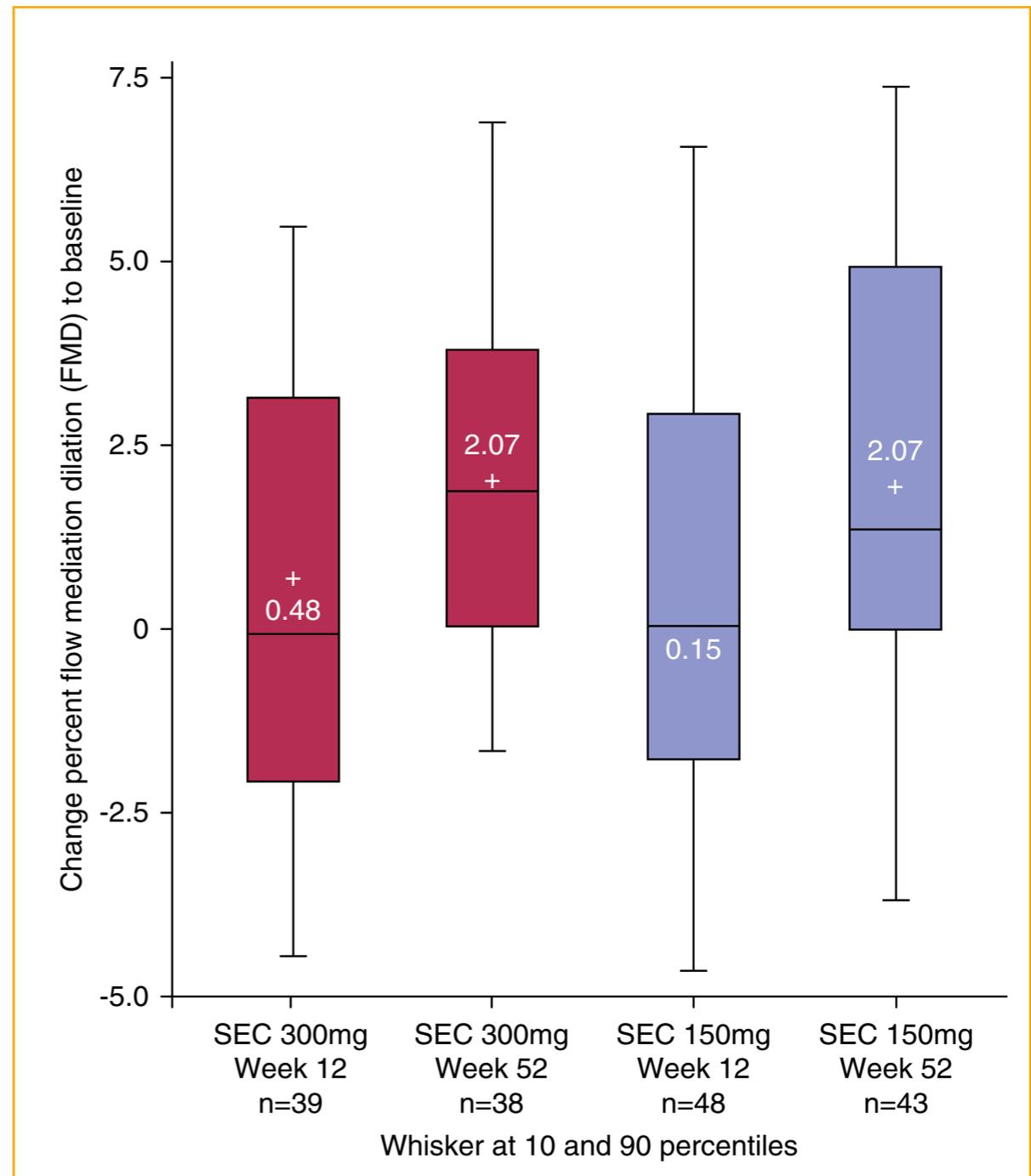
«Inoltre si è visto che la terapia con anti-IL-17 determina una riduzione del carico di placca non calcificata del 12%, un valore significativamente superiore rispetto al 5% ottenuto con un anti-TNF e a solo il 2% con un anti-IL-12/23» ha aggiunto il relatore. «Possiamo quindi dire che, per la gestione della placca coronarica, un farmaco anti-IL-17 consente di ottenere dei risultati più lusinghieri rispetto al trattamento con altre classi di farmaci biologici oppure con la terapia tradizionale».

Secukinumab è stato studiato anche sulla funzione endoteliale. A livello dell'endotelio viene prodotto ossido nitrico, che ha una funzione stabilizzante sulla pressione arteriosa, ha un'azione vasodilatatoria e svolge un effetto antiinfiammatorio molto significativo, quindi una sua diminuzione è un fattore negativo per i pazienti con psoriasi.

Lo studio CARIMA del 2018 (Evaluation of Cardiovascular Risk Markers in Psoriasis Patients Treated with Secukinumab), che ha valutato l'effetto del trattamento a 12 a 52 settimane con secukinumab ai dosaggi di 150 e 300 mg sulla funzione endoteliale in pazienti psoriasici, ha mostrato che il farmaco non ha nessun impatto negativo sui biomarcatori cardiovascolari, non induce alcun effetto pro-aterogeno sulla parete vascolare e che entrambe le dosi alla 52a settimana migliorano la funzionalità endoteliale in misura significativa. (**Figura 1**)

## Comorbidità psichiatriche della psoriasi

La gestione del paziente affetto da psoriasi deve tenere conto dell'impatto psicologico della malattia e del concetto di tempo libero dalla malattia, che permette al paziente di condurre una vita normale. Le conseguenze psicologiche della condi-



**Figura 1** - Variazione della funzione endoteliale misurata tramite flow-mediated dilation (FMD) con secukinumab alle settimane 12 e 52 (von Stebut E et al. 2019)

zione cutanea influiscono inoltre sulla vita familiare e sociale, e nei soggetti con malattia moderata/severa è importante assumere un controllo precoce della malattia per prevenire l'effetto cumulativo sulla vita dei pazienti, che impatterebbe negativamente sulla sfera psichica e fisica.

Un'analisi post hoc dello studio SUPREME ha evidenziato come secukinumab abbia portato a una riduzione marcata del punteggio PASI in tutti i pazienti, indipendentemente dal loro stato basale di ansia o depressione. Attraverso la valutazione a 14 item per determinare il grado più o meno severo di ansia o di depressione, è emerso come per i pazienti con un grado di ansia moderato/severo, cioè maggiore di 11, con secukinumab il miglioramento a 16 settimane era pari al 66,7%, che aumentava al 70,6% alla 48a settimana. Lo stesso riguardo alla depressione.

«Quindi un intervento precoce, specifico, efficace e mirato va a modificare anche questo aspetto del nostro paziente. Questo concetto di attenzione nei riguardi della componente psicologica è scritto chiaramente anche nelle nostre guida, per cui si cerca di utilizzare delle strategie che ci permettano all'atto della visita di considerare anche questo aspetto» ha concluso il relatore.

### Referenze

Dapavo P. Psoriasi e comorbidità: l'importanza di guardare "oltre".

Elnabawi YA et al. Coronary artery plaque characteristics and treatment with biologic therapy in severe psoriasis: results from a prospective observational study. *Cardiovasc Res.* 2019 Mar 15;115(4):721-728.

von Stebut E et al. Impact of Secukinumab on Endothelial Dysfunction and Other Cardiovascular Disease Parameters in Psoriasis Patients over 52 Weeks. *J Invest Dermatol.* 2019 May;139(5):1054-1062.

Talamonti M et al. Secukinumab Improves Patient Perception of Anxiety and Depression in Patients with Moderate to Severe Psoriasis: A Post hoc Analysis of the SUPREME Study. *Acta Derm Venereol.* 2021 Mar 31;101(3):adv00422.



# Psoriasi e dermatite atopica, due malattie molto diverse con alcune similitudini

La psoriasi e la dermatite atopica sono patologie cutanee diverse tra loro e una maggiore comprensione dei differenti meccanismi patogenetici ha consentito di individuare i fattori chiave coinvolti nel loro sviluppo e di effettuare un trattamento mirato.

Psoriasi e dermatite atopica sono due malattie infiammatorie della pelle che possono presentare alcune analogie in termini di manifestazioni e di sintomatologia. La prima è caratterizzata da una proliferazione incontrollata dei cheratinociti che porta ad arrossamenti e chiazze rosse ricoperte da squame biancastre, mentre la seconda si manifesta con eczema ed eruzioni cutanee ed è associata a un prurito intenso.

L'attuale livello di comprensione dei meccanismi patogenetici ha permesso di individuare alcune molecole che hanno un ruolo chiave nello sviluppo delle due condizioni e che rappresentano dei potenziali target terapeutici per i trattamenti mirati.

## Psoriasi

Da un punto di vista clinico la psoriasi si presenta sotto diverse forme, ovvero psoriasi a placche, psoriasi ungueale, psoriasi guttata, psoriasi inversa, psoriasi pustolosa e psoriasi eritrodermica, che inizialmente si pensava che fossero causate da un unico meccanismo d'azione.

In realtà oggi sappiamo che per la forma principale, la psoriasi a placche, si ha una fase iniziale in cui il contatto con l'am-

biente provoca l'attivazione del sistema immunitario innato, che successivamente porta all'attivazione di cellule specifiche come le Th17 che inducono lo sviluppo dell'interleuchina (IL)-23 e di altre citochine che agiscono sui cheratinociti, inducendo la formazione della placca.

Anche se la gran parte dei pazienti (80%) è affetto da psoriasi cronica, definita a placche, tuttavia molto spesso presenta delle forme miste che comprendono forme acute come la paradossale, l'instabile o l'eritrodermica, oppure forme pustolose come la psoriasi pustolosa generalizzata (GPP) e la psoriasi palmo-plantare (PPP).



prof.ssa Anna Campanati

Psoriasi, efficacia di brodalumab nei pazienti più complicati e in aree più difficili da trattare

 **GUARDA IL VIDEO**

Per ognuna di queste macrocategorie sono stati identificati i diversi mediatori responsabili, ovvero TNF/IL-17/IL-23 per la forma a placche, interferone alfa per le forme acute e IL-36/IL-1 per le forme pustolose.

«Grazie alla ricerca oggi abbiamo a disposizione un repertorio di farmaci in grado di bloccare selettivamente alcune di queste citochine, pertanto è importante riuscire a identificare nel singolo paziente quale sia la forma di psoriasi prevalente per colpirla selettivamente con il farmaco più appropriato» ha osservato il prof. **Antonio Costanzo**, dell'Istituto Clinico Humanitas, Rozzano, Milano.

## Dermatite atopica

La dermatite atopica è una malattia su base infiammatorie caratterizzata da una disfunzione della barriera cutanea e da un prurito intenso, con forme da lievi a severe che possono impattare notevolmente sulla qualità della vita dei pazienti, in misura anche maggiore rispetto a quanto non facciano le placche della psoriasi. La malattia è decisamente diffusa nella popolazione, con una prevalenza negli adulti in Italia di almeno il 4,6%, circa il 50% in più di quelli affetti da psoriasi cronica a placche.

La malattia è risultato della combinazione di fattori genetici, ambientali e immunitari/di barriera. Il gene più frequentemente mutato nella dermatite atopica è quello della proteina filaggrina, prodotta nello strato granuloso dell'epidermide ed espressa nello strato corneo. Essendo un fattore idratante naturale, una riduzione della sua espressione risulta in una pelle più secca, tipica della dermatite atopica.

La componente infiammatoria dipende da un insieme di mutazioni a carico dei geni che controllano l'infiammazione cutanea, in particolare le due classi di geni coinvolti nell'espressione del recettore delle IL-13 e IL-4.

Dal punto di vista istologico ci sono molte similitudini con la psoriasi, tra cui spiccano l'iperproliferazione dei cheratinociti indotta dalla IL-22 e l'infiltrazione dei linfociti nel derma. Tuttavia il fenotipo infiammatorio è differente e nella dermatite atopica prevalgono le citochine di tipo 2, quindi IL-13 e molecole che attraggono le cellule di tipo 2.

## Referenze

Costanzo A. Psoriasi e Dermatite Atopica: sfide nella gestione di pazienti complessi.



# PSORIASI PUSTOLOSA GENERALIZZATA

Psoriasi pustolosa generalizzata, come si arriva alla diagnosi?

Psoriasi pustolosa generalizzata, non una forma di psoriasi ma una malattia differente

Psoriasi pustolosa generalizzata, con spesolimab controllo efficace della malattia dopo una sola settimana

Psoriasi pustolosa generalizzata, una diagnosi tempestiva e corretta è ancora un bisogno insoddisfatto



# Psoriasi pustolosa generalizzata, come si arriva alla diagnosi?

La psoriasi pustolosa generalizzata è una malattia infiammatoria della pelle caratterizzata da eruzioni cutanee eritemato-se associate alla diffusa formazione di pustole sterili in varie parti del corpo. Oltre a essere molto dolorosa e debilitante, può causare sintomi e manifestazioni extra cutanee anche gravi che possono portare al decesso.

La psoriasi viene classificata in psoriasi a placche o altre varianti quali la guttata, l'eritrodermica o la pustolosa, a sua volta suddivisibile in psoriasi generalizzata, psoriasi palmoplantare o acrodermatite.

Nella psoriasi pustolosa si distinguono diversi fenotipi, ovvero:

- fenotipi generalizzati, che comprendono la psoriasi pustolosa generalizzata (GPP) e diverse altre varianti. La GPP prevede pustole sterili macroscopicamente visibili in sedi non acrali (a carico delle estremità del corpo come piedi, mani, avambracci e testa), con o senza infiammazione sistemica o presenza di psoriasi
- fenotipi localizzati, che comprendono:
  - la pustolosi palmo-plantare (PPP), con pustole primitive persistenti sterili macroscopicamente visibili con dimensioni differenti a seconda delle variante A o B e che possono essere localizzate esclusivamente ai piedi o alle mani oppure presenti in entrambe le sedi
  - l'acrodermatite di Hallopeau, caratterizzata dalla comparsa di pustole sterili macroscopicamente visibili con persistenza per più di 3 mesi a livello delle sedi distali, principalmente delle mani, che possono coinvolgere l'apparato ungueale o periungueale, con o senza psoriasi volgare.

Dal punto di vista istologico nella GPP si rileva la presenza di neutrofili e cellule mononucleate, mentre nella PPP si riscontrano principalmente neutrofili circondati da un infiltrato T cellulare.

## Caratteristiche differenziali della GPP

A differenza della pustolosi palmo-plantare, la GPP si associa a una variabilità notevole di sintomi sistemici. È molto rara, può colpire in tutte le fasce di età ma ha un esordio specifico tra i 40 e 60 anni, più spesso nelle donne di mezza età.

GPP e psoriasi volgare si differenziano riguardo a età di insorgenza, indice di massa corporea (più elevato nella psoriasi), abitudini voluttuarie quali alcool e fumo (più presenti nella psoriasi) e comorbilità (più prevalenti nella GPP).

**Sintomi sistemici:** la GPP può essere associata a febbre, dolori articolari, affaticamento, emicranie, cefalee, e sicuramente leucocitosi.

**Sintomi cutanei:** dolore, prurito, possibile desquamazione a seconda che sia o meno presente la componente volgare, eritema e sensazione di bruciore.

**Sintomi e manifestazioni extra cutanee:** importante interessamento renale e/o cardiaco importante, rischio di osteoartriti, diuveiti e di anomalie metaboliche. La GPP può portare al decesso, principalmente a causa di sepsi, sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS) o scompenso cardiaco.

«Si tratta pertanto di soggetti decisamente complessi da gestire, che sovente necessitano della terapia intensiva. Spesso il paziente che arriva ai nostri ospedali viene direttamente indirizzato presso un servizio di emergenza, che lo tratterà con corticosteroidi e antibiotici per via delle pustole e che saranno causa di riacutizzazioni alla loro sospensione» ha sottolineato il Prof. **Simone Ribero** della Clinica Dermatologica dell'Università degli Studi di Torino. «Queste ultime sono una caratteristica intrinseca della GPP e hanno un andamento intermittente. Quindi il paziente può arrivare con pustolazione severa con o senza sintomi sistemici, ma sappiamo che potrà essere persistente oppure ridursi nell'arco di qualche settimana/mese, per poi recidivare nel giro di pochi mesi come conseguenza di determinati eventi».

### Una malattia difficile da diagnosticare

Diagnosticare la GPP non è semplice, anche per la mancanza a livello globale di un pieno accordo sulla classificazione tra le società scientifiche occidentali e quella giapponese.

Dal punto di vista istologico la malattia è caratterizzata da pustole spongiformi a cui si associano i microascessi di Munro e la paracheratosi (alterazione del normale processo di corneificazione dell'epidermide, per cui le cellule dello strato corneo conservano ancora il loro nucleo, mentre scompare lo strato granuloso), che può essere più o meno spiccata a seconda della quantità di componente di psoriasi volgare nel paziente.

Anche se non è un criterio classificativo, nella diagnosi della GPP può essere di aiuto la valutazione dei test di laboratorio in presenza di leucocitosi, VES elevata, livelli elevati di immunoglobuline G e A, ipoproteinemia, ipocalcemia, presenza di tonsillite, antistreptolisina elevata.

Per poter effettuare una diagnosi quantitativa, utile anche per valutare nel trattamento la risposta ai farmaci, al posto del classico PASI usato per la psoriasi volgare si utilizza il GPPASI, una scala con valori comunque compresi tra 0 e 72 che tiene in considerazione la presenza di pustole, elemento caratterizzante la GPP.



Per via dell'eterogeneità, la diagnosi differenziale della GPP è molto complessa, soprattutto quando il paziente si presenta per la prima volta in una sede di un dipartimento di emergenza, ed è necessario tenere in considerazione la possibilità di una pustolosi esantematica acuta generalizzata (AGEP) o di altre varianti fenotipiche che possono mimare questa condizione clinica.

La riacutizzazione è in fattore intrinseco nella patogenesi stessa della psoriasi pustolosa pertanto, a differenza della psoriasi volgare che è una patologia cronica per cui se non trattata si mantiene o può solo peggiorare, nella GPP la riacutizzazione è una peculiarità della patologia che può essere più o meno frequente e più o meno recidivante a seconda del paziente. Le cause principali delle recidive sono i farmaci, le cause ambientali, le infezioni soprattutto del tratto respiratorio, la sospensione dei corticosteroidi, le mutazioni genetiche, la gravidanza e lo stress.

«Per fortuna la GPP è una patologia rara, ma noi come dermatologi non possiamo assolutamente sottovalutarne l'incidenza nei nostri ambulatori. Dobbiamo tenere in considerazione che spesso il paziente si presenta in un dipartimento di accettazione ed emergenza e dobbiamo riuscire a intercettare l'urgenza prima che gli vengano fornite alte dosi di corticosteroidi e alte dosi di antibiotici» ha concluso Ribero. «Al momento non ci sono biomarcatori specifici prognostici o diagnostici per la GPP, pertanto dobbiamo basarci fondamentalmente sulla clinica e sull'andamento della patologia stessa».

### Referenze

Ribero S. Approccio diagnostico alla psoriasi pustolosa.



# Psoriasi pustolosa generalizzata, non una forma di psoriasi ma una malattia differente

La psoriasi pustolosa generalizzata è una malattia grave caratterizzata dall'improvvisa e diffusa eruzione di pustole sterili superficiali, ma le sue complicanze sistemiche, quando presenti, possono potenzialmente essere pericolose per la vita, in particolare nei pazienti più anziani.

Secondo la classificazione della SIDeMaST, frutto di un Consensus, la psoriasi pustolosa generalizzata (GPP) ha come elementi distintivi la presenza o meno di psoriasi, la presenza o meno di infiammazione sistemica di vario grado e livello e una natura recidivante o persistente.

Dalla GPP generalizzata si differenzia una forma localizzata, definita pustolosi palmo-plantare (PPP), con presentazione clinica di pustole sterili per oltre 3 mesi di durata, associata o meno a psoriasi volgare cronica. Una forma a sé stante è l'acrodermatite di Hallopeau (ACH), anch'essa con sottoclassificazioni in base ai caratteri di persistenza clinica.

## Ruolo chiave dell'interleuchina-36 nella GPP

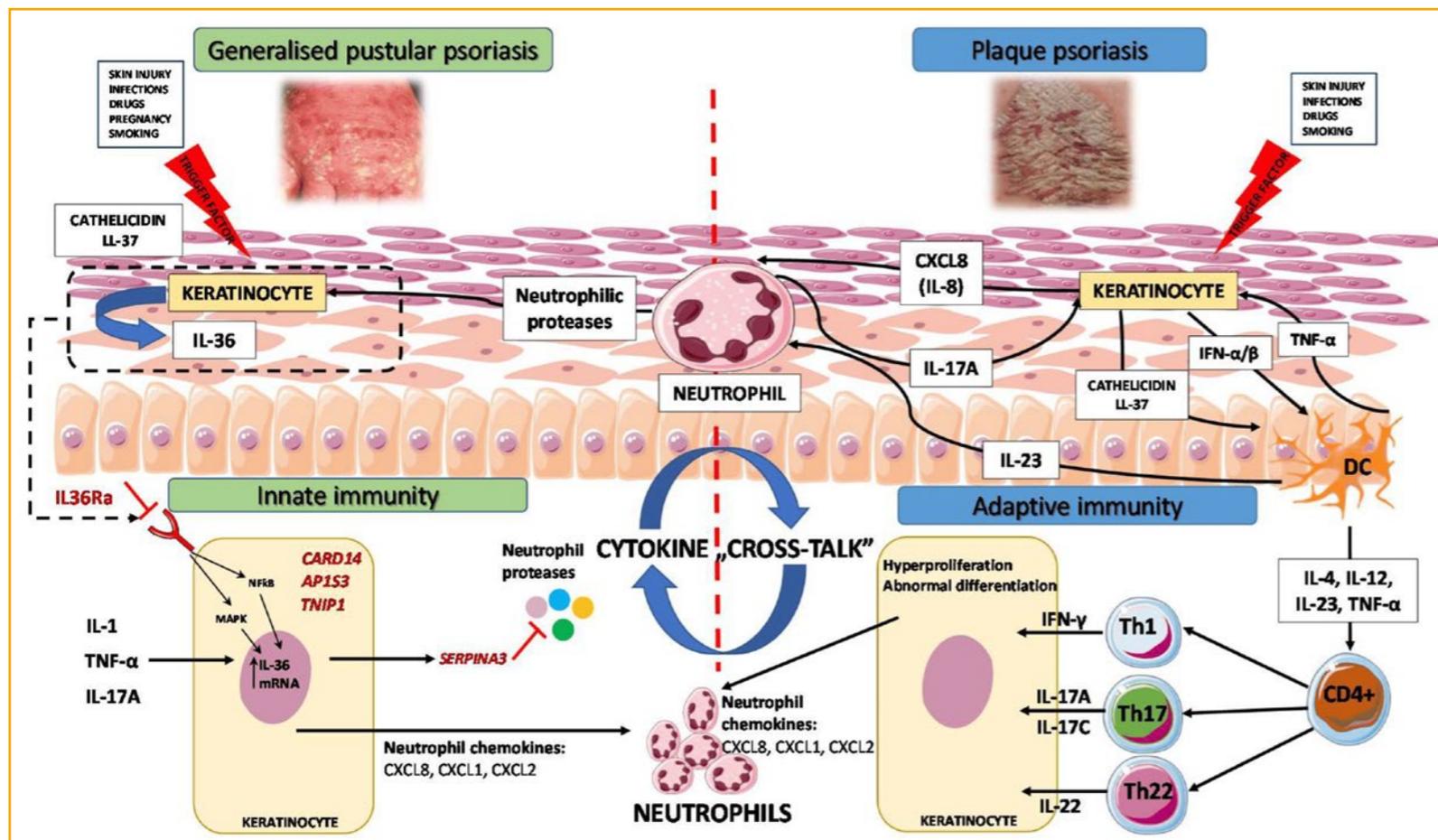
Il driver comune in tutti i quadri di psoriasi è la produzione di interleuchina (IL)-36, che fa parte dei membri della famiglia della IL-1 di derivazione epiteliale, che differisce dalla IL-1 secreta da vari tipi cellulari ed è caratterizzata da un clivaggio extracellulare che innesca una serie di reazioni che clinicamente si traducono nella formazione di pustole. Il fatto che sia stata osservata un'ottima risposta al trattamento con anti IL-36 in tutti i quadri di pustolosi, sia essa generalizzata o localizzata, avvalora ulteriormente questo dato.

Tuttavia, a differenza delle patologie autoimmuni, in questo caso gioca un ruolo molto importante l'autoinfiammazione, caratterizzata da una produzione aberrante di citochine oppure da un'alterazione della loro segnalazione. Il termine autoinfiammazione è un termine coniato nel 1999 quando per la prima volta venne descritta una carenza del recettore per il TNF alfa; in seguito questo concetto si è progressivamente allargato prendendo in considerazione una serie di quadri clinici.

## GPP generalizzata

Riguardo alla psoriasi pustolosa generalizzata, l'autoinfiammazione identifica due quadri precisi e particolari, chiamati DIRA e DITRA, caratterizzati da una carenza autosomica recessiva dell'antagonista per il recettore rispettivamente della IL-1 e della IL-36. Si tratta di forme con un importante impatto clinico, dove la DIRA è una forma mortale che si verifica subito alla nascita, mentre la DITRA si manifesta più tardi nel tempo, comunque con tipi di autoinfiammazione estremamente severi che vanno riconosciuti tempestivamente.

Fra le due forme ci sono delle differenze sia da un punto di vista genetico che di manifestazione clinica, ma tutte le varianti genetiche dell'autoinfiammazione sono espresse nella psoriasi pustolosa generalizzata e variabilmente espresse nelle forme localizzate, dove la carenza dell'antagonista per il recettore della IL-36 fa sì che la produzione continua di questa citochina non venga contrastata.



**Figura 1** - Patogenesi della psoriasi pustolosa generalizzata e della psoriasi a placche: un dialogo incrociato tra immunità innata e adattativa [Samotij D et al. 2021].

«Quindi la GPP è clinicamente diversa dalla psoriasi volgare cronica sia da un punto di vista clinico che da un punto di vista istologico, ma in particolare la scoperta della deficienza dell'antagonista per il recettore della IL-36 ha posto le basi per un approccio terapeutico completamente diverso» ha spiegato la relatrice **Francesca Prignano**, del Dipartimento di Scienze della Salute, Sezione di Dermatologia, Università di Firenze.

Anche se ci sono degli elementi comuni nella patogenesi della psoriasi volgare cronica e di quella pustolosa, l'innesco è completamente diverso, così come il ruolo specifico dell'immunità innata che nella forma pustolosa è molto più forte. Nella psoriasi volgare è dominante il ruolo della IL-17 mentre nella GPP quello della IL-36. (**Figura 1**)

L'ulteriore aggiunta di un'alterazione genica per la mieloperoxidasi ha un effetto di amplificazione dell'attivazione dei neutrofili e della conseguente produzione di chemochine, che a loro volta amplificano ulteriormente questo pool infiammatorio con una raccolta massiva di granulociti neutrofili.

Nella psoriasi, ma soprattutto in quella pustolosa generalizzata, c'è una maggiore espressione dei trappi neutrofilici (filamenti di materiale nucleare derivato da granulociti neutrofili ed estruso nell'ambiente extracellulare in risposta ad appropriati stimoli infiammatori), sia da parte dei neutrofili che dei mastociti, con un aumento della IL-17 e dei processi infiammatori che ne conseguono.

### GPP localizzata

Nelle forme localizzate della malattia (pustolosi palmo-plantare, PPP) classicamente si riconoscono un:

- tipo A, noto come forma di Andrew, che comincia con una forma vescicolosa che poi si trasforma in pustolosa (con pustole molte piccole come elemento differenziante), molto raramente è associata alla psoriasi volgare cronica e mai alla GPP, presenta un frequente rilievo delle infezioni focali
- tipo B, noto come forma di Barber, che nasce come pustolosa e non presenta vescicole, frequentemente associata con la psoriasi e raramente con la GPP, con raro rilievo delle infezioni focali

La PPP va differenziata dalla psoriasi pustolosa palmo-plantare (PPPP), una psoriasi pustolosa localizzata al palmo delle mani e alla pianta dei piedi, e dalla psoriasi palmo-plantare.

### Formazione della pustola nella GPP

Durante la formazione della vescicola, intorno a essa compaiono molto precocemente delle cellule CD68 positive che contengono enzimi in grado di attivare delle catelicidine (proteine prodotte da granulociti neutrofili ed epitelii sulla base del segnale mediato da citochine infiammatorie che ne stimolano la sintesi) che a loro volta innescano la cascata infiammatoria sia di citochine infiammatorie vere e proprie che di citochine proinfiammatorie.

Inoltre il liquido della vescicola, entrando in contatto con lo strato corneo dell'epidermide, è in grado di attivare le frazioni del complemento che a sua volta stimolano l'aumento della IL-8, delle cellule dendritiche che producono molta IL-23 e cellule Th17 da cui dipende una produzione massiva di IL-17, una serie di processi che rapidamente portano alla formazione della pustola.

In conclusione:

- La psoriasi pustolosa è un gruppo eterogeneo di malattie pustolose
- Tra le varie forme vi sono differenze cliniche, istologiche e fisiopatologiche
- La psoriasi pustolosa, sia generalizzata che localizzata, dovrebbe essere considerata come un'entità differente dalla psoriasi

### Referenze

Prignano F. Le "psoriasi pustolose". Approccio patogenetico e classificazione

Samotij D et al. Generalized Pustular Psoriasis: Divergence of Innate and Adaptive Immunity. Int J Mol Sci. 2021 Aug 22;22(16):9048.



# Psoriasi pustolosa generalizzata, con spesolimab controllo efficace della malattia dopo una sola settimana

Nei pazienti affetti da psoriasi pustolosa generalizzata il trattamento con spesolimab ha consentito una riduzione rapida e significativamente superiore al placebo della gravità della malattia e il controllo delle riacutizzazioni nel lungo termine.

Una consensus Delphi internazionale pubblicata nel 2023 ha tracciato i punti chiave della gestione della psoriasi pustolosa generalizzata (GPP), evidenziando che:

- Il dermatologo deve avere un certo expertise nella gestione della malattia
- La terapia deve avere una rapida insorgenza d'azione per tenere sotto controllo le riacutizzazioni e deve essere utile e prevenirle
- È possibile il ricorso al pronto soccorso o alla terapia intensiva, specialmente nei pazienti con febbre, dolore intenso, livelli elevati di marcatori di infiammazione sistemica o infezioni
- I pazienti devono essere monitorati attentamente da un dermatologo durante le riacutizzazioni
- La terapia è vitale per minimizzare i rischi di complicanze sistemiche gravi (renali, epatiche)
- Per monitorare la gravità della malattia è bene utilizzare gli indici specifici GPPGA (Generalized Pustular Psoriasis Physician Global Assessment), GPPASI (Generalized Pustular Psoriasis Area and Severity Index) e BSA (Body Surface Area), valutare i sintomi sistemici durante le riacutizzazio-

ni e i marcatori di laboratorio per l'infiammazione sistemica

- È importante considerare le variazioni della qualità della vita del paziente, anche utilizzando i patient-reported outcomes (PRO)

L'indice GPPGA prevede punteggi parziali da 0 a 4 da assegnare a tre segni della malattia, ovvero pustole, eritema e desquamazione/formazione di croste. La somma dei punteggi, divisa per tre, consente di ottenere un punteggio da 0 a 4 dove zero corrisponde all'assenza di lesioni e 4 alla malattia di grado severo.



prof.ssa Nancy Dattola

Psoriasi pustolosa generalizzata, quali le sfide diagnostiche e terapeutiche?

 **GUARDA IL VIDEO**

## Spesolimab consente di gestire la fase acuta e prevenire le riacutizzazioni della GPP

Spesolimab è un anticorpo monoclonale umanizzato diretto contro il recettore dell'interleuchina (IL)-36, la cui segnalazione che svolge un ruolo cruciale nella patogenesi della GPP, in presenza o meno di mutazioni genetiche.

Il programma di sviluppo clinico del farmaco comprende gli studi Effisayil 1 focalizzato sul trattamento della fase attiva della GPP (riacutizzazioni), Effisayil 2 che ha valutato il mantenimento del trattamento e la prevenzione delle riacutizzazioni, e lo studio di estensione a lungo termine in aperto Effisayil ON.

### Risultati del trial Effisayil 1 (trattamento della fase attiva)

Effisayil 1 ha coinvolto 53 pazienti (età media 43 anni, BMI medio 27, 27% con mutazione IL-36R) con una storia di GPP e riacutizzazione al basale (GPPGA  $\geq 3$  e GPPGA pustulation subscore  $\geq 2$ ). Dopo una fase iniziale di screening fino a 6 mesi, i partecipanti sono stati randomizzati in rapporto 2:1 a ricevere una singola infusione di spesolimab alla dose di 900 mg o di una soluzione placebo.

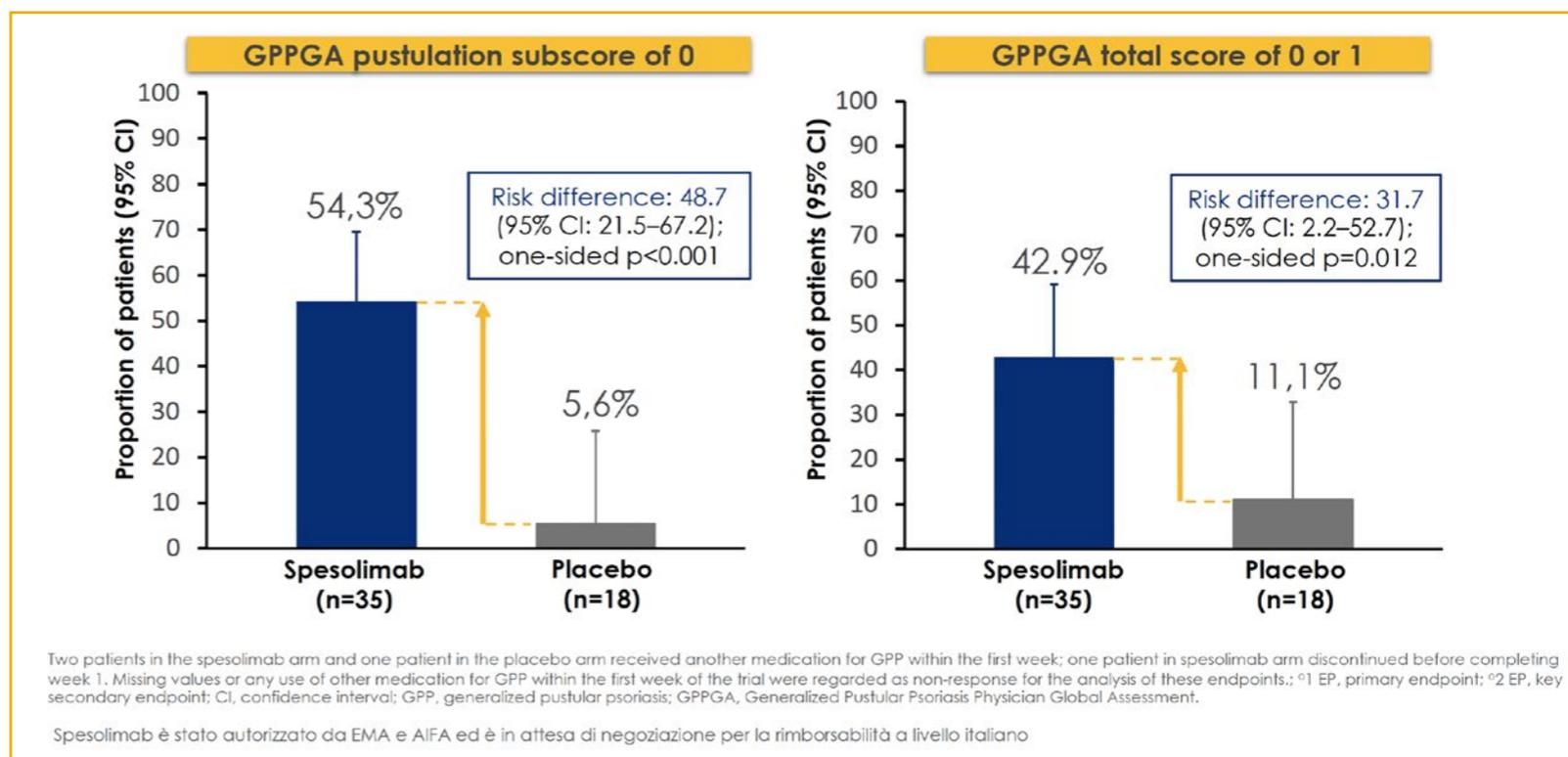
L'endpoint primario, che veniva valutato dopo una sola settimana, era il raggiungimento di un punteggio GPPGA di 0/1 (pelle libera o quasi libera da lesioni). In caso di persistenza della patologia era possibile effettuare una seconda infusione. Alla fine delle 12 settimane di studio previste, i pazienti potevano proseguire il trattamento nella fase a lungo termine (Effisayil ON).

Dopo una sola settimana dall'infusione il 54,3% dei pazienti nel gruppo spesoli-

mab aveva raggiunto un GPPGA pustulation subscore pari a 0 (assenza di pustole) e il 42,9% un punteggio GPPGA di 0/1, in confronto rispettivamente al 5,6% ( $p < 0,001$ ) e all'11,1% con il placebo ( $p < 0,012$ ), un risultato che valorizza tanto l'efficacia quanto la rapidità d'azione del farmaco, ha osservato il prof. **Paolo Gisondi** dell'Università di Verona, Sezione di Dermatologia e Venereologia. (**Figura 1**)

In modo coerente con la risposta clinica, il trattamento con spesolimab è stato associato a una riduzione significativa dei marcatori di infiammazione sistemica, con una diminuzione nell'arco di un paio di settimane della conta dei neutrofili e dei livelli di proteina C-reattiva al di sotto del limite superiore dell'intervallo normale (ULN, rispettivamente 7.000 e 10 mg/l).

Il dolore, che al basale aveva un punteggio VAS di circa 70 su 100 in entrambi i gruppi, con spesolimab si è ridotto del 30% in una settimana (differenza minima clinicamente rilevante).



**Figura 1** – Effetto di spesolimab sulle pustole e sulla clearance cutanea dopo 1 settimana dall'infusione (Navarini AA et al. 2023).

In termini di sicurezza, con il trattamento attivo gli eventi avversi sono stati principalmente infezioni, generalmente non gravi e non indicative di infezioni opportunistiche.

### Risultati del trial Effisayil 2 (mantenimento)

Nel trial Effisayil 2, multicentrico, randomizzato, a gruppi paralleli, di dose finding, controllato con placebo, in 123 pazienti con GPP in remissione è stato valutato il controllo delle riacutizzazioni nel lungo termine con tre diversi dosaggi di spesolimab per via sottocutanea (300 mg di carico + 150 mg ogni 12 settimane, 600 mg di carico + 300 mg ogni 12 settimane, 400 mg di carico + 300 mg ogni 4 settimane).

Con spesolimab il tempo al verificarsi di una riacutizzazione era significativamente più basso rispetto al placebo con tutte e tre le dosi testate, così come il rischio di recidiva fino alla settimana 48, significativamente inferiore in confronto al placebo (51%) con tutte le dosi (12,7% con la più alta, 29,7% con quella intermedia, 22,6% con la dose più bassa).

In sintesi gli obiettivi della gestione della GPP sono:

- Spegnere le manifestazioni cliniche e i sintomi legati alla malattia, non solo in acuto.
- Trattare e prevenire le riacutizzazioni nel lungo termine, insieme alle complicanze che possono essere gravi.
- Normalizzare la qualità della vita dei pazienti.
- Offrire ai pazienti un trattamento con un profilo di sicurezza ragionevole, condivisibile e sostenibile nel lungo termine.

### Referenze

Gisondi P. Le psoriasi pustolose. Management della GPP.

Navarini AA et al. Spesolimab improves patient-reported outcomes in patients with generalized pustular psoriasis: Results from the Effisayil 1 study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2023 Apr;37(4):730-736.



# Psoriasi pustolosa generalizzata, una diagnosi tempestiva e corretta è ancora un bisogno insoddisfatto

Psoriasi a placche e psoriasi pustolose sono patologie molto differenti fra loro, sia in termini fenotipici, istopatologici e genetici, pertanto presentano difficoltà diagnostiche diverse e soprattutto differenti approcci terapeutici.

La psoriasi a placche si manifesta con lesioni eritemato-desquamative localizzate in zone tipiche come gomiti, ginocchia, cuoio capelluto e regione sacrale, mentre la psoriasi pustolosa generalizzata (GPP) è caratterizzata dalla presenza di pustole sterili che si localizzano nelle zone non acrali (estremità), associate a squame ed eritema, con o senza infiammazione o psoriasi, e soggette tipicamente a riacutizzazioni (flare) intermittenti che possono persistere anche per un tempo superiore a 3 mesi.

In base all'esame istologico le due malattie appaiono decisamente diverse. Nella psoriasi le caratteristiche tipiche sono l'acantosi (alterazione istopatologica dell'epidermide che consiste in un aumento del numero delle cellule che compongono lo strato spinoso), la paracheratosi (le cellule epiteliali non attraversano tutte le fasi del ciclo di differenziazione e passano direttamente dallo strato spinoso allo strato corneo, con conseguente ispessimento dello strato corneo, desquamazione e cheratinizzazione della pelle) e l'infiltrato infiammatorio prevalentemente dermico. Nella GPP si osservano invece un infiltrato neutrofilico classicamente epidermico e le pustole spongiformi di Kogoj.

Geneticamente nella forma a placche ci sono correlazioni con molti geni, tra cui spiccano Cw6 ed ERAP1, mentre nella GPP sono implicati soprattutto il gene del recettore dell'interleuchina (IL)-36 e il gene CARD14.

Anche il percorso infiammatorio è diverso nelle due patologie, infatti nella psoriasi a placche è guidato dalla IL-17 e quindi dall'asse patogenetico 17-23 mentre nella GPP è guidato dalla IL-36. Il recettore della IL-36 è in grado di legare tre isoforme della citochina, alfa, beta e gamma, tuttavia in condizioni patologiche questa interazione non è bilanciata e porta all'attiva-



Valeria Corazza, Paolo Gisondi

Psoriasi pustolosa generalizzata, bisogni insoddisfatti dal punto di vista del paziente e del medico

 **GUARDA IL VIDEO**

zione di una cascata citochinica infiammatoria che agisce sul cheratinocita, che a sua volta è responsabile della liberazione di mediatori dell'infiammazione che agiscono sui neutrofili, sulle cellule dendritiche e sulle cellule T per promuovere citochine pro-infiammatorie e attivare il loop infiammatorio.

### **Difficoltà nell'effettuare la diagnosi di GPP**

Dato che la GPP è una malattia eterogenea e che molte altre condizioni cutanee con pustole possono presentare delle somiglianze (come AGEP, eruzioni da farmaci, pemfigo foliaceo) è importante effettuare una diagnosi differenziale. Tuttavia la diagnosi di GPP non è semplice, complice anche il fatto che nelle linee guida manca ancora un consenso tra i criteri ERA-SPEN e quelli giapponesi, dove nei secondi, a differenza dei primi, si prevede la presenza di sintomi sistemici, una conferma istologica e l'assenza di placche psoriasiche.

La GPP presenta infatti diversi sintomi sistemici e anomalie di laboratorio. In particolare il paziente spesso è eritrodermico (eruzione cutanea diffusa con arrossamento e desquamazione della pelle su tutto il corpo), accusa dolore e bruciore, pustole, febbre, malessere, fatigue e spesso può avere anche un interessamento delle mucose. Tra le anomalie di laboratorio rientrano la leucocitosi, la neutrofilia, un aumento di VES e PCR, anomalie epatiche e renali.

Il paziente con GPP può presentare anche altri sintomi legati a manifestazioni extra cutanee e una serie di complicanze, in particolare patologie respiratorie e cardiovascolari, necrosi tubolare renale, colangite neutrofilica, anomalie metaboliche o a volte sepsi.

Vi sono diversi fattori trigger che possono scatenare la malattia, tra cui le terapie farmacologiche, stress particolari o traumi, infezioni e gravidanza. La GPP si verifica più spesso nelle

donne e a tutte le età, con un picco di incidenza intorno alla quinta decade di vita, e ha una prevalenza maggiore in Giappone, Corea e Malesia.

### **Il “patient journey” di chi è affetto da psoriasi pustolosa generalizzata**

Una consensus Delphi italiana ha stabilito che i flare hanno una durata media che va dalle 2 alle 8 settimane, che il 60% dei pazienti con riacutizzazione accede all'ospedale tramite un reparto di emergenza e che nel 40% dei casi viene successivamente ospedalizzato (meno del 10% viene ricoverato in terapia intensiva).

Una diagnosi tempestiva e corretta della GPP rappresenta un bisogno insoddisfatto, dal momento che non sono infrequenti le misdiagnosi legate a un percorso diagnostico errato se il paziente viene visitato al Pronto Soccorso da un medico non dermatologo, alla rarità e alla scarsa conoscenza della patologia e alla sua presentazione clinica poco chiara, ha fatto presente la dr.ssa **Annunziata Dattola**, Università degli studi la Sapienza di Roma.

Il patient journey identificato dalla consensus prevede più spesso un primo contatto con il paziente da parte del Pronto Soccorso e del medico generico, meno frequentemente del dermatologo o di un esperto di malattie infettive/internista in prima istanza. Il passo successivo prevede la visita da parte di un dermatologo o di un infettivologo, mentre la gestione sia del paziente ospedalizzato che di quello dimesso è appannaggio del solo dermatologo.

### **Una nuova opportunità terapeutica che agisce sul meccanismo alla base della GPP**

La terapia, in assenza di linee guida, fino a oggi è stata gestita utilizzando i farmaci per la psoriasi a placche, quindi retinoidi, ciclosporina, metotrexato e steroidi sistemici.

La novità in termini terapeutici è rappresentata da spesolimab, un anticorpo monoclonale umanizzato di tipo Ig1 che inibisce selettivamente il recettore della IL-36, impedendo il rilascio di citochine pro-infiammatorie che portano alla formazione delle pustole. Il farmaco, da somministrare come singola infusione endovenosa, eventualmente ripetibile dopo una settimana in caso di necessità, è da utilizzarsi per il trattamento del flare.

Il programma di sviluppo clinico del farmaco comprende gli studi Effisayil 1 focalizzato sul trattamento della fase attiva della GPP (riacutizzazioni), Effisayil 2 che ha valutato il mantenimento del trattamento e la prevenzione dei flare, e lo studio di estensione a lungo termine in aperto Effisayil ON.

Nei pazienti affetti da GPP il trattamento con spesolimab ha consentito una riduzione rapida e significativamente superiore al placebo della gravità della malattia e il controllo delle riacutizzazioni nel lungo termine.



### Referenze

Dattola A. Le sfide diagnostiche e terapeutiche delle psoriasi pustolose.

# DERMATITE ATOPICA

Dermatite atopica, abrocitinib rapido, flessibile ed efficace anche nelle aree difficili

Dermatite atopica negli adolescenti, malattia sotto controllo a lungo termine grazie a tralokinumab

Dermatite atopica, con lebrikizumab malattia sotto controllo fino a due anni di terapia

Come gestire il paziente in trattamento con abrocitinib

Dermatite atopica, attenzione all'inquinamento e ai cambiamenti climatici

# Dermatite atopica, abrocitinib rapido, flessibile ed efficace anche nelle aree difficili

Nel trattamento della dermatite atopica, il JAK inibitore orale abrocitinib ha mostrato di avere come punti forza la flessibilità del dosaggio, una maggiore rapidità d'azione rispetto al gold standard e un'efficacia uniforme su tutte le zone del corpo, compresi i distretti difficili da trattare, che rappresentano una sfida terapeutica nella pratica clinica.

«Si potrebbe pensare che il farmaco, dato il meccanismo d'azione che prevede l'inibizione selettiva reversibile della JAK1, richieda un trattamento continuo e che la questione della flessibilità del dosaggio possa essere secondaria» ha affermato la relatrice **Anna Campanati**, Professore associato Clinica Dermatologica, Università Politecnica delle Marche. «Tuttavia non è così, poiché la dermatite atopica è una malattia capricciosa che accompagna la vita del paziente e passa attraverso delle fasi di recrudescenza e delle fasi di remissione, per cui è necessario avere la possibilità di modulare il dosaggio in funzione dell'attività o meno della malattia».

## Flessibilità del dosaggio

Questo aspetto è stato valutato nello studio REGIMEN, che aveva due obiettivi principali:

- valutare la persistenza della risposta clinica nei pazienti responder ad abrocitinib 200 mg in relazione al dose tapering (riduzione del dosaggio) o all'interruzione del trattamento
- verificare la ripresa della risposta terapeutica dopo la reintroduzione del farmaco in quei pazienti che avevano subito una riduzione della dose dopo le prime 12 settimane di terapia.

Il disegno dello studio prevedeva tre periodi:

- un primo periodo in aperto di run-in in cui tutti i pazienti ricevevano abrocitinib 200 mg per 12 settimane, seguiti da
- un periodo in doppio cieco di mantenimento di 40 settimane in cui i pazienti venivano randomizzati a continuare a ricevere il farmaco alla dose di 200 mg, alla dose ridotta di 100 mg oppure il placebo,
- una terza fase in cui i pazienti che sviluppavano una riacutizzazione della malattia venivano sottoposti alla terapia di salvataggio con abrocitinib 200 mg più terapia topica.

## Periodo 1 - Run in

Nel primo periodo ha raggiunto l'endpoint primario combina-



prof.ssa Anna Campanati

Dermatite atopica, remissione clinica in aree difficili grazie alla flessibilità di abrocitinib

 **GUARDA IL VIDEO**

to (IGA 0/1, EASI 75) il 64,7% dei pazienti, che sono quindi passati alla seconda fase, il cui obiettivo era verificare il tasso di riacutizzazioni e il tempo mediano alla loro comparsa.

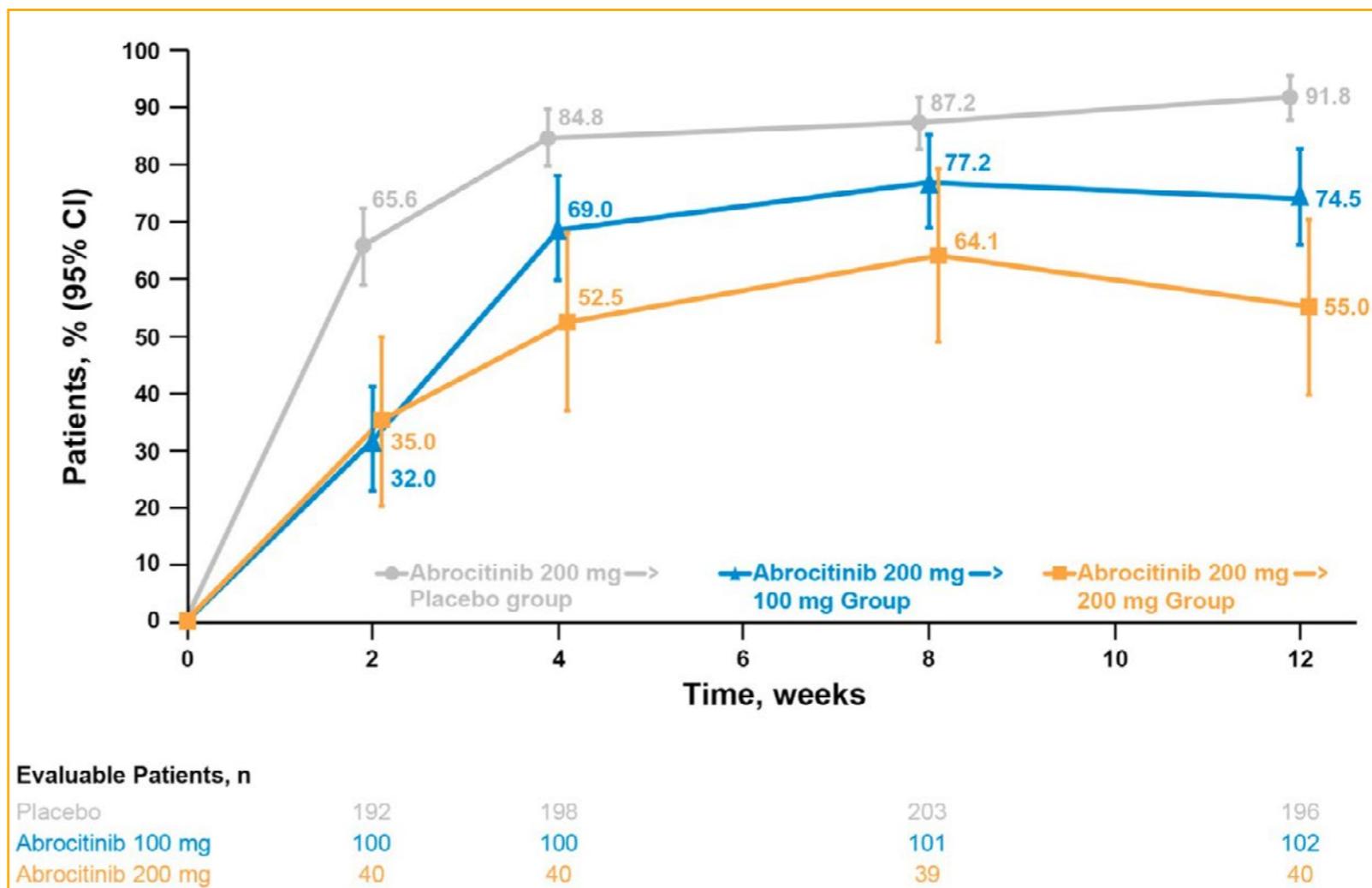
### Periodo 2 - Mantenimento

Nel secondo periodo ha avuto una recidiva il 77,5% dei pazienti nel gruppo placebo, il 39,6% del gruppo 100 mg e il 16,5% del gruppo che aveva continuato con la dose piena. Tra i pazienti sottoposti al placebo l'81% ha sviluppato un flare, in un tempo mediano di circa 28 giorni.

«Questo dato fornisce un'indicazione importante, ovvero che se un paziente responder ad abrocitinib 200 mg interrompe la terapia per qualsiasi motivo possiamo aspettarci nell'81% dei casi una recidiva dopo circa un mese» ha fatto presente Campanati.

Nel gruppo di pazienti che ha continuato il trattamento attivo, il tasso di flare è stato molto più basso, intorno al 18,9% con la dose da 200 mg e del 42,6% con 100 mg.

«Il dato interessante è che emerge chiaramente che un paziente che riceve abrocitinib 200 mg in continuo ha un abbattimento del 90% del rischio di sviluppare una riacutizzazione nel tempo, una percentuale che si attesta al 73% con la dose da 100 mg» ha continuato. «Quindi il dosaggio 200 mg sicuramente mette a riparo dal rischio di recidiva, che rappresenta una delle sfide terapeutiche che noi incontriamo più frequentemente nella pratica clinica».



**Figura 1** – Percentuali di pazienti con ricattura della risposta EASI 75 con abrocitinib 200 mg e terapia topica nel periodo Rescue (Blauvelt et al. 2022).

### Periodo 3 - Rescue

I pazienti che sviluppavano flare entravano nel periodo di salvataggio, in cui ricevevano tutti abrocitinib 200 mg in associazione alla terapia topica per un periodo di 12 settimane, per valutare la capacità di recuperare la risposta clinica EASI 75. **(Figura 1)**

- In questa fase i pazienti con flare che erano stati sottoposti al placebo (76,4%) hanno catturato velocemente la risposta clinica, con circa il 91,8% dei soggetti con restituzione della risposta terapeutica in 12 settimane.
- I partecipanti con flare che erano stati trattati con la dose da

200 mg (16,2%) avevano un tasso di ricattura della risposta terapeutica più basso (55%), legato a un margine di miglioramento minore in quanto il delta di risposta terapeutica in questo caso dipendeva soltanto dall'aggiunta della terapia topica.

- Invece nei soggetti con flare che erano passati alla dose da 100 mg (39,2%) il tasso di ricattura terapeutica a 12 settimane si attestava al 74,5%, più elevato grazie al passaggio a un dosaggio superiore.

Un modello simile è stato osservato anche per altri outcome di efficacia, come la ricattura della risposta IGA 0/1 e il miglioramento del punteggio del picco del prurito su una scala a 4 punti (PP-NRS4). La somministrazione di abrocitinib 200 mg più terapia topica è stato in grado di far raggiungere al paziente una remissione clinica in termini di prurito e IGA 0/1 dopo una recidiva.

«In questo studio non sono emersi eventi di sicurezza differenti rispetto a quelli descritti dalla letteratura nell'ambito degli studi precedenti, con effetti collaterali relativamente poco frequenti e di entità tutto sommato controllabile e gestibile»

## Rapidità d'azione

Lo studio comparativo di fase III JADE DARE, randomizzato, in doppio cieco, ha confrontato abrocitinib 200 mg con dupilumab nel trattamento della dermatite atopica in pazienti adulti con malattia di grado severo (EASI  $\geq$ 16, IGA  $\geq$ 3, NRS prurito  $\geq$ 4).

Abrocitinib si è dimostrato più rapido di dupilumab grazie alla capacità di indurre una risposta EASI 90 già alla settimana 4 che è persistita alla settimana 16, con una differenza statisticamente significativa fra le due molecole e una spiccata azione sul prurito che è regredito in pochi giorni.

«È vero che molti dati di letteratura ci dicono che in realtà comparare un JAK inibitore con dupilumab è un po' come con-

frontare un centometrista con un maratoneta e che nel lungo periodo le differenze in termini di efficacia tendono ad assottigliarsi quando si prendono in considerazione degli obiettivi terapeutici standard come l'EASI 75, ma è anche vero che la differenza in termini di rapidità di azione tra le due molecole persiste se si considerano degli obiettivi sfidanti come l'EASI 90» ha osservato la relatrice.

Questo è stato confermato anche da una analisi post hoc di JADE DARE, nella quale è emerso che la possibilità dopo 26 settimane di ottenere la remissione quasi completa della malattia (EASI 90), l'assenza del prurito (PP-NRS 0/1) e un impatto della malattia minimo o nullo sulla qualità della vita (DLQI 0/1), è risultata doppia con abrocitinib rispetto a dupilumab. Ha infatti raggiunto questa risposta in domini multipli il 12% dei pazienti trattati con dupilumab in confronto al 24% con abrocitinib 200 mg.

## Efficacia nei distretti difficili da trattare

I distretti difficili complicano molto la gestione terapeutica perché, anche quando si riesce a ottenere un buon controllo della malattia, impediscono di raggiungere la soddisfazione globale effettiva del paziente. Si tratta infatti di aree visibili che hanno un impatto maggiore sulla qualità di vita e la cui presenza può compromettere la compliance al trattamento.

Un'analisi post hoc del trial JADE COMPARE ha evidenziato che abrocitinib 200 mg è in grado di determinare una risposta EASI 75 anche nell'area della testa e del collo mediamente in 29 giorni, con un effetto più rapido rispetto alla dose da 100 mg (57 giorni). La risposta delle aree critiche inoltre è stata indipendente dal grado dell'interessamento cutaneo e con una rapidità sovrapponibile al resto del corpo, sottolineando un'uniformità della risposta.

In conclusione:

- Abrocitinib 200 mg, insieme ai dosaggi da 100 e 50 mg, garantisce la possibilità di utilizzare un dosaggio flessibile, un valore aggiunto in una patologia cronica che persiste spesso per tutto l'arco della vita del paziente e che può andare incontro a fenomeni di riduzione della compliance al trattamento.
- Abrocitinib è un farmaco rapido che garantisce una rapidità di insorgenza dell'efficacia terapeutica già al secondo giorno di trattamento, in misura superiore agli standard of care.
- Inoltre abrocitinib consente di superare il problema delle aree difficili da trattare uniformando la risposta clinica.

### Referenze

Campanati A. Abrocitinib in Dermatite Atopica: Ready 2 Relieve.

Blauvelt A et al. Abrocitinib induction, randomized withdrawal, and retreatment in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: Results from the JAK1 Atopic Dermatitis Efficacy and Safety (JADE) REGIMEN phase 3 trial. *J Am Acad Dermatol.* 2022 Jan;86(1):104-112.



# Dermatite atopica negli adolescenti, malattia sotto controllo a lungo termine grazie a tralokinumab

La dermatite atopica è più diffusa nei bambini che negli adulti e sussiste un bisogno insoddisfatto di ulteriori trattamenti per le forme da moderata a grave.

Tralokinumab è un anticorpo monoclonale che neutralizza specificamente l'interleuchina 13 ed è approvato per il trattamento della dermatite atopica da moderata a grave negli adulti in diversi paesi, e per gli adolescenti in Europa/Regno Unito, Canada ed Emirati Arabi Uniti.

## Tralokinumab in pazienti adolescenti con malattia moderata/grave

ECZTRA 6 è uno studio di fase III, randomizzato, controllato con placebo, della durata di 52 settimane, che ha valutato tralokinumab su 289 adolescenti di età compresa tra 12 e 17 anni con malattia da moderata a grave non adeguatamente controllata e candidati alla terapia sistemica.

Tutti i partecipanti, indipendentemente dall'età, hanno ricevuto una dose iniziale di 150 mg o 300 mg di tralokinumab, oppure placebo per le prime 16 settimane dopo una dose di carico alla settimana 0 (il doppio della dose assegnata). Gli endpoint primari erano il raggiungimento alla settimana 16 di un punteggio pari a 0/1 (pelle libera o quasi libera da lesioni) nell'Investigator's Global Assessment (IGA) e/o una riduzione del 75% rispetto al basale nell'Eczema Area and Severity Index (EASI 75).

I pazienti che avevano iniziato il trattamento con tralokinumab e che hanno raggiunto gli endpoint primari alla settimana 16 senza ricorrere a "rescue medication" (inibitori topici della calcineurina, corticosteroidi topici o farmaci sistemici per il trattamento della dermatite atopica) venivano nuovamente randomizzati a ricevere il dosaggio originale (300 mg o 150 mg) o placebo in monoterapia ogni 2 o 4 settimane per ulteriori 36 settimane. Quelli che non incontravano la risposta a 16 settimane venivano passati a tralokinumab 300 mg ogni 2 settimane in aperto più steroidi topici opzionali. I soggetti che hanno



prof.ssa Anna Belloni Fortina

Dermatite atopica, tralokinumab efficace a lungo negli adolescenti. Novità della penna monouso

 **GUARDA IL VIDEO**

completato lo studio senza problemi di sicurezza erano idonei a partecipare allo studio di estensione in aperto ECZTEND.

## Analisi dell'entità e della persistenza del controllo della malattia

Obiettivo della prima analisi presentata al congresso era valutare la risposta EASI e gli esiti riferiti dai pazienti (PRO) in ECZTRA 6 negli adolescenti sottoposti a tralokinumab per l'intero periodo di trattamento di 52 settimane

### Efficacia alle settimane 16 (rispetto al placebo) e 52

Ha raggiunto gli endpoint primari alla settimana 16 una percentuale maggiore di pazienti trattati con tralokinumab rispetto al placebo, con un miglioramento progressivo dell'EASI osservato fino alla settimana 52. (Figura 1)

Le percentuali cumulative di pazienti che avevano utilizzato in concomitanza steroidi topici (qualsiasi dosaggio) come "rescue medication" durante le prime 16 settimane sono state inferiori con tralokinumab (29,9%) rispetto al placebo (56,4%).

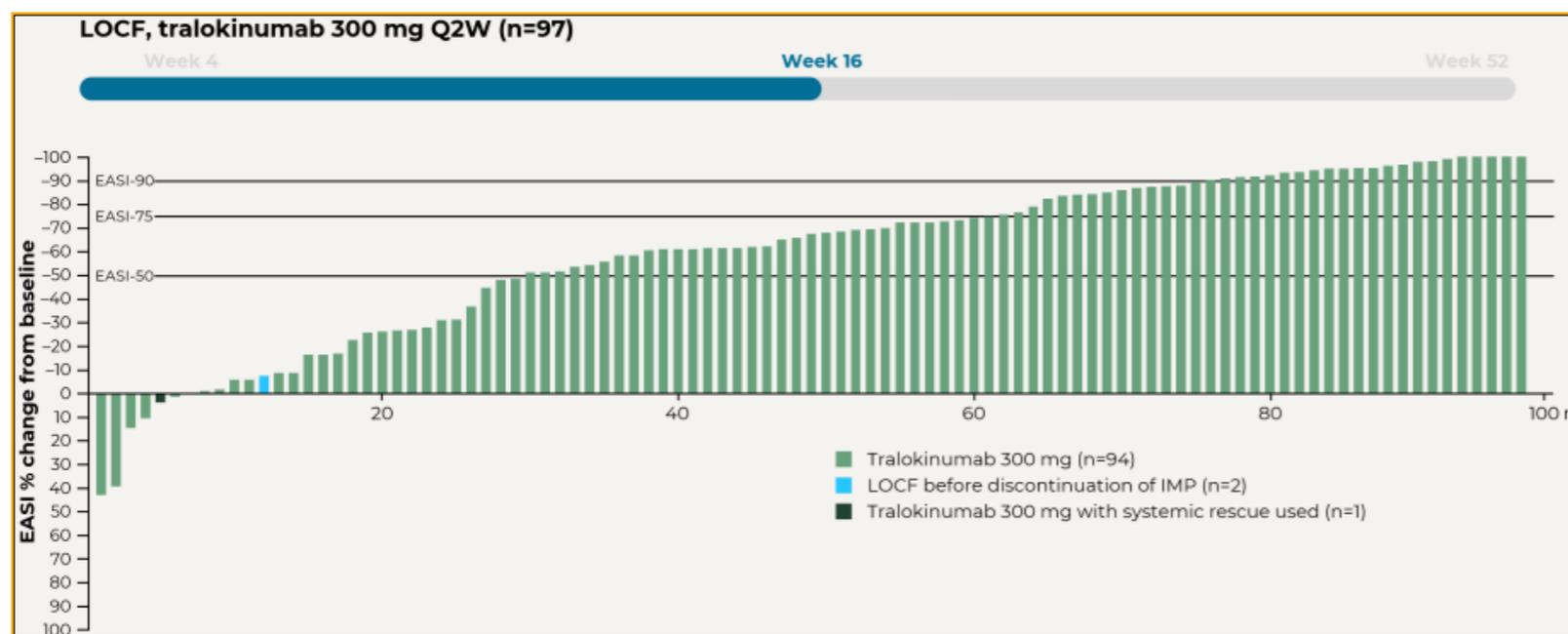


Figura 1 – Variazione rispetto al basale del punteggio EASI nel corso di 52 settimane

Nel corso di 52 settimane, la percentuale cumulativa di pazienti trattati con tralokinumab che utilizzavano steroidi topici è salita al 47,4%, dato che questi farmaci erano consentiti come opzione concomitante nel braccio in aperto.

### Controllo dei sintomi alle settimane 16 (rispetto al placebo) e 52

Il punteggio su scala numerica (NRS) del prurito è migliorato in una quota maggiore di soggetti in trattamento attivo rispetto al placebo dal basale alla settimana 16, con un ulteriore miglioramento fino alla settimana 52.

Miglioramenti progressivi nel tempo sono stati osservati anche per le percentuali di pazienti che hanno ottenuto riduzioni del prurito  $\geq 4$ , un punteggio POEM (Patient-Oriented Eczema Measure)  $\geq 4$  e un punteggio CDLQI (Children's Dermatology Life Quality Index)  $\geq 6$ , rispetto al basale.

«Alla settimana 16, tralokinumab 300 mg ogni 2 settimane ha migliorato l'EASI e i PRO negli adolescenti con malattia da moderata a grave, con un miglioramento progressivo e sostenuto

osservato fino alla settimana 52» hanno concluso gli autori. «Tralokinumab 300 mg una volta ogni 2 settimane rappresenta un'opzione terapeutica efficace e ben tollerata per la dermatite atopica non controllata negli adolescenti, con un profilo di sicurezza a lungo termine rassicurante».

## Analisi ad interim del trial ECZTEND

I pazienti che hanno completato ECZTRA 6 senza problemi di sicurezza erano idonei a partecipare allo studio di estensione in aperto ECZTEND, della durata di 5 anni,

che ha coinvolto soggetti adulti e adolescenti con dermatite atopica in 11 paesi che in precedenza avevano partecipato agli studi originali ECZTRA 1-8 o allo studio indipendente TraSki.

Le analisi preliminari presentate al congresso hanno incluso tutti gli adolescenti passati da ECZTRA 6 a ECZTEND che avevano ricevuto fino a 2 anni di trattamento con tralokinumab al cut-off dei dati il 30 aprile 2022 (52 settimane nello studio originale e 56 settimane in ECZTEND, n=127).

## Risultati di efficacia alla settimana 56 di ECZTEND

Dei 127 pazienti arruolati, 31 (24%) avevano risposto a tralokinumab (IGA 0/1 e/o EASI 75 senza utilizzo di “rescue medication”) alla settimana 16 di ECZTRA 6, 57 (45%) erano non-responder e i restanti 39 (31%) provenivano dal gruppo trattato con placebo durante il periodo di trattamento iniziale di 16 settimane.

Sono state poi analizzate le percentuali di pazienti che hanno ottenuto una risposta EASI 75 o EASI 90 rispetto al basale dello studio originale e punteggi EASI  $\leq 7$ , Worst Weekly Pruritus NRS  $\leq 4$  e CDLQI  $\leq 6$ . Le analisi di efficacia sono state limitate alla settimana 56, che rappresentava l'intervallo di tempo più lungo in cui tutti i 127 partecipanti avevano/o avrebbero potuto avere i dati se non si fossero ritirati da ECZTEND al momento del cut-off dei dati.

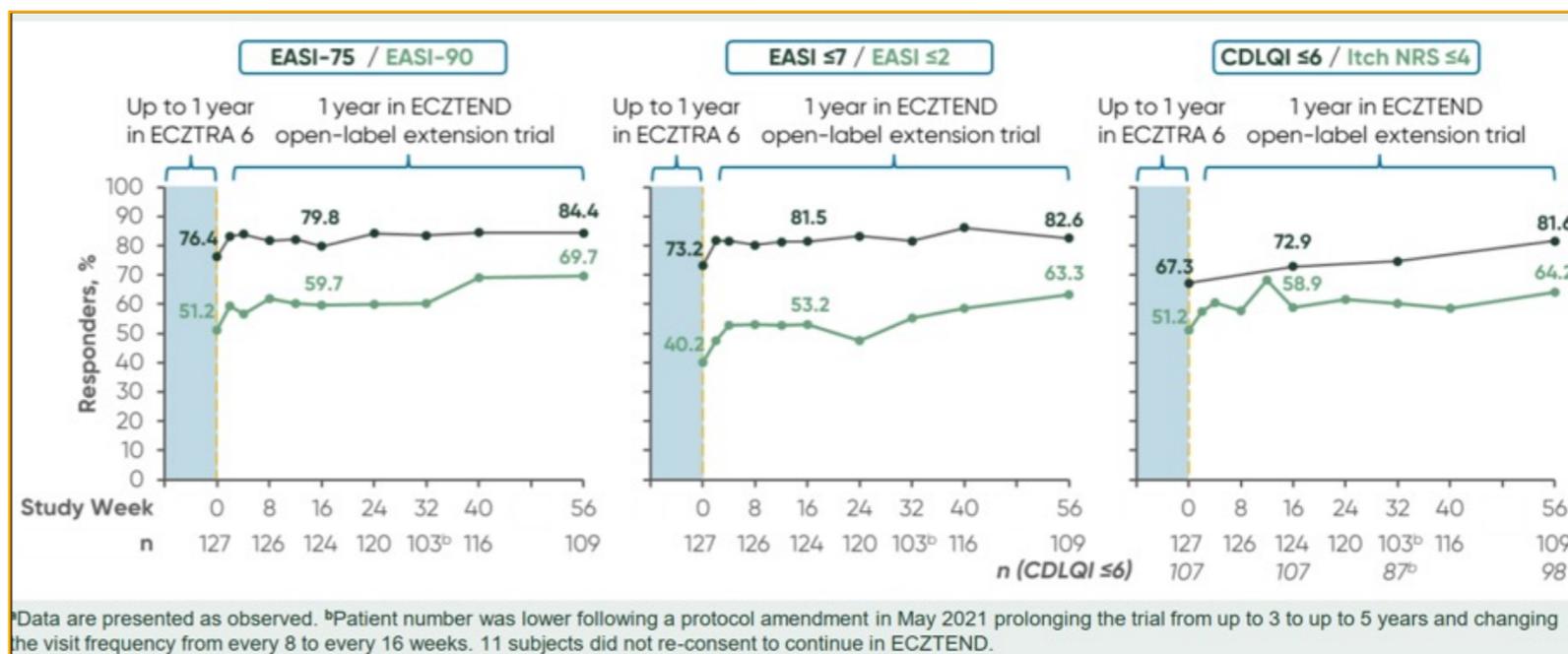
Alla settimana 56 di ECZTEND, sono state osservate risposte EASI 75 ed EASI 90 rispettivamente nell'84,4% e nel 69,7% dei pazienti. Ha raggiunto un punteggio EASI

$\leq 7$  (da nessuna malattia a malattia lieve) l'82,6% dei pazienti, un punteggio EASI  $\leq 2$  il 63,3%, un punteggio CDLQI  $\leq 6$  (da nessun effetto a effetto lieve) l'81,6%, un punteggio di 0/1 nell'IGA il 61,5% e un punteggio NRS del prurito  $\leq 4$  (da nessun prurito a prurito lieve) il 64,2%. **(Figura 2)**

## Profilo di sicurezza coerente con i trial precedenti

Dal punto di vista degli eventi avversi di particolare interesse, è stata osservata una bassa incidenza di congiuntivite (che include congiuntivite, congiuntivite allergica, congiuntivite batterica e congiuntivite virale), pari a 3,0 eventi per 100 anni/paziente. Non sono stati segnalati eventi di cheratite o cheratocongiuntivite, eczema erpetico, infezioni cutanee che richiedevano un trattamento sistemico o tumori maligni.

«Il trattamento con tralokinumab fino a 2 anni ha fornito il controllo della malattia a lungo termine negli adolescenti con dermatite atopica da moderata a grave, con un profilo di sicurezza in ECZTEND che è rimasto coerente con quello dello



**Figura 2** – Percentuali dei pazienti che hanno raggiunto gli obiettivi di efficacia (casi osservati).

studio ECZTRA 6, con tassi inferiori di eventi avversi» hanno concluso gli autori. «Nel complesso i risultati di efficacia riferiti dai medici e dai pazienti erano simili a quelli osservati nei soggetti adulti».

### Referenze

Wollenberg A et al. Progressive and Sustained Disease Control in Patients with Atopic Dermatitis (AD) Aged 12-17 Years Treated with Tralokinumab 300 mg for 52 Weeks. SKIN The Journal of Cutaneous Medicine, 8(2), s377.

Wollenberg A et al. Long-term efficacy of tralokinumab in adolescents with moderate-to-severe atopic dermatitis. Journal of Dermatology for Physician Assistants 17(3):p 86, Summer 2023.



# Dermatite atopica, con lebrikizumab malattia sotto controllo fino a due anni di terapia

Nei pazienti affetti da dermatite atopica da moderata a grave il trattamento con lebrikizumab ha consentito di tenere sotto controllo la malattia fino a due anni di terapia, con risultati importanti anche nelle aree difficili da trattare.

La dermatite atopica è una malattia infiammatoria cronica multifattoriale che ha un impatto notevole sulla qualità di vita dei pazienti, quindi disporre di più alternative terapeutiche offre la possibilità di utilizzare il farmaco più appropriato per rispondere alle esigenze di ogni singolo paziente, ha osservato la prof.ssa **Silvia Mariel Ferrucci**, Fondazione IRCCS Cà Granda, Ospedale Maggiore Policlinico, Milano

Lebrikizumab è un anticorpo monoclonale di tipo Ig4 che si lega all'interleuchina (IL)-13 in un epitopo, consentendo quindi alla citochina di legare comunque il recettore alfa-1 ma impedendo l'eterodimerizzazione del recettore condiviso con la IL-4 (IL-13R $\alpha$ 1/IL-4R $\alpha$ ) e bloccando il segnale. Tuttavia non impedisce il legame della IL-13 con il recettore alfa-2 e quindi consente l'internalizzazione della citochina nella cellula e la sua funzione regolatrice endogena.

Negli studi registrativi ADvocate 1 e 2, dopo un periodo di screening 689 pazienti affetti da dermatite atopica moderata/grave (EASI  $\geq$  16, IGA  $\geq$  3, BSA  $\geq$  10%) sono stati randomizzati in rapporto 1:2 a ricevere placebo o lebrikizumab 250 mg ogni 2 settimane.

Una volta completate 16 settimane di terapia è stato valutato l'endpoint primario (IGA 0/1, EASI 75), dopodiché i pazienti responder sono entrati in una fase di mantenimento. Sono stati nuovamente randomizzati in rapporto 1:1:2 a ricevere placebo o lebrikizumab 250 mg ogni 4 settimane oppure ogni 2 settimane, mentre i non responder (braccio escape) sono stati trattati con lebrikizumab 250 mg ogni 2 settimane. Al termine delle 52 settimane previste, i partecipanti potevano accedere allo studio a lungo termine ADjoin.



dott.ssa Silvia Mariel Ferrucci

Lebrikizumab, meccanismo e importanza nella dermatite atopica

 **GUARDA IL VIDEO**

## Buoni risultati anche negli endpoint più sfidanti

Alla 16a settimana, in ADvocate 1 hanno raggiunto il punteggio di 0/1 [pelle libera o quasi libera da lesioni] con un miglioramento di almeno 2 punti rispetto al basale nell'Investigator Global Assessment (IGA) il 43,1% dei pazienti in trattamento attivo contro il 12,7% del braccio placebo. Hanno ottenuto una risposta EASI 75 (riduzione di almeno il 75% vs basale nell'Eczema Area and Severity Index) il 58,8 dei partecipanti nel gruppo lebrikizumab in confronto al 16,2% con il placebo. Nello studio ADvocate 2 i risultati sono stati rispettivamente 33,2% vs 10,8% per l'IGA e 52,1% vs 18,1% per la risposta EASI 75. (Figura 1)

Riguardo agli endpoint più sfidanti, a 16 settimane con lebrikizumab in ADvocate 1 la risposta EASI 90 è stata raggiunta dal 38,2% dei pazienti, una riduzione di almeno 4 punti nella scala del prurito dal 46,3%, un miglioramento di almeno 2 punti nella scala relativa alla perdita del sonno dal 38,7% e un miglioramento di almeno 4 punti nella qualità della vita dal 75,5%, in questo caso con una crescita molto rapida nelle prime 4 settimane di trattamento. Risultati sovrapponibili in tutti i parametri sono stati osservati in ADvocate 2.

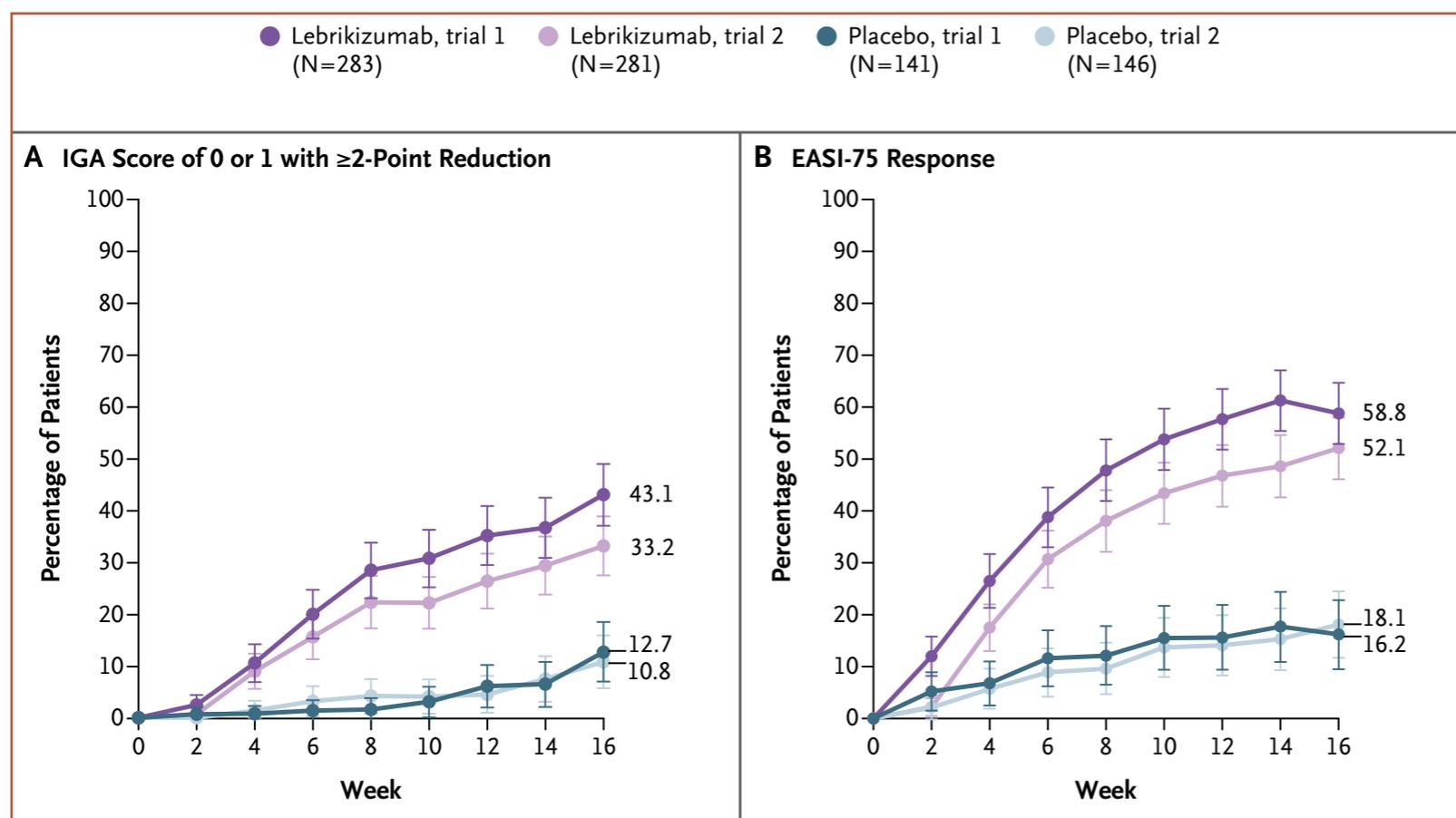
## Malattia sotto controllo anche nel lungo periodo

Nel periodo di mantenimento dalla settimana 16 alla 52, così come nello studio di estensione ADjoin fino a 194 settimane, i risultati si sono mantenuti costanti nel tempo, con circa il 96%

dei pazienti in trattamento attivo che ha mantenuto la risposta EASI 75 e l'82% circa la risposta EASI 90, così come nel miglioramento del prurito, con risultati sovrapponibili indipendentemente dalla frequenza del dosaggio (ogni 2 o 4 settimane).

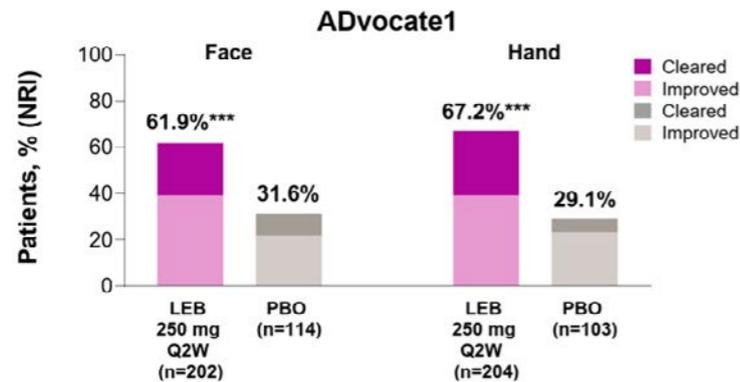
In entrambi i trial ADvocate e nello studio ADhere, l'analisi delle aree difficili da trattare ha messo in luce l'efficacia di lebrikizumab nel migliorare la cute e ridurre le lesioni della dermatite del volto e delle mani in molti pazienti (tra il 60 e il 70%), con o senza l'uso concomitante di steroidi topici (previsti in ADhere). (Figura 2)

Nei dati aggregati degli studi registrativi lebrikizumab ha consentito il raggiungimento di un punteggio IGA pari a 0 nel 31% dei responders, una risposta EASI



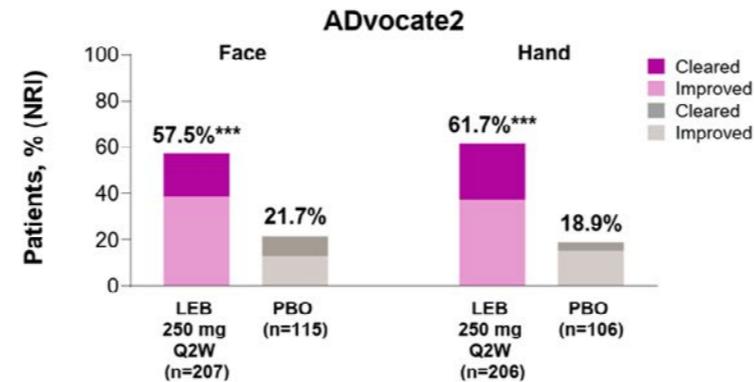
**Figura 1** – Trend delle risposte IGA ed EASI 75 in ADvocate 1 [trial 1, Intention-to-Treat Population] e ADvocate 2 [trial 2, Modified Intention-to-Treat Population] (Silverberg JI et al. 2023).

**ADvocate1: At Week 16, Facial Dermatitis and Hand Dermatitis Improved or Cleared in 62% and 67% of LEB Q2W-Treated Patients,<sup>a</sup> Respectively**



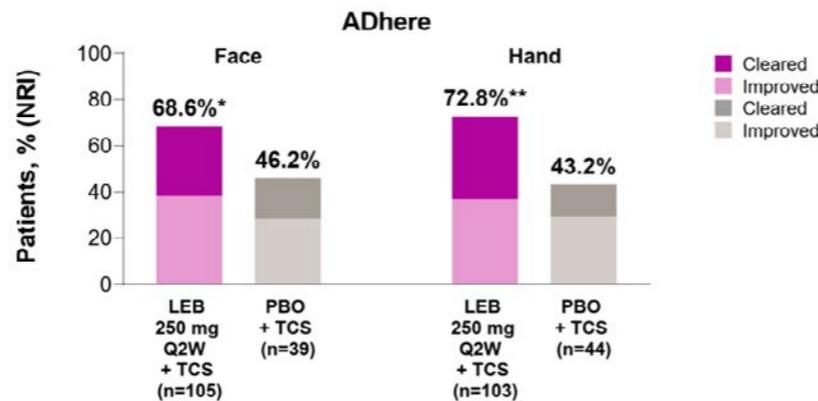
\*\*\* p<0.001 vs. PBO  
<sup>a</sup> With facial or hand dermatitis at baseline  
 Note: Improvement is defined based on clinician assessment of "Improved" or "Cleared" at Week 16. Patients who use rescue medication or discontinued treatment or with missing data are considered non-responders. p-Value is from the Fisher exact test. The stacked bar shows total percentage. Total percentage = patients improved + patients cleared

**ADvocate2: At Week 16, Facial Dermatitis and Hand Dermatitis Improved or Cleared in 58% and 62% of LEB Q2W-Treated Patients,<sup>a</sup> Respectively**



\*\*\* p<0.001 vs. PBO  
<sup>a</sup> With facial or hand dermatitis at baseline  
 Note: Improvement is defined based on clinician assessment of "Improved" or "Cleared" at Week 16. Patients who use rescue medication or discontinued treatment or with missing data are considered non-responders. p-Value is from the Fisher exact test. The stacked bar shows total percentage. Total percentage = patients improved + patients cleared

**ADhere: At Week 16, Facial Dermatitis and Hand Dermatitis Improved or Cleared in 69% and 73% of LEB Q2W-Treated Patients,<sup>a</sup> Respectively**



\* p<0.05 vs. PBO; \*\* p<0.01 vs. PBO  
<sup>a</sup> With facial or hand dermatitis at baseline  
 Note: Improvement is defined based on clinician assessment of "Improved" or "Cleared" at Week 16. Patients who use rescue medication or discontinued treatment or with missing data are considered non-responders. p-Value is from the Fisher exact test. The stacked bar shows total percentage. Total percentage = patients improved + patients cleared

In termini di sicurezza, nei dati aggregati di 8 studi di fase II/III sono stati riportati eventi avversi nel 64% dei 1.720 pazienti con maggiore esposizione al farmaco, prevalentemente di grado lieve/moderato e che in pochi casi (4,2%) hanno portato all'interruzione della terapia. Tra gli effetti collaterali segnalati più frequentemente anche con altri anticorpi monoclonali, tra i 1.720 partecipanti citati si sono verificate congiuntiviti nel 6,5% dei soggetti (1,8% con placebo) e herpes nell'1% (0,5% con placebo).

**Referenze**

Ferrucci SM. Lebrikizumab: una nuova strategia terapeutica in dermatite atopica  
 Silverberg JI et al. Two Phase 3 Trials of Lebrikizumab for Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis. N Engl J Med. 2023 Mar 23;388(12):1080-1091.  
 Murase JE et al. Improved and Cleared Facial and Hand Dermatitis With Lebrikizumab in Patients With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis. Poster 381 presented at Revolutionizing Atopic Dermatitis (RAD); Washington, DC, USA; 29 April - 1 May 2023.

**Figura 2** – Efficacia di lebrikizumab sulle aree difficili da trattare: testa e collo (Murase JE et al 2023).

100 nel 20% e una risoluzione completa o quasi del prurito (punteggio 0/1) nel 31%, risultati sovrapponibili con entrambi i dosaggi e che sono rimasti costanti nel tempo fino a 1 anno di trattamento.

# Come gestire il paziente in trattamento con abrocitinib

Gli obiettivi accettabili del trattamento per il paziente affetto da dermatite topica, definiti da una revisione italiana del 2022 di varie società scientifiche che richiama le linee guide europee, prevedono che:

- a 3 mesi venga raggiunta rispetto al basale una riduzione di almeno il 50% nell'Eczema Area and Severity Index (EASI 50) o un delta di almeno 3 punti nella scala numerica del prurito (NRS), oltre a un miglioramento della qualità di vita netto pari a un delta di 4 punti nel Dermatology Life Quality Index (DLQI) oppure un delta di 5 punti nell'Atopic Dermatitis Control Tool (ADCT)
- a 6 mesi vengano raggiunti obiettivi più sfidanti, ovvero una risposta EASI 75/un miglioramento del prurito di almeno 4 punti e un punteggio DLQI complessivo  $\leq 5$ /punteggio ADCT inferiore a 7

## Condivisione medico paziente nella scelta terapeutica

La scelta del farmaco giusto, soprattutto quando aumenta il numero delle terapie disponibili, deve essere condivisa tra il medico e il paziente previa un'accurata spiegazione da parte del medico delle varie opzioni e delle differenze tra le diverse molecole.

Non esiste un farmaco che va bene per tutti i pazienti e nella scelta bisogna tenere conto dell'età, del grado della malattia, dell'intensità del prurito, della localizzazione delle lesioni nelle aree difficili da trattare, dell'impatto percepito della malattia sulla qualità di vita, della preferenza del paziente riguardo

alla modalità di somministrazione e del profilo di sicurezza e tollerabilità dei farmaci.

Il paziente nel quale abrocitinib è controindicato deve avere un'ipersensibilità al principio attivo o agli eccipienti, infezioni sistemiche attive gravi tra cui la tubercolosi (se il paziente ha un test quantiferon positivo si gestisce come con i biologici, facendo terapia preventiva prima di iniziare abrocitinib), compromissione epatica grave, gravidanza e allattamento.

Prima di iniziare abrocitinib, come per le terapie biologiche si fa un emocromo, si valutano la funzionalità renale ed epatica, si valutano i parametri lipidici, si fa lo screening delle infezioni



prof.ssa Alessandra Narcisi

Dermatite atopica, quali sono i pazienti candidabili al trattamento con abrocitinib?

 **GUARDA IL VIDEO**

(TBC ed epatiti virali), una valutazione del rischio di tromboembolismo venoso (TEV) chiedendo al paziente se ci sono state trombosi venose primarie o secondarie in età giovanile nella sua famiglia o nella sua storia clinica, del rischio di eventi cardiovascolari maggiori (MACE) nella storia clinica del paziente o nei familiari di primo grado in età giovanile e del rischio di tumori maligni chiedendo se il paziente ha avuto tumori o se nella famiglia ci sono stati parenti di primo grado che hanno avuto un tumore in età giovanile e infine una valutazione delle vaccinazioni (come quella per l'herpes zoster, la cui riattivazione può essere un evento avverso in corso di terapia).

«Noi non consigliamo a tutti i pazienti di fare il vaccino per l'herpes zoster prima dell'inizio della terapia, anche perché non tutti sono complianti, e lo consigliamo a chi ha più di 60-65 anni e ha già avuto un episodio di zoster, quindi è più predisposto oppure è più immunodepresso a causa di altre malattie o altre terapie precedenti» ha spiegato la dr.ssa **Alessandra Narcisi**, Specialista in Dermatologia e Venereologia, Unità Dermatologia IRCCS Humanitas, Rozzano (MI).

La terapia non deve essere iniziata se nell'emocromo allo screening la conta piastrinica è inferiore a 150.000, la conta assoluta dei linfociti è inferiore a 500, la conta assoluta dei neutrofili è inferiore a 1.200 e l'emoglobina è inferiore a 10.

### Posologia flessibile anche in corso di terapia

Abrocitinib può essere utilizzato alle dosi da 100 o 200 mg da somministrarsi per via orale una volta al giorno. Iniziare con la dose da 200 mg è appropriato nei pazienti con alto carico di malattia e non ad alto rischio per i fattori di rischio sopra menzionati, con la possibilità di scendere alla dose più bassa quando la malattia si stabilizza. Nel paziente a rischio di TEV, MACE o tumori maligni la dose iniziale raccomandata è quella da 100 mg.



prof. Paolo Amerio

Dermatite atopica, abrocitinib permette di personalizzare il trattamento

 **GUARDA IL VIDEO**

È possibile variare la dose in base all'efficacia e alla tollerabilità. Nel mantenimento, come per tutti i JAK inibitori, si consiglia di utilizzare la dose efficace più bassa. Il farmaco può essere associato alla terapia topica e può essere assunto indipendentemente dai pasti, meglio se alla stessa ora del giorno in modo da avere un ritmo circadiano stabile soprattutto per il sollievo dei sintomi, in particolare del prurito. Nei pazienti con più di 65 anni la dose raccomandata è di 100 mg una volta al giorno.

«Noi tendiamo a iniziare con i 200 mg per poi scendere eventualmente a 100 mg quando abbiamo un buon controllo della malattia, ovvero una risposta EASI 75, se non EASI 90, nell'arco di 4-6 mesi. Se dopo il passaggio a 100 mg si perde un po' di efficacia si può risalire alla dose da 200 mg» ha fatto presente la relatrice.

Nei pazienti con insufficienza epatica non sono richieste modifiche della dose in caso di condizione lieve o moderata, mentre il farmaco è controindicato nell'insufficienza grave.

Nell'insufficienza renale moderata deve essere dimezzata la dose e in quella grave bisogna avviare la terapia con la dose da 50 mg e comunque non superare la dose da 100 mg una volta al giorno.

### **Monitoraggio in corso di terapia e sospensione/interruzione del trattamento**

Durante il trattamento bisogna effettuare un emocromo completo dopo 4 settimane e in seguito secondo la normale gestione dei pazienti, la valutazione dei parametri lipidici dopo 4 mesi e in seguito secondo le linee guida cliniche relative all'iperlipidemia, non è necessario monitorare la funzionalità epatica e renale e lo screening delle infezioni è previsto secondo la normale gestione dei pazienti.

Abrocitinib deve essere interrotto/sospeso in caso di conta piastrinica inferiore a 50.000, conta assoluta dei linfociti inferiore a 500 con la possibilità di riprendere il trattamento se la conta risale oltre quella soglia, conta assoluta dei neutrofili inferiore a 1.000 con la possibilità di riprendere il trattamento se la conta risale oltre quella soglia, emoglobina inferiore a 8 con la possibilità di riprendere il trattamento se il valore risale oltre quella soglia.

In caso di nuova infezione il trattamento va sospeso se l'infezione è grave o opportunistica oppure in presenza di sepsi o herpes zoster. Se è invece lieve/moderata si può riprendere il trattamento una volta che l'infezione è sotto controllo dopo una terapia antimicrobica standard, altrimenti abrocitinib va temporaneamente interrotto.

I JAK inibitori possono essere usati solo in mancanza di alternative terapeutiche nei pazienti con almeno 65 anni di età, nei fumatori o in coloro che hanno fumato a lungo nel passato, in quelli con una storia di malattia cardiovascolare aterosclerotica o con fattori di rischio cardiovascolare e nei soggetti con fattori di rischio oncologici.

In conclusione:

- Abrocitinib si è dimostrato efficace, rapido e in grado di mantenere una risposta clinica nei pazienti con dermatite atopica.
- È una valida opzione terapeutica in tutti i fenotipi della malattia, nei pazienti difficili da trattare e in quelli con coinvolgimento di aree cutanee difficili.
- Gli effetti collaterali più comuni sono di entità lieve o moderata e raramente portano all'interruzione della terapia.
- L'incidenza di TEV, MACE e neoplasie è risultata bassa negli studi di estensione.
- Per i pazienti a maggior rischio di incorrere in eventi avversi specifici associati all'uso delle terapie avanzate il rischio può essere minimizzato con screening e monitoraggio adeguati.

### **Referenze**

Narcisi A. Management del paziente in trattamento con abrocitinib.

# Dermatite atopica, attenzione all'inquinamento e ai cambiamenti climatici

Numerosi studi hanno dimostrato la connessione tra cambiamenti climatici ed incremento della dermatite atopica ed anche tra inquinamento ambientale e aumento della patologia.

La cute dei soggetti affetti da dermatite atopica è infatti maggiormente sensibile se esposta a ossido di azoto, ozono e idrocarburi policiclici aromatici (IPA).

Non solo, l'esposizione delle future mamme agli agenti inquinanti favorisce i rischi di sviluppo della dermatite atopica entro i primi sei mesi di vita del neonato.

Per ridurre il rischio di sviluppo ed esacerbazione delle patologie della cute, in particolar modo della dermatite atopica, occorrono strategie di politiche ambientali che limitino l'utilizzo dei combustibili fossili, promuovano pratiche di gestione sostenibile del territorio riducendo la quantità di inquinamento atmosferico e prevedano l'installazione di dispositivi di filtraggio dell'aria negli ambienti indoor.

Numerosi studi hanno infatti dimostrato non solo la connessione tra cambiamenti climatici ed incremento della dermatite atopica, ma anche tra inquinamento ambientale e aumento della patologia. Inoltre, il trend in crescita dell'inquinamento atmosferico, dovuto soprattutto all'incremento dei veicoli a motore e all'uso del carbone per la produzione di energia elettrica, impatta sulla salute umana sin dall'età pre-natale. L'esposizione delle future mamme agli agenti inquinanti favorisce infatti i rischi di sviluppo della dermatite atopica entro

i primi sei mesi di vita del neonato. Anche l'inquinamento derivante dagli incendi boschivi ha le sue ripercussioni in termini di aumento dei casi di dermatite atopica negli adulti e nei bambini.

La dermatite atopica è in costante aumento in termini di incidenza e prevalenza, soprattutto nei paesi industrializzati. In Europa e negli Stati Uniti, dati recenti (NOTE 1,2) suggeriscono che coinvolga circa il 20% dei bambini e il 7-14% degli adulti, con sostanziali variazioni tra i diversi Paesi.

“È noto – afferma il Prof. **Luca Stingeni**, Presidente del 98° Congresso Nazionale SIDeMaST, Professore Ordinario di Dermatologia dell'Università di Perugia e Direttore della Clinica Dermatologica e del Dipartimento di Medicina Generale e Specialistica dell'Azienda Ospedaliera di Perugia – che variabili climatiche come la temperatura, l'umidità dell'aria, il carico di pollini e l'esposizione ai raggi UV influenzino i segni e i sintomi della dermatite atopica. Ma più recentemente, l'inquinamento ambientale è stato segnalato come fattore di induzione e/o aggravamento della patologia atopica attraverso molteplici meccanismi biologici. Tra questi, la formazione di radicali liberi dell'ossigeno (ROS), lo stress ossidativo, la compromissione della barriera cutanea e una risposta infiammatoria”.

Considerando che, la cute rappresenta l'organo più esteso del corpo umano e funge da barriera tra l'organismo e l'ambiente esterno, il costante contatto con l'ambiente e gli inquinanti atmosferici può danneggiare direttamente la funzione di bar-

riera cutanea e alterare l'omeostasi, vale a dire il processo che tende a mantenere stabili le condizioni interne all'organismo. Questa alterazione contribuisce allo sviluppo e all'esacerbazione delle malattie cutanee, tra le quali la dermatite atopica. In particolar modo, la cute dei soggetti che ne sono affetti è maggiormente sensibile se esposta a ossido di azoto, ozono e idrocarburi policiclici aromatici (IPA).

“L'alterazione della funzione della barriera epidermica – spiega l'esperto – viene misurata dal Dermatologo con la metodica TEWL (Trans Epidermal Water Loss), ovvero lo studio della perdita di acqua attraverso l'epidermide. Già nel 1998 uno studio condotto a Monaco (NOTA 3) ha dimostrato che se si espone la cute di soggetti affetti da dermatite atopica al biossido di azoto presente in un ambiente inquinato aumenta la TEWL quale indicatore di compromissione della barriera cutanea”.

Più recentemente (2018), alcuni studiosi cinesi (NOTA 4) hanno dimostrato che l'alterazione della barriera cutanea è in grado di generare radicali liberi e alterazioni strutturali delle membrane cellulari delle cellule dell'epidermide. È stato provato inoltre che la sua funzione è compromessa dall'esposizione al particolato.

Per valutare gli effetti dell'inquinamento atmosferico sulla dermatite atopica sono stati condotti in Europa numerosi studi che, sebbene non omogenei per inquinanti presi in esame, fonte di inquinamento e concentrazione delle sostanze inquinanti, hanno prospettato un rischio più elevato di sviluppare dermatite atopica ed esacerbazione dei sintomi della malattia quando vi è una maggiore esposizione agli inquinanti atmosferici: “Per esempio – continua il Prof. Stingeni – i neonati, che presentano fisiologicamente una immatura barriera cutanea, possono essere particolarmente vulnerabili allo sviluppo di dermatite atopica quando vivono in aree urbane. In uno



studio tedesco condotto nel 2009 (NOTA 5) è stato dimostrato che la vicinanza alle grandi arterie stradali e la maggiore esposizione ad aria inquinata (in particolare, al particolato PM<sub>2,5</sub>) durante la prima infanzia, sono associati a una maggiore prevalenza di dermatite atopica. Questi risultati sono supportati da studi più recenti condotti in Sud America e Corea (NOTE 6-8) in pazienti in fascia d'età pediatrica, che hanno dimostrato che l'esposizione ai cosiddetti TRAP (traffic-related-air-pollutants) correlava positivamente con una aumentata prevalenza di eczema flessurale sia nei maschi che nelle femmine”.

Questi risultati sono in linea con i risultati di altri studi condotti nel continente asiatico che dimostrano come l'esposizione al biossido di azoto nei primi anni di vita sia associata a una maggiore incidenza di dermatite atopica. Inoltre, continua l'esperto, “l'esposizione al biossido di azoto e particolato prima della nascita (soprattutto nel primo trimestre di gravidanza), aumenterebbero significativamente il rischio di sviluppo di dermatite atopica prima dei 6 mesi di età. In un altro studio è stato notato che anche l'esposizione postnatale agli stessi inquinanti era associata a una ridotta remissione della dermatite atopica dopo l'infanzia, con persistenza della malattia”.

Infine, alcuni recenti studi epidemiologici condotti in Cina, Corea e Turchia (2021-2022) hanno dimostrato correlazioni positive tra la scarsa qualità dell'aria e le visite mediche effettuate per dermatite atopica sia nei bambini che negli adulti. Uno studio condotto nel 2019 (NOTA 9) ha messo in correlazione l'incremento di visite dermatologiche per dermatite atopica degli adulti e dei bambini con l'incremento delle concentrazioni di particolato PM<sub>2,5</sub>, PM<sub>10</sub>, biossido di azoto e biossido di zolfo. La stessa correlazione è stata dimostrata con l'inquinamento da incendi boschivi, sia nei bambini che negli adulti (NOTA 10).

“L'impatto dell'inquinamento sul decorso della dermatite atopica – conclude il Prof. Stingeni – e le importanti ripercussioni per il SSN dovrebbero essere valutati su ampie casistiche di pazienti, correlando questi dati alla presenza di malattia cutanea e alla gravità dei sintomi. Al tempo stesso è necessario invertire la tendenza a favore di politiche ambientali che riducano l'inquinamento atmosferico. Da un punto di vista della gestione clinica, è meritevole segnalare che alcuni dispositivi mirati al miglioramento della funzione barriera della cute riportano la dicitura “anti-pollution”, confermando come la ricerca clinica in tema di inquinamento ambientale e dermatite atopica stia producendo evidenze scientifiche su cui si basano le innovazioni terapeutiche per questa importante patologia infiammatoria cronica”.

# ECZEMA CRONICO DELLE MANI

Eczema delle mani, una malattia cutanea prevalentemente femminile e non facile da diagnosticare

Eczema cronico delle mani, delgocitinib in crema mantiene l'efficacia nel tempo con l'uso al bisogno



# Eczema delle mani, una malattia cutanea prevalentemente femminile e non facile da diagnosticare

L'eczema delle mani, per il quale sono state pubblicate nel 2022 le linee guida aggiornate della ESCD (European Society of Contact Dermatitis), è una malattia infiammatoria localizzata sulle mani con diverse eziologie e morfologie. Ha una prevalenza del 9,1%, colpisce in particolare il sesso femminile e ha un'incidenza simile tra adulti e adolescenti. Un terzo dei pazienti tuttavia non cerca assistenza medica e considera la condizione come un problema che cerca di medicare in autonomia.

Uno studio italiano multicentrico condotto da SIDAPA (Società Italiana di Dermatologia Allergologica Professionale e Ambientale), che ha coinvolto nove centri su tutto il territorio nazionale, ha preso in esame i dati di oltre 4.300 pazienti che venivano sottoposti a patch test per la dermatite eczematosa, indipendentemente dalla presenza o meno di eczema delle mani. L'analisi ha mostrato una netta prevalenza nelle donne (il 69% dei pazienti) con un'età media intorno ai 48 anni. Il 22% della popolazione studiata presentava un eczema localizzato esclusivamente alle mani, il 15% aveva ulteriori localizzazioni e nel 62% dei casi le mani non erano interessate dalla malattia.

L'eczema delle mani si distingue in acuto, quando dura meno di 3 mesi oppure si verifica con un solo episodio all'anno, e cronico, quando dura più di 3 mesi oppure recidiva almeno due volte in un anno. Attualmente non c'è consenso sulla classificazione e si tende a inquadrare la condizione in base al sottotipo eziologico. In linea di massima può essere distinto in esogeno ed endogeno

## Eczema delle mani esogeno

- **Dermatite da contatto irritante (ICD):** più prevalente nelle donne e in campo occupazionale, legata a un frequente contatto con acqua o irritanti chimici/meccanici, presenta lesioni che sono limitate alle sedi di contatto, il quadro è xerotico/desquamativo con possibilità di fissurazioni quando cronicizza (bruciore e dolore).
- **Dermatite allergica da contatto (ACD):** più frequente nei maschi, legata a esposizione ad allergeni con lesioni che possono estendersi oltre le sedi di contatto in caso di esposizione prolungata, ha una presentazione clinica polimorfa,



prof. Luca Stingeni

Eczema cronico delle mani: manifestazioni e bisogni insoddisfatti

 **GUARDA IL VIDEO**

ed è associata a prurito.

- **Protein contact dermatitis (PCD):** causata da ipersensibilità immediata a proteine animali o vegetali, quindi più frequente in chi maneggia cibo, agricoltori e veterinari, inizia con orticaria seguita da eritema e desquamazione

### **Eczema delle mani endogeno**

- **Eczema delle mani atopico:** insorge di solito in giovane età, in pazienti con concomitante o precedente dermatite atopica, spesso associato a mutazione della filaggrina, con lesioni su dorso delle mani e polsi; può coesistere con le forme di ICD o ACD, ed è caratterizzato dalla presenza di desquamazione e fissurazioni sulla punta delle dita
- **Eczema delle mani ipercheratosico:** più frequente negli uomini in età avanzata, non semplice da distinguere dalla psoriasi palmare
- **Eczema ricorrente vescicolare (o eczema disidrosico/pompholyx):** caratterizzato da eruzione vescicolare ricorrente sui palmi della mani, accompagnato da prurito intenso; ogni episodio dura 2-3 settimane e si risolve spontaneamente

### **Diagnosi, gestione e strategie di prevenzione**

«La classificazione dell'eczema è estremamente difficile, soprattutto quando si tratta di eczema cronico delle mani, in quanto molto spesso si tratta di forme miste sia da un punto di vista clinico che, e soprattutto, eziologico, in quanto vi sono diversi fattori di rischio che possono innescare lo sviluppo di forme differenti nello stesso paziente» ha spiegato il prof. **Cataldo Patruno**, Dipartimento di Scienze della Salute, Università Magna Graecia di Catanzaro.

Tra questi spiccano la dermatite atopica, la giovane età all'insorgenza della malattia, mutazioni a carico della filaggrina, allergia da contatto, un lavoro in ambienti umidi, condizioni ambientali fredde/secche e riduzione dell'umidità al chiuso, fumo, un basso livello educativo e lo stress.

#### **Anamnesi**

L'iter dell'anamnesi prevede di valutare la sintomatologia, la durata e il corso dell'eczema (oltre i 3 mesi viene considerato cronico), il lavoro del paziente, l'esposizione a possibili sostan-



ze irritanti o allergeniche, la correlazione tra il lavoro e la comparsa dell'eczema, la storia personale e familiare di dermatite atopica, la coesistenza di malattie cutanee o sistemiche, i trattamenti pregressi o in atto e la loro efficacia, l'abitudine al fumo e i precedenti test cutanei.

### **Esame clinico**

Durante l'esame clinico bisogna ovviamente ispezionare le mani ma è bene estendere la visita all'intera superficie cutanea. Nel caso per esempio di una forma ipercheratosica palmare è importante valutare eventuali segni di psoriasi in altre aree per poter fare una diagnosi differenziale. È importante osservare i piedi, dato che fino al 20% dei pazienti con eczema cronico delle mani presentano delle manifestazioni evidenti anche ai piedi. Inoltre c'è la possibilità che il paziente abbia a livello delle mani una eczematide, cioè una manifestazione eczematosa causata da prodotti che provengono probabilmente da miceti presenti soprattutto a livello interdigitale dei piedi.

### **Indagini**

La diagnosi differenziale dell'eczema delle mani è complessa in quanto presenta elementi comuni e confondibili con svariate condizioni cutanee. Anche la biopsia è di scarsa utilità per identificare il problema, così come non è semplice capire le differenze tra le varie forme anche a livello molecolare. L'esame principale è il patch test, che secondo le linee guida deve essere effettuato quando l'eczema persiste da almeno 3 mesi, quindi in tutti gli eczemi cronici, oppure in caso di mancata risposta a una terapia idonea o quando si sospetta clinicamente un'allergia da contatto.

A tutti i pazienti deve essere fatta la serie standard di patch test ed eventualmente, in funzione dell'esposizione, deve essere estesa a ulteriori sostanze/allergeni specifici per il paziente. Va tenuto tuttavia presente che se un patch test è ne-

gativo non significa che il paziente non abbia una dermatite allergica da contatto.

Se risulta negativa solo la sede primaria dell'eczema e si sospetta che il paziente possa venire in contatto con sostanze sensibilizzanti, vige l'obbligo di testare anche le altre sedi, denominate sedi integrative. Vi sono poi altre metodiche meno standardizzate in letteratura, ma che possono essere estremamente utili soprattutto in alcuni ambienti di tipo professionale per identificare delle dermatiti allergiche da contatto, come il test open o semi-open, il test ROAT (Repeated Open Application Test) e il test con materiali forniti dal paziente.

Una forma particolare di eczema delle mani è l'orticaria da contatto, che può portare a manifestazioni eczematose ma che di solito inizia come orticaria con formazione di vescicole che compaiono immediatamente dopo il contatto con determinate sostanze, perlopiù alimenti. Può evolvere fino a una sintomatologia sistemica soprattutto nella forma orticarioide più grave. In questi pazienti è importante prendere in considerazione la valutazione dell'esposizione nei confronti di sostanze che possono essere potenzialmente allergizzanti.

Le misure di prevenzione consistono principalmente nell'identificare e ridurre le sostanze che possono determinare o peggiorare l'eczema, nel mantenimento della barriera cutanea, facendo anche uso di creme emollienti da applicare più volte al giorno, nell'adozione da parte del paziente degli accorgimenti necessari a limitare o eliminare l'esposizione alle sostanze scatenanti l'eczema (come l'uso di guanti).

### **Referenze**

- Hansel K. Epidemiologia, patogenesi e presentazione clinica.
- Patruno C. Diagnosi, gestione e strategie di prevenzione.

# Eczema cronico delle mani, delgocitinib in crema mantiene l'efficacia nel tempo con l'uso al bisogno

La classificazione dell'eczema delle mani non è un compito semplice perché dovrebbe prendere in considerazione la localizzazione delle lesioni, la morfologia e l'eziologia: attualmente inoltre, non esiste un consenso internazionale sulla classificazione delle varie forme.

Una volta effettuata una diagnosi accurata, in aggiunta alle misure preventive generali, la terapia di base prevede l'uso di emollienti, sia in creme che unguenti. Come farmaci vengono considerati i corticosteroidi topici, fino ad includere quelli ad alta potenza (mometasone e betametasona) da utilizzare per brevi periodi (meno di 6 settimane) e da scalare nel tempo prima di sospenderli, gli inibitori topici della calcineurina e i trattamenti sistemici, quando le terapie precedenti falliscono.

Per l'eczema cronico delle mani un farmaco che ha suscitato molto interesse da parte dei clinici è l'alitretinoina, un derivato orale della vitamina A che è stato studiato ed è indicato per l'utilizzo in questa specifica patologia nelle forme di malattia grave, tuttavia oltre a essere teratogena comporta degli effetti collaterali che ne limitano l'utilizzo in molti pazienti. Altre terapie utilizzate sono l'acitretina, la ciclosporina e l'azatioprina.

Una nuova opzione terapeutica, che ha concluso la sperimentazione clinica di fase III, è rappresentata dalla crema a base di delgocitinib, un pan JAK inibitore che blocca le JAK 1/2/3 e la TYK2. Il farmaco non presenta gli eventi avversi tipici degli ste-

roidi e ha un effetto immunosoppressore cutaneo inferiore agli inibitori della calcineurina, ha fatto presente il prof. **Antonio Costanzo**, dell'Istituto Clinico Humanitas, Rozzano, Milano.

## Delgocitinib crema significativamente più efficace del veicolo a 16 settimane

Per quantificare l'effetto dei farmaci nell'eczema cronico delle mani si utilizzano principalmente gli indici IGA-CHE (Investigators's Global Assessment for Chronic Hand Eczema) ed HEC-SI (Hand Eczema Severity Index), che considera le mani divise in 5 aree differenti (punta delle dita, dita, palmi delle mani, dorso delle mani e polsi) in ognuna delle quali vengono valutati 6 segni della malattia, ciascuno con una scala a 4 punti, oltre all'estensione cutanea coinvolta dalla malattia.

Nello studio di fase III DELTA 2 sono stati inclusi 473 pazienti adulti (età media 46 anni, durata media della malattia 5 anni) con eczema cronico delle mani da moderato a grave (IGA CHE 3/4, HEC-SI medio 59), che avevano avuto una precedente risposta inadeguata agli steroidi topici, e che sono stati randomizzati in rapporto 2:1 a ricevere delgocitinib crema o il veicolo crema, applicati 2 volte al giorno.

Già dopo 8 settimane il 32% dei pazienti in trattamento attivo ha raggiunto un punteggio IGA CHE di 0/1 (pelle libera o quasi libera lesioni). Inoltre alla settimana 16 il 49,5% dei pazienti



del gruppo delgocitinib ha ottenuto una riduzione di almeno il 75% rispetto al basale nel punteggio HECSI (HECSI-75) e il 31% ha raggiunto la risposta più stringente HECSI-90, tutti risultati significativi vs veicolo.

L'effetto di delgocitinib è stato ancora più rilevante in termini di qualità di vita, con il 72% dei pazienti che, dopo 16 settimane di trattamento, ha ottenuto un miglioramento di almeno 4 punti nel DLQI (Dermatology Life Quality Index), un risultato significativo rispetto alla crema veicolo nonostante un alto livello di efficacia mostrato dal placebo (45,8%), spiegabile sulla base delle proprietà emollienti del veicolo stesso.

I tassi di eventi avversi sono stati simili tra il gruppo delgocitinib e il gruppo di controllo, come conseguenza dell'assorbimento sistemico molto basso del principio attivo.

### **Efficacia confermata nel lungo termine con l'uso al bisogno**

Dopo le 16 settimane di trattamento nello studio DELTA 2 e nel trial gemello DELTA 1, i pazienti potevano entrare nello studio di estensione a lungo termine in aperto DELTA 3, nel corso del quale delgocitinib è stato utilizzato al bisogno, in caso di ricomparsa della malattia, dai pazienti che avevano raggiunto un punteggio IGA-CHE di 0/1 nello studio di provenienza, oppure applicato regolarmente quando il punteggio era  $\geq 2$ .

Nei pazienti, che negli studi DELTA 1 o DELTA 2 avevano raggiunto il punteggio IGA-CHE di 0/1, le risposte HECSI-75 ed HECSI-90 si sono mantenute nel tempo fino al termine del periodo di estensione di 36 settimane dello studio DELTA 3, facendo un uso al bisogno del farmaco durante quest'ultimo. Le risposte HECSI-75 ed HECSI-90 sono invece aumentate tra i soggetti che, al termine delle 16 settimane di DELTA 1 e DELTA 2, sono passati dal veicolo al trattamento attivo con delgocitinib. Un trend simile è stato osservato anche per la riduzione del prurito e del dolore cutaneo.

In sintesi:

- Nel complesso non sono stati identificati problemi di sicurezza con il trattamento con delgocitinib in crema, con risultati a lungo termine coerenti con quelli degli studi originali (DELTA 1 e DELTA 2).
- I tassi di efficacia tra i soggetti trattati con delgocitinib negli studi originali si sono mantenuti nel lungo periodo e sono aumentati tra i pazienti che inizialmente avevano ricevuto il solo veicolo crema.
- I risultati di DELTA 3 supportano i benefici dell'uso a lungo termine al bisogno di delgocitinib crema nei pazienti con eczema cronico delle mani di grado moderato/grave.

#### **Referenze**

Costanzo A. Terapie attuali, ricerca in corso e prospettive terapeutiche.



# ALOPECIA AREATA

Qualità della vita dei pazienti con alopecia areata e gestione della terapia secondo le linee guida

Alopecia areata, al 98<sup>^</sup> congresso SIDeMaST si parla di nuove terapie specifiche



# Qualità della vita dei pazienti con alopecia areata e gestione della terapia secondo le linee guida

Per la gestione del paziente affetto da alopecia areata è importante conoscere a fondo la sua storia, come vive la malattia e le sue aspettative, in modo da instaurare una buona relazione medico-paziente e selezionare l'approccio terapeutico più idoneo. L'importanza della qualità di vita e le terapie consigliate dalle linee guida sono state oggetto di due relazioni tenute nel corso dell'edizione 2024 del congresso SIDeMaST.

«Quando abbiamo davanti a noi un paziente con alopecia areata dobbiamo in primo luogo cercare di capire quali sono le sue aspettative, dato che vuole comprendere quale sia la causa della malattia chiedendo accertamenti, è spesso convinto che l'alopecia sia dovuta allo stress come suggerito dai medici a cui si è rivolto in precedenza, vuole sapere qual è la sua prognosi e spesso crede che non ci siano speranze di migliorare» ha esordito la relatrice **Antonella Tosti**, Professore di Dermatologia Clinica presso la Leonard Miller School of Medicine Università di Miami, Florida USA.

Non si conosce la causa dell'alopecia areata. È noto che si tratta di una malattia autoimmune e che c'è una predisposizione genetica, tuttavia non si conoscono i trigger e non è disponibile una vera cura, ma vi sono trattamenti efficaci che devono comunque essere continuati nel lungo periodo.

Per instaurare fin da subito una buona relazione con il paziente bisogna avere la pazienza di ascoltare la sua storia perso-

nale, l'esordio della malattia e la sua progressione, per quanto possa essere poco rilevante ai fini dell'anamnesi. È invece importante chiedere l'età del primo episodio, quando la malattia si è ripresentata, la storia familiare, la storia personale per le malattie autoimmuni e soprattutto la gravità, l'attività della malattia e la risposta ai trattamenti precedenti, elementi fondamentali anche per la prescrizione dei nuovi farmaci.

È inoltre fondamentale conoscere come il paziente vive il problema e quindi la sua qualità di vita, un parametro oggi tenuto in grande considerazione dalla Fda statunitense per l'approvazione di tutti i farmaci. Spesso questo elemento viene sottovalutato dai medici, che talvolta minimizzano l'impatto dell'alopecia sulla qualità di vita sulla base del fatto che non si tratta di una malattia grave pericolosa per la vita, ma con conseguenze prevalentemente estetiche. Per chi ne soffre, avere a che fare con questa condizione è una sfida quotidiana e anche nei momenti in cui i capelli ricrescono il paziente vive nel terrore che il problema si possa ripresentare.

## Approcci terapeutici secondo le linee guida italiane

Le linee guida italiane, che non differiscono molto da quelle del resto del mondo e hanno dovuto affrontare un problema di scarsità di dati a supporto, possono essere divise in due parti, prima e dopo i JAK inibitori, ha spiegato **Alfredo Rossi**, Profes-



sore Associato presso la Clinica dermatologica Università di Roma “la Sapienza” e Responsabile del Centro sulla fisiopatologia degli annessi cutanei.

Le linee guida si basano su tre cardini fondamentali, ovvero l'età del paziente, l'evoluzione e l'estensione della malattia, e la sua attività, che devono essere ben chiari quando si ha di fronte un paziente, in modo da suggerire la terapia più appropriata.

Nel caso dei bambini al di sotto dei 10 anni di età va prestata attenzione all'uso del cortisone anche per via topica, che può creare problemi di mineralizzazione ossea e a livello del surrene. Dipende molto dall'estensione della malattia e quindi dalla quantità di cortisone da applicare, che potrebbe determinare una certa quota di assorbimento sistemico anche in virtù del minore spessore della cute del bambino. Per ovviare a questi problemi è possibile utilizzare in associazione altri farmaci, come l'antralina (riduce il turn-over cellulare e inibisce la funzione dei neutrofili, esercitando un'azione antinfiammatoria), cercando di ottimizzare la sinergia dei trattamenti.

Nel momento in cui i capelli dovessero ricominciare a crescere allora è possibile utilizzare un booster come il minoxidil, che sarebbe invece inutile o anche dannoso in fase cronica o attiva della malattia, nelle quali è più opportuno utilizzare altri immunosoppressori.

Nei pazienti con più di 10 anni, nelle forme attive e soprattutto non localizzate e in fase di estensione, si può utilizzare una terapia sistemica corticosteroidica, mentre sulle piccole chiazze possono essere usate le iniezioni intralesionali o i cortisonici topici.

Nei soggetti adulti con forme estese e in attività è più opportuno un approccio aggressivo con cortisonici ad alta potenza sia sistemici che topici, cercando di ridurre nel più breve tempo possibile l'attività linfocitaria, facendo attenzione a non interrompere la terapia non appena si vedono i risultati ad effettuando una riduzione lenta e graduale del dosaggio, senza comunque sospendere il trattamento.

«In base alle linee guida più recenti, in un paziente con SALT maggiore del 50% (Severity of Alopecia Tool, una scala che va dallo 0% al 100%, dove 100 indica la perdita completa dei capelli), alopecia di insorgenza precoce e malattia attiva, la terapia più idonea è rappresentata oggi dai JAK inibitori, senza tuttavia dimenticare di associare la terapia cortisonica per inibire i linfociti che sono già stati prodotti e che attaccano il follicolo pilifero» ha concluso Rossi.

### Referenze

Tosti A. Qualità della vita dei pazienti con alopecia areata.

Rossi A. Overview sul trattamento dell'alopecia areata: le linee guida italiane.



# Alopecia areata, al 98<sup>o</sup> congresso SIDeMaST si parla di nuove terapie specifiche

Nuovi orizzonti e speranze si aprono per i pazienti adulti e adolescenti che soffrono di alopecia areata. Alcuni recenti studi italiani condotti in real life su Baricitinib, primo principio attivo approvato nel 2022 dall'EMA per i pazienti adulti con alopecia areata grave hanno evidenziato percentuali di ricrescita dei capelli superiori a quelle degli studi registrativi.

È stato anche provato che la terapia favorisce la ricrescita non solo dei capelli ma anche di ciglia, sopracciglia, peli ascellari e pubici. Inoltre, un nuovo principio attivo, Ritlecitinib, sta rivelando la sua efficacia su adulti e adolescenti a partire dai 12 anni.

L'alopecia areata è una malattia autoimmune caratterizzata dall'attacco da parte del sistema immunitario dei follicoli piliferi, con perdita di capelli e con decorso imprevedibile. Colpisce il 2% circa della popolazione a qualunque età; la caduta può limitarsi al cuoio capelluto, ove può essere parziale con chiazze tondeggianti o totale (alopecia totalis), o interessare tutte le aree pilifere del corpo (alopecia universalis). La patologia ha un impatto drammatico su chi ne è affetto, con disturbi psichiatrici e ripercussioni negative sulla qualità di vita e sulla salute mentale, tra cui perdita di produttività lavorativa o scolastica, che si aggiungono ai costi diretti dell'assistenza sanitaria.

La prima terapia approvata dall'EMA nel dicembre 2022 è stato Baricitinib, il primo farmaco orale attivo per adulti con alopecia areata grave appartenente alla famiglia dei JAK inibitori. Gli studi registrativi BRAVE AA1 e BRAVE AA2 ne hanno documentato l'efficacia e sicurezza al dosaggio di 4 mg al giorno: dopo 36

settimane ricrescita dell'80% dei capelli nel 36% dei pazienti, con ottimi risultati anche per ciglia e le sopracciglia. Il 90% dei pazienti che avevano risposto manteneva il risultato a 2 anni.

“La novità è che i dati degli studi registrativi – afferma il Prof. **Giuseppe Micali**, Presidente del 98esimo Congresso SIDeMaST - non solo sono stati confermati dalla real life italiana ma uno studio di real life condotto su 50 soggetti provenienti da 4 Unità di Dermatologia di Milano (Policlinico, San Raffaele, San Donato Milanese, Humanitas) ha dimostrato che il Baricitinib è stato in grado di indurre un tasso di ricrescita superiore a quello degli studi registrativi e che i tempi di risposta alla terapia variano da paziente a paziente: 4-12 settimane per gli early responders, 12-36 settimane per i gradual responders e 36-52 settimane per i late responders”.

“Inoltre, i risultati di un recentissimo studio retrospettivo in real life coordinato dalla Prof.ssa **Bianca Maria Piraccini**, (Direttore UOC Dermatologia IRCCS Policlinico di Sant'Orsola, Università di Bologna e membro del comitato scientifico SIDeMaST) che ha coinvolto 23 centri prescrittori in tutt'Italia riguardante 118 pazienti affetti da alopecia areata grave, hanno mostrato una percentuale di ricrescita pari al 42,3% dopo 24 settimane e un buon profilo di sicurezza con solo il 13 dei soggetti con eventi avversi di lieve entità.

Infine, i risultati relativi ad una recentissima casistica della Clinica Dermatologica di Catania del P.O. G.Rodolico evidenziano come il Baricitinib sia efficace nell'indurre in pazienti



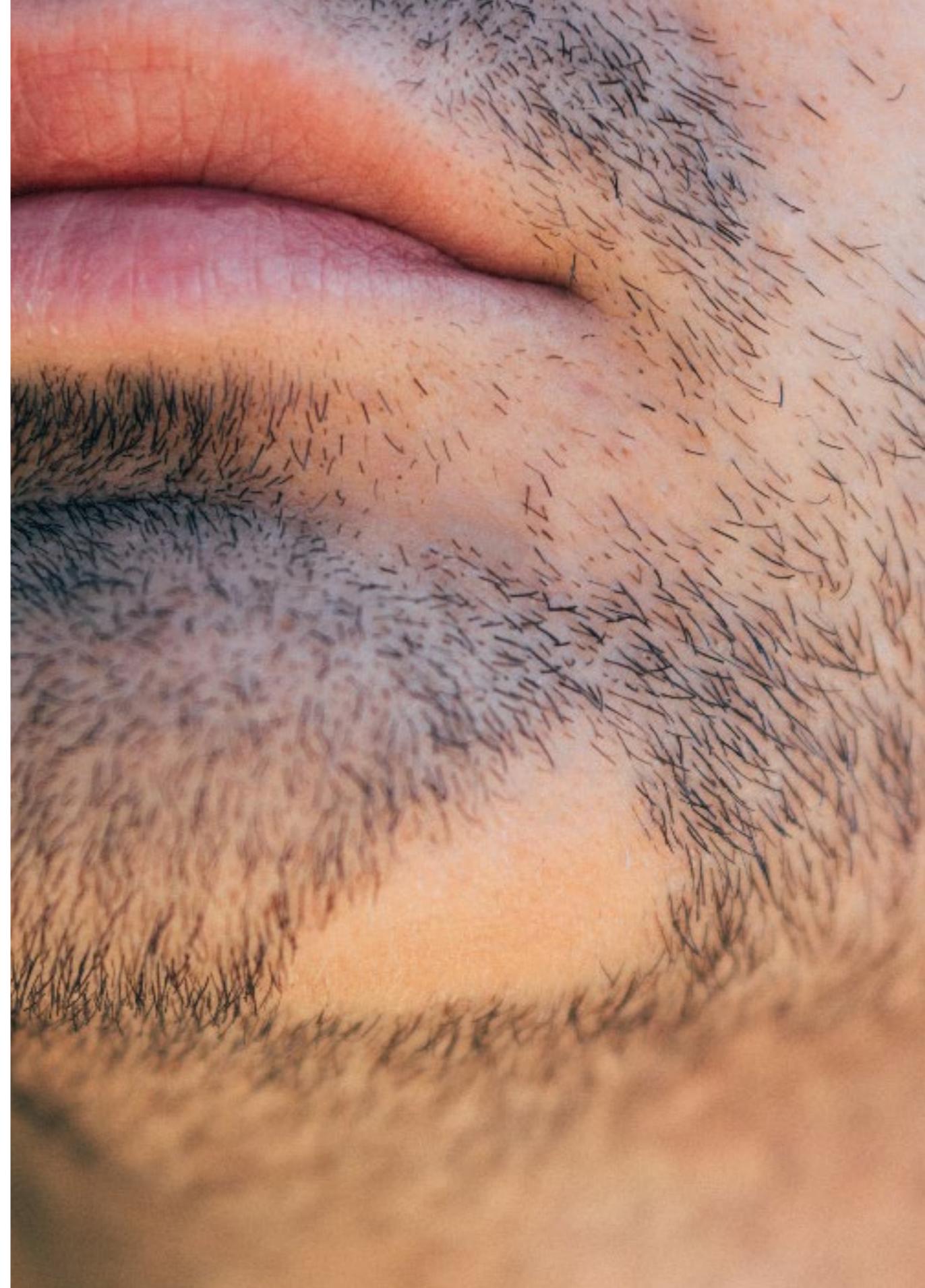
affetti da alopecia areata universale non solo la ricrescita di capelli ma anche di sopracciglia, ciglia, peli pubici e ascellari con tassi rispettivamente di circa il 93%, 80%, 73% e 47%.” La terapia è disponibile presso i centri dermatologici prescrittori di farmaci biologici.

Anche per i pazienti adolescenti in arrivo una terapia che sta dando risultati importanti: “A giugno 2023 - prosegue il Prof. Micali - la Commissione Europea EMA ha espresso parere positivo sull’autorizzazione all’immissione in commercio di Ritlecitinib, primo e unico principio attivo inibitore selettivo appartenente alla classe dei Janus chinasi 3 (JAK3) per il trattamento di adulti e adolescenti con alopecia areata severa a partire dai 12 anni.

Oggi la terapia è disponibile in capsule da 50 mg da assumere per via orale una volta al giorno e ci si aspetta la sua rimborsabilità entro la fine del 2024”.

La sua approvazione si basa sul programma di sviluppo clinico ALLEGRO di Fase 2b/3 che ne ha valutato l’efficacia e la sicurezza in pazienti a partire dai 12 anni affetti da alopecia areata con perdita di capelli pari o superiore al 50% del cuoio capelluto, compresi i pazienti con alopecia totalis e universalis: “I risultati - conclude l’esperto - hanno mostrato che già alla settimana 24 di trattamento una percentuale pari al 14% di pazienti adulti e adolescenti trattati con Ritlecitinib 50 mg ha raggiunto la copertura di capelli in almeno il 90% del cuoio capelluto rispetto al placebo (1,5%).

Il tasso di risposta ha continuato a crescere fino alla settimana 48 fino ad arrivare al 31%. Questa nuova terapia è risultata ben tollerata e la maggior parte degli effetti collaterali – i più comuni sono stati rinofaringite, cefalea, infezione – era di gravità da lieve a moderata fino alla settimana 48”.



# VARIE

In aumento i casi di melanoma e malattie infiammatorie della pelle, non abbassiamo la guardia!

Intelligenza artificiale, appello dei dermatologi della SIDeMaST per creare una task force multidisciplinare

Altri video



# In aumento i casi di melanoma e malattie infiammatorie della pelle, non abbassiamo la guardia!

La cute è il nostro biglietto da visita, ci difende dagli attacchi esterni ed è anche la “spia” di molte patologie internistiche; tuttavia, non la proteggiamo a sufficienza con conseguenze spesso irreversibili.

Proteggere la nostra pelle vuol dire salvaguardare l'integrità della barriera cutanea riducendo la frequenza delle recidive di patologie infiammatorie croniche della cute molto frequenti, come dermatite atopica e dermatite da contatto, e normalizzare il suo microbioma preservandoci dalle infezioni.

Difendere la nostra pelle dal sole e dai raggi UV in generale significa, non solo limitare il fotoinvecchiamento, ma soprattutto prevenire i tumori cutanei non melanoma (carcinoma basocellulare e squamocellulare, cheratosi attiniche), ossia i tumori più frequenti dell'essere umano, più del cancro della mammella, del polmone e della prostata.

Ecco quindi che, in occasione del congresso, i due presidenti i Prof. Giuseppe Micali (Catania) e Luca Stingeni (Perugia), i dermatologi della SIDeMaST, la Società Italiana di Dermatologia e Malattie Sessualmente Trasmesse, hanno lanciato un messaggio chiaro: “Bisogna sensibilizzare le persone a proteggere e curare la propria pelle”.

Un esempio su tutti sono i dati di incidenza del melanoma - in Italia il terzo tumore più frequente sia negli uomini che nelle donne al di sotto dei 50 anni - rilevati in alcuni Centri dermatologici italiani SIDeMaST: le prime stime indicano infatti un'incidenza doppia - 30 casi ogni 100mila abitanti - rispetto ai dati ufficiali che parlano di 15 casi ogni 100mila abitanti. In cifre, circa 15mila nuovi casi ogni anno, rispetto ai circa 7mila stimati (dati Iss).



prof. Giuseppe Argenziano

Radiazioni solari, attenzione all'impatto sulla pelle.  
Dall'invecchiamento accelerato al melanoma

 **GUARDA IL VIDEO**

“Oggi abbiamo la possibilità di trattare meglio tante malattie dermatologiche che prima purtroppo si faticava a curare, il melanoma in primis – ha detto il presidente SIDeMaST, il Professore **Giuseppe Argenziano**, Ordinario di Dermatologia dell’Università della Campania L. Vanvitelli di Napoli – ma la tutela della propria salute inizia prima e la partita non si vince da soli: bisogna investire sulla propria cute senza mai abbassare la guardia. Oggi sappiamo perfettamente che il 95% dei tumori maligni epiteliali ed il 70-95% dei melanomi sono provocati dalla esposizione solare eccessiva.

Tumori che possiamo prevenire adottando un adeguato stile di vita. Questo significa comprendere l’importanza della prevenzione primaria, proteggendo se stessi e i propri figli fin da piccoli dall’esposizione eccessiva e non controllata al sole, un nostro alleato per molti aspetti ma anche un cancerogeno naturale, e alle radiazioni UV in generale, non solo quindi quelle dei raggi solari ma anche quelle artificiali”.

Le misure protettive includono una combinazione che va dal cercare l’ombra, proteggersi con vestiti, occhiali e cappello fino all’utilizzo di creme protettive per gli UVA e UVB con fattore di protezione alto o estremo sulle zone scoperte.

E la prevenzione deve proseguire osservando con attenzione ogni cambiamento della pelle, imparando a riconoscere i segnali di allarme relativi all’inizio di un tumore cutaneo e consultandosi periodicamente con il dermatologo quando si nota qualcosa di diverso o che cresce.

“Nonostante gli importanti risultati delle nuove terapie introdotte per i tumori della pelle – aggiunge **Maria Concetta Fagnoli**, Vice presidente SIDeMaST e Professore Ordinario di Dermatologia presso l’Università degli Studi dell’Aquila – la diagnosi precoce resta la nostra arma più importante ed è

li che dobbiamo agire, insegnando alle persone ad osservarsi costantemente con attenzione. Il dermatologo ha oggi a sua disposizione numerose metodiche diagnostiche non invasive che, in aggiunta alla visita clinica, sono di grande utilità nel migliorare l’accuratezza diagnostica, consentendo la diagnosi precoce ed evitando le asportazioni inutili”.

La carta da giocare è appunto sensibilizzare le persone. “Ecco perché – ha aggiunto il presidente Argenziano – la SIDeMaST è disponibile a interagire con il ministero della Salute per intensificare le campagne di prevenzione primaria dei tumori della pelle e cambiare il sentito comune dei cittadini nei riguardi dell’esposizione alla luce solare o ultravioletta artificiale: proteggersi dai raggi ultravioletti è fondamentale. Non lo diciamo mai abbastanza. Un messaggio forte che dobbiamo rivolgere soprattutto alle popolazioni giovani”.

Ma in primo piano c’è anche la ricerca, con le innovazioni in ambito infiammatorio e oncologico, aggiunge il Presidente del



prof. Paolo Broganelli

Cheratosi attinica, diagnosi precoce per indirizzare al trattamento specifico



**GUARDA IL VIDEO**

Congresso Professor **Giuseppe Micali**, Ordinario di Dermatologia e Responsabile U.O.C Clinica Dermatologica Università di Catania: “Nel corso del Congresso sarà posto l’accento sulle recenti acquisizioni nella diagnostica - soprattutto non invasiva - e in ambito terapeutico. Inoltre, parleremo anche delle novità relative a due patologie particolarmente impattanti sulla qua-

lità della vita dei pazienti, vale a dire vitiligine e alopecia areata. Sono due aree terapeutiche per le quali non è mai esistito un farmaco specifico perché fino allo scorso anno si parlava solo di dati registrativi. Il 2024 invece sarà un anno di svolta per quel che riguarda la disponibilità di terapie per entrambe le patologie”.



# Intelligenza artificiale, appello dei dermatologi della SIDeMaST per creare una task force multidisciplinare

Un aiuto concreto nella diagnosi delle lesioni dermatologiche e nel corretto utilizzo dei farmaci secondo la medicina della 4 p: personalizzata, predittiva, preventiva e partecipativa. Ma anche un ruolo fondamentale nell'oggettivazione della malattia, evitando tutte le influenze esterne che possono condizionare scelte e diagnosi dei dermatologi. E ancora, un supporto strategico alla preparazione dei dermatologi attraverso la GAN (Generative adversarial network).

Sono solo alcune delle grandi opportunità legate all'utilizzo sempre più diffuso dell'Intelligenza Artificiale (IA), che proiettano la dermatologia nel futuro, a patto però che si crei a tutti i livelli - anche normativo - una task force multidisciplinare dedicata alla formazione dei medici e di tutte le categorie interessate sull'uso consapevole ed informato dell'IA che, se non compresa e ben utilizzata, può diventare estremamente rischiosa.

Questo il messaggio lanciato dagli esperti presenti al congresso.

L'intelligenza artificiale è diventata parte integrante della nostra vita quotidiana, basti pensare ai sistemi integrati di guida delle auto, alla domotica o ai motori di ricerca che usiamo quotidianamente per navigare sul web. Anche il settore sanitario sta adottando sempre più questa nuova tecnologia per migliorare la gestione quotidiana dei pazienti: per esempio, l'IA viene spesso utilizzata non solo nella fase diagnostica ma anche

in quella prescrittiva; aiuta cioè lo specialista a dispensare in modo corretto e sicuro i farmaci ai pazienti secondo la pratica della medicina delle 4P.

Ma per far sì che il potenziale dell'IA per rivoluzionare la salute e l'assistenza sanitaria diventi realtà e possa mantenere la sua promessa di migliorare la salute globale occorre affrontare tre sfide chiave: disponibilità e affidabilità dei dati; la loro capacità di utilizzo da parte di operatori addestrati alla conoscenza e all'uso dell'IA. Infine, una normativa che accompagni la crescita della IA garantendo equità, appropriatezza e soprattutto la sicurezza dei pazienti che usufruiranno di questi strumenti.

“Per essere in grado di poter beneficiare o ancora meglio di utilizzare l' IA in modo attivo è necessario prima di tutto avere una formazione adeguata – spiega il Professor **Pietro Rubegni** Direttore dell'UOC Dermatologia dell'Azienda ospedaliero-universitaria Senese e professore ordinario di Dermatologia dell'Università di Siena, relatore del 98esimo Congresso della SIDeMaST – per ottenerla è importante organizzare e creare team multidisciplinari dove i giovani dermatologi si confrontano quotidianamente con biostatistici, bioingegneri e biologi.

È quanto peraltro stiamo portando avanti nella dermatologia a Siena che già per tradizione collabora in modo stretto con la



bioingegneria da oltre 30 anni, prima con il Prof **Gabriele Cevenini** e da circa cinque anni anche con la dr.ssa **Alessandra Cartocci**, biostatistica e socia fellow della SIDEMAST. Grazie a questo lavoro di grande collaborazione abbiamo sviluppato internamente quello che viene definito ‘Health technology assessment (HTA) group’”.

Attualmente sono tre i campi in cui la dermatologia si serve dell’IA. In primis è utilizzata per la diagnosi precoce dei tumori della pelle. Infatti, l’Intelligenza Artificiale può accompagnare il professionista nella valutazione delle lesioni cutanee durante il percorso diagnostico che arriva fino al riconoscimento finale della neoformazione.

“È come se il dermatologo e l’IA andassero ‘a braccetto’ lungo questo percorso – sottolinea la dr.ssa Cartocci – ma è sempre l’uomo che guida e pone le basi per cui l’IA potrà facilitare il suo lavoro: è impensabile l’idea che possa sostituirsi a lui. Un position paper dell’EADV, European Academy of Dermatology and Venereology sull’argomento ha infatti dimostrato che la maggior parte delle App sviluppate e vendute per il riconoscimento automatico delle immagini hanno fallito miseramente, tuttavia se il dermatologo seleziona le lesioni ‘giuste’ da mostrare all’Intelligenza Artificiale quest’ultima ‘vince’ rispetto ai medici. Ma se si seleziona qualcosa che l’Intelligenza Artificiale non conosce, quest’ultima sbaglierà”.

Il secondo campo di applicazione dell’IA è quello che consente una valutazione oggettiva della gravità di malattia: “Daniel Kahneman, premio Nobel per l’economia parla del “rumore”, vale a dire degli stati d’animo che sono influenzati da quanto ci accade intorno e che condizionano quindi le nostre scelte

quotidiane, anche in medicina. L’IA elimina le influenze esterne e ci permette di non sbagliare, di essere quindi equilibrati nella valutazione. Questo sarà fondamentale nei trials clinici dei nuovi farmaci dove dobbiamo poter avere delle valutazioni oggettive e equiparabili dell’attività del farmaco. L’IA riesce ad eliminare le influenze soggettive e ci racconterà quanto il farmaco funzionerà, non quanto a me sembra che funzioni”.

Terzo, forse il più rilevante e futuribile, aggiunge l’esperto “è la possibilità di predire per quel tipo di paziente quale sarà la terapia migliore e con meno effetti avversi”. E su questo fronte la condivisione dei dati tra gli esperti sarà dirimente.

Un ulteriore campo in via di sviluppo che vede protagonista l’IA è la metodica GAN (generative adversarial network): una tecnica che, utilizzando immagini reali delle manifestazioni patologiche consente di creare immagini verosimili, anche se “finte/sintetiche”: “In medicina i dati spesso sono pochi – prosegue il professor Rubegni – le GAN potranno aumentarli a dismisura consentendo, a partire ad esempio da 50 immagini di melanoma, di produrne centinaia, completamente verosimili e indistinguibili. Queste a loro volta potranno essere utilizzate per insegnare ai giovani o addestrare, attraverso ulteriori metodiche di IA, altri modelli per il riconoscimento automatico”.

Ma, conclude l’esperto “poiché la maggior parte dei sistemi sanitari non ha oggi la capacità normativa per supervisionare e gestire questa tecnologia in rapida evoluzione, dobbiamo fare in modo di accompagnare la crescita dell’IA con delle norme che la contengano”.

# Altri video

Cosa sono e come si curano il pemfigo e il pemfigoide bulloso? Ne abbiamo parlato con il prof. Emiliano Antiga durante la 98<sup>a</sup> edizione del congresso nazionale della SIDeMaST.



prof. Emiliano Antiga

Pemfigo e pemfigoide bulloso, cosa sono e come si curano

 **GUARDA IL VIDEO**



# Sei interessato al Congresso SIDeMaST?

Consulta gli speciali di PharmaStar già pubblicati



SIDEMAST 2023



SIDEMAST 2022



## Per cambiare la medicina, nei fatti

In Novartis, affrontiamo con la forza dell'innovazione scientifica alcune tra le sfide sanitarie più impegnative della società. Con passione, siamo impegnati a scoprire nuovi modi per prolungare e migliorare la vita dei pazienti.

 **NOVARTIS**



VITILIGINE

PSORIASI

PSORIASI  
PUSTOLOSA GEN.

DERMATITE  
ATOPICA

ECZEMA CRONICO  
DELLE MANI

ALOPECIA  
AREATA

VARIE

#TRADUCIAMOLASCIENZAINVITA

# NOI DICIAMO SCIENZA. TU DICI VIVERE.

SALTARE TIFARE TORNARE CORRERE INDOSSARE PROMETTERE IMPARARE



INNOVAZIONI CHE CAMBIANO LA VITA DEI PAZIENTI



WWW.PFIZER.IT



VITILIGINE

PSORIASI

PSORIASI  
PUSTOLOSA GEN.

DERMATITE  
ATOPICA

ECZEMA CRONICO  
DELLE MANI

ALOPECIA  
AREATA

VARIE



**SOLVE**  
**ON.**

---

LEARN MORE AT  
[incyte.com](http://incyte.com)



VITILIGINE

PSORIASI

PSORIASI  
PUSTOLOSA GEN.

DERMATITE  
ATOPICA

ECZEMA CRONICO  
DELLE MANI

ALOPECIA  
AREATA

VARIE



VITILIGINE

PSORIASI

PSORIASI  
PUSTOLOSA GEN.

DERMATITE  
ATOPICA

ECZEMA CRONICO  
DELLE MANI

ALOPECIA  
AREATA

VARIE



IMM-IT-2200048

## Esploriamo ogni giorno nuove strade in immunologia

Continuiamo il nostro impegno, iniziato più di 20 anni fa, nella ricerca di terapie di nuova generazione per aiutare le persone affette da malattie autoimmuni a vivere al meglio tutti i momenti più importanti, piccoli e grandi.

Perché un singolo gesto può **trasformare** una vita.

#TheTouchThatTransforms #BMSItalia [bms.com/it](https://bms.com/it)

 Bristol Myers Squibb™

Transforming patients' lives through science™



VITILIGINE

PSORIASI

PSORIASI  
PUSTOLOSA GEN.

DERMATITE  
ATOPICA

ECZEMA CRONICO  
DELLE MANI

ALOPECIA  
AREATA

VARIE

Value through  
innovation

*Migliorare la vita  
delle persone e degli animali  
è il nostro obiettivo.*

A proprietà familiare dal 1885, Boehringer Ingelheim è una azienda farmaceutica leader mondiale. I suoi circa 51.000 collaboratori ogni giorno creano valore, attraverso l'innovazione nelle sue tre aree di business: farmaci per uso umano, salute animale e prodotti biofarmaceutici per conto terzi. Nel nostro ruolo di partner del paziente ci concentriamo su ricerca e sviluppo di nuovi farmaci e terapie innovative che possano migliorare ed allungare la vita dei pazienti.

[www.boehringer-ingelheim.it](http://www.boehringer-ingelheim.it)



VITILIGINE

PSORIASI

PSORIASI  
PUSTOLOSA GEN.

DERMATITE  
ATOPICA

ECZEMA CRONICO  
DELLE MANI

ALOPECIA  
AREATA

VARIE

# Esploriamo la pelle. Senza fermarci alla superficie.

LEO Pharma: leader mondiale nella cura delle patologie dermatologiche.

Dermatology  
beyond the skin

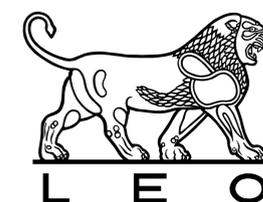


leopharma.it

Aprire nuove strade per curare le principali patologie della pelle. È questo, da sempre, l'obiettivo di LEO Pharma, azienda farmaceutica danese di di-

mensione globale, focalizzata sull'innovazione e la ricerca di nuovi farmaci in Dermatologia. Mettiamo a disposizione dei pazienti di tutto il mondo la no-

stra esperienza e passione per la pelle, l'efficacia delle nostre terapie e il nostro costante impegno per una migliore qualità di vita.



VITILIGINE

PSORIASI

PSORIASI  
PUSTOLOSA GEN.

DERMATITE  
ATOPICA

ECZEMA CRONICO  
DELLE MANI

ALOPECIA  
AREATA

VARIE

## PHARMASTAR

www.pharmastar.it  
Registrazione al Tribunale di Milano  
n° 516 del 6 settembre 2007

## EDITORE

MedicalStar  
Via San Gregorio, 12 – 20124 Milano  
info@medicalstar.it – www.medicalstar.it



## DIRETTORE RESPONSABILE

Danilo Magliano



## PROGETTO E GRAFICA

Francesca Bezzan  
www.franbe.it

## AVVERTENZE PER I LETTORI

Nessuna parte di questa pubblicazione può essere copiata o riprodotta anche parzialmente senza l'autorizzazione dell'Editore.

L'Editore declina ogni responsabilità derivanti da errori od omissioni in merito a dosaggio o impiego di medicinali o dispositivi medici eventualmente citati negli articoli e invita il lettore a controllare personalmente l'esattezza delle informazioni, facendo riferimento alla bibliografia relativa.

## HANNO COLLABORATO ALLO SPECIALE



Emilia Vaccaro  
*Coordinamento, testi e videointerviste*



Davide Cavaleri  
*Testi*



Lorenzo Cappon  
*Videomaker*

Si ringrazia l'Ufficio Stampa del congresso, SICS Società Italiana di Comunicazione Scientifica e Sanitaria, per la collaborazione

SEGUICI SU



REDAZIONE@PHARMASTAR.IT

**PHARMASTAR**<sup>★</sup>  
il Giornale online sui Farmaci

