

Aggiornamento clinico

Trattamento della psoriasi con ciclosporina associata a calcipotriolo/betametasone dipropionato unguento

Risultati dello studio retrospettivo DOSAGE (Dovobet® Ointment/Sandimmun [Neoral®] Association: Gaining Experience)

Combination of a systemic drug with a topical one has been already established as an effective therapeutic approach to psoriasis. Data demonstrating the effectiveness of topical calcipotriol combined with cyclosporine (CsA) are available, while studies on the association of calcipotriol/betamethasone dipropionate (CBD) ointment and CsA are lacking. The aim of this retrospective experience was to evaluate the adjuvant role of CBD ointment in psoriatic patients treated with CsA. For this purpose 130 patients affected with moderate-to-severe psoriasis (defined by a PASI value ≥ 10) were included in the analysis: 59 of these patients were under CsA as monotherapy, while 71 were treated with the combination CBD + CsA. Throughout a 4-month treatment phase, the PASI value was assessed at monthly intervals. CsA daily dose was adjusted according to clinical response and tolerability. A progressive PASI improvement was noted in both groups. The proportion of subjects who reached a PASI 75 response at month 3 was significantly higher among patients treated with CBD + CsA (43% vs 29%; $p = 0.02$). Moreover, starting from a similar CsA dosage used in the two groups, a significant reduction in CsA daily dose was registered at months 2 and 3 in the combination therapy group

GINO A. VENA
DARIO FAI*
IVANA ROMANO*
SERGIO G. ARESTA*
ANTONIO MANCINO*
NICOLA CARRINO*
STEFANO PELLÈ*
EUGENIO ROMANELLO*
COSIMO MALVINDI*
M. DONATELLA DI GIUSEPPE*
ANTONIO PUGLIESE*
MICHELANGELO VESTITA
MONICA CARBONARA**
NICOLETTA CASSANO

*Clinica Dermatologica II, Dipartimento MIDIM
Università degli Studi di Bari
*ADMG - Sezione Jonico-Salentina
**ISTAT - Istituto Nazionale di Statistica, Bari
e-mail: g.vena@dermatologia.uniba.it*

($p = 0.002$). Despite the intrinsic limits of the study due to its retrospective nature and the small sample size, our results support the synergic effect of CBD ointment when associated with CsA and especially its potential CsA-sparing activity.

Parole chiave: psoriasi, calcipotriolo/betametasona dipropionato unguento, ciclosporina, terapia di combinazione

Key words: psoriasis, calcipotriol/betamethasone dipropionate ointment, cyclosporine, combination therapy

Introduzione

La gestione della psoriasi richiede spesso un approccio individualizzato, opportunamente adattato in base a gravità della malattia, condizioni generali del paziente e numerosi altri fattori. Tra le varie possibili opzioni, i farmaci topici rappresentano lo strumento terapeutico di prima scelta per i casi di psoriasi lieve-moderata. In particolare, i corticosteroidi e i derivati della vitamina D sono tra gli agenti topici di più frequente utilizzo. La sinergia e la complementarità del loro meccanismo d'azione hanno promosso lo sviluppo di prodotti contenenti entrambi i principi attivi. Vari studi hanno dimostrato l'efficacia e la tollerabilità dell'unguento contenente calcipotriolo e betametasona dipropionato (CBD) nella psoriasi, perfino in forme moderate o gravi (1-3). Per quanto riguarda i farmaci sistemici, la ciclosporina (CsA) presenta una notevole efficacia nella psoriasi, che risulta dose-dipendente come lo è anche la maggior parte dei suoi effetti collaterali (4).

In una precedente esperienza, si è evidenziato che l'aggiunta di calcipotriolo potenzia efficacia e rapidità d'azione del trattamento con basse dosi di CsA (5). D'altra parte, le evidenze cliniche mostrano la maggiore efficacia e tollerabilità dell'unguento a base di CBD rispetto ai singoli componenti (1, 2). Tuttavia ad oggi mancano dati circa la potenziale validità dell'associazione tra CBD e un farmaco sistemico come CsA.

È stata quindi condotta un'analisi retrospettiva diretta a valutare il possibile ruolo adiuvante della terapia topica con CBD in pazienti con psoriasi trattati con dosi variabili di CsA comprese nel range terapeutico.

Metodi

Sono stati raccolti i dati relativi a pazienti adulti con psoriasi a placche da moderata a grave, definita da un valore di *Psoriasis Area and Severity Index* (PASI) di almeno 10, valutati in un arco di tempo di circa 10 mesi e trattati in maniera consecutiva per almeno 4 mesi con CsA da sola o in combinazione a CBD. Tutti i pazienti considerati soddisfacevano i criteri di eleggibilità necessari per l'inizio del trattamento, inclusa l'assenza di controindicazioni assolute o relative. Al fine di rendere obiettivi i risultati, sono stati esclusi dall'analisi i pazienti nei quali non era stato rispettato un adeguato periodo di *wash-out* da precedenti terapie attive (2 settimane per i farmaci topici, 4 settimane per i sistemici tradizionali, foto- ed elio-terapia, e 12 settimane per le terapie biologiche). Per lo stesso motivo, sono stati esclusi i pazienti con *compliance* sub-ottimale o con ricorso a terapie proibite. La terapia con CsA è stata attuata con modalità continuativa usando dosaggi giornalieri variabili nel range terapeutico a discrezione del dermatologo. Il dosaggio è stato poi adattato a cadenza mensile in base alla risposta clinica e al-

la tollerabilità, secondo la comune pratica clinica. Il trattamento con CBD unguento è stato effettuato con un'applicazione quotidiana sulle aree affette fino a remissione.

La raccolta dei dati di efficacia riguardava la valutazione del PASI, la risposta PASI 50 e PASI 75 (riduzione del PASI rispettivamente di almeno il 50 e il 75% rispetto al basale), la posologia di CsA e il consumo di CBD unguento. La tollerabilità veniva valutata tramite il monitoraggio degli eventi avversi, comprese le alterazioni rilevanti degli esami di laboratorio. Sono stati inclusi nell'analisi tutti quei pazienti con le caratteristiche riportate, in cui i suddetti dati erano disponibili ed erano stati raccolti con cadenza almeno mensile per 4 mesi.

Per quanto concerne l'analisi statistica, la variazione del PASI nell'ambito di ciascun gruppo è stata analizzata mediante il test di Wilcoxon. Inoltre, per il confronto del valore assoluto del PASI e del dosaggio di CsA tra i due gruppi è stato utilizzato il test di Mann-Whitney, mentre eventuali differenze nella distribuzione della risposta PASI 50 e PASI 75 tra i due gruppi sono state esaminate con il test esatto di Fisher. Sono stati considerati statisticamente significativi valori di "p" inferiori a 0,05.

Risultati

Sono stati inseriti nell'analisi 130 pazienti (59 trattati con CsA in monoterapia e 71 con la com-

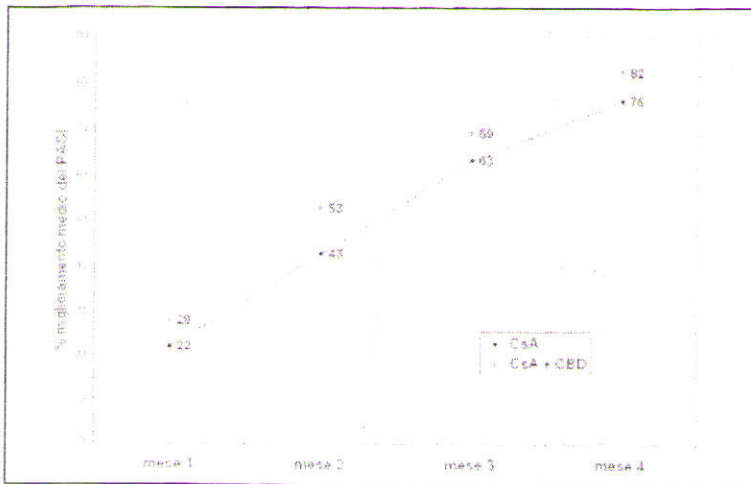


Fig. 1 Miglioramento del PASI medio nei due gruppi durante il periodo di osservazione. Differenza statisticamente significativa ($p < 0,01$) del PASI rilevato nelle visite ai mesi 1, 2, 3 e 4 *versus* giorno 0 nell'ambito di ciascun gruppo. Assenza di differenze statisticamente significative nel confronto tra i due gruppi.

binazione CsA + CBD), le cui caratteristiche generali sono riportate nella tabella 1 (che riassume anche i dati di tollerabilità del trattamento).

In entrambi i gruppi, il trattamento causava un progressivo miglioramento del PASI (figura 1), senza differenze statisticamente significative tra i due gruppi oggetto di studio. Tuttavia, con-

siderando la distribuzione della risposta PASI 50 e PASI 75, si notava una differenza statisticamente significativa a favore del gruppo CsA + CBD nella percentuale di pazienti che raggiungeva il PASI 75 al mese 3 (figura 2). Nel gruppo che riceveva la terapia combinata il consumo totale di tubi di unguento a base di CBD nell'arco di 4 mesi era in

media pari a 17,5 (range: 3-30). Per quanto riguarda il dosaggio medio giornaliero di CsA (tabella 2), una dose sovrapponibile di CsA veniva prescritta all'inizio e utilizzata nel corso del primo mese nei due gruppi. Questa dose risultava poi significativamente più bassa nel gruppo CsA + CBD nei mesi 2 e 3.

La tollerabilità al trattamento è apparsa nel complesso positiva in entrambi i bracci. Eventi avversi, per lo più di intensità lieve-moderata, si sono verificati con un'incidenza sovrapponibile nei due gruppi (tabella 1). Eventi avversi rilevanti, che hanno reso necessaria l'interruzione del trattamento, hanno coinvolto una percentuale simile di pazienti nelle due diverse popolazioni pari a circa il 6%.

Discussione

La terapia di combinazione è una strategia comunemente usata per il trattamento di malattie infiammatorie cutanee, tra cui la psoriasi. Tale approccio terapeutico mira ad accelerare e potenziare la risposta clinica, minimizzando al tempo stesso l'incidenza di eventi avversi (5-8). In particolare l'utilizzo

	CsA	CsA + CBD
Numero totale	59	71
Maschi/donne	27/22	37/34
Età media (range), anni	44,7 (18-78)	45,8 (20-76)
PASI basale (range)	23,1 (10-44)	20,8 (10-41,4)
EA durante i 4 mesi di trattamento		
Frequenza totale	16%	19%
Tipologia		
- ipertensione arteriosa	10%	8%
- aumento di creatininemia	4%	9,7%
- astenia	2%	-
- disturbi gastrointestinali	-	4,8%
Sospensione per EA	6% (ipertensione)	6,5% (ipertensione, epigastralgie, ipercreatininemia)

Tabella 1 Caratteristiche generali della popolazione esaminata ed Eventi Avversi (EA) osservati durante il periodo di trattamento di 4 mesi

tuttavia necessari studi controllati prospettici per ottenere informazioni più attendibili sulla suddetta terapia d'associazione.

Bibliografia

1. Fenton C, Plosker GL. Calcipotriol/betamethasone dipropionate: a review of its use in the treatment of psoriasis vulgaris. *Am J Clin Dermatol* 2004;5:463-478.
2. Vakirlis E, Kastanis A, Ioannides D. Calcipotriol/betamethasone dipropionate in the treatment of psoriasis vulgaris. *Ther Clin Risk Manag* 2008;4:141-148.
- 3 van de Kerkhof PC, Wasel N, Kragballe K et al. A two-compound product containing calcipotriol and betamethasone dipropionate provides rapid, effective treatment of psoriasis vulgaris regardless of baseline disease severity. *Dermatology* 2005;210:294-299.
4. Berth-Jones J. The use of ciclosporin in psoriasis. *J Dermatolog Treat* 2005;16:258-277.
5. Grossman RM, Thivolet J, Claudy A et al. A novel therapeutic approach to psoriasis with combination calcipotriol ointment and very low-dose cyclosporine: results of a multicenter placebo-controlled study. *J Am Acad Dermatol* 1994;31:68-74.
6. Van de Kerkhof PCM. Therapeutic strategies: rotational therapy and combinations. *Clin Exp Dermatol* 2001;26:356-361.
7. Lebwohl M, Menter A, Koo J, Feldman SR. Combination therapy to treat moderate to severe psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2004;50:416-430.
8. Cassano N, Colombo D, Vena GA. Linee guida al trattamento della psoriasi con ciclosporina A. *G Ital Dermatol Venereol* 2001;136:463-470.
9. Kragballe K, van de Kerkhof PC. Consistency of data in six phase III clinical studies of a two-compound product containing calcipotriol and betamethasone dipropionate ointment for the treatment of psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006;20:39-44.
10. Anstey AV, Kragballe K. Retrospective assessment of PASI 50 and PASI 75 attainment with a calcipotriol/betamethasone dipropionate ointment. *Int J Dermatol* 2006;45:970-975.

Rassegna congressi

19 - 22 maggio 2010

85° Congresso Nazionale SIDeMaST
Rimini (Italia)

20 maggio 2010

10th European Society for Pediatric Dermatology Congress
Losanna (Svizzera)

27 maggio 2010

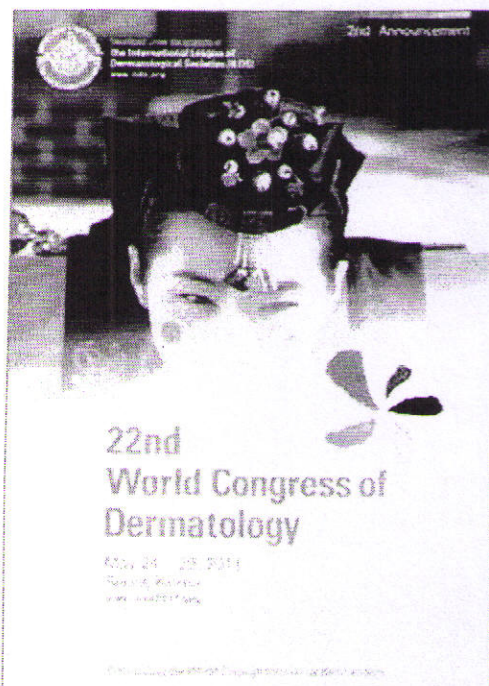
Dermatologia Contemporanea
10° Congresso Nazionale A.D.M.G.
Carovigno, BR (Italia)

6-10 ottobre 2010

19th Congress of the European Academy Of Dermatology and Venereology (EADV)
Gothenburg (Svezia)

29 ottobre 2010

X ADI International Congress
Floriana (Malta)



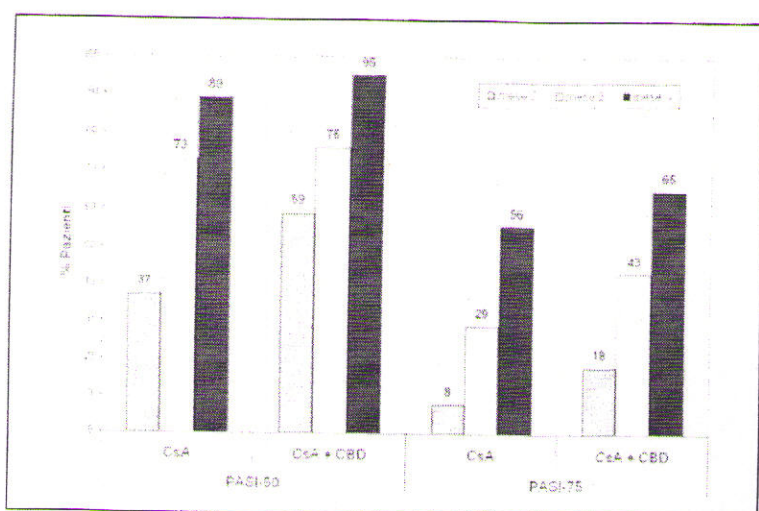


Fig. 2 Distribuzione della risposta PASI 50 e PASI 75 nei due gruppi dopo 2, 3 e 4 mesi di trattamento. Nel confronto tra i due gruppi, differenza statisticamente significativa nella percentuale di pazienti con risposta PASI 75 al mese 3 ($p = 0,02$)

di terapie topiche in associazione a farmaci sistemici nel trattamento della psoriasi contribuisce a ridurre le dosi necessarie del farmaco sistemico e dunque l'esposizione cumulativa allo stesso. Il topico preso in considerazione nel nostro studio (CBD unguento) si è rivelato superiore al placebo così come alla monoterapia con i singoli principi che lo compongono, dimostrando un profilo di efficacia e sicurezza favorevole nel trattamento della psoriasi a placche (1-3). Vari studi clinici hanno confermato questi dati di efficacia in maniera consistente, anche in forme di psoriasi grave (9, 10). Il trattamento con CBD fornisce anche indubbi vantaggi in termini di *compliance* dei pazienti, grazie alla sin-

gola applicazione giornaliera e al profilo di tollerabilità piuttosto favorevole.

La nostra analisi presenta indubbiamente evidenti limitazioni, legate soprattutto alla natura retrospettiva dello studio, alla piccola dimensione del campione e all'ampia variabilità e assenza di standardizzazione degli schemi terapeutici. Questa esperienza ha comunque il merito di aver indagato in un contesto di "reale pratica clinica" l'attività di CBD in associazione con CsA e, nonostante i limiti suddetti, fornisce importanti spunti di riflessione. In particolare si è notato che il gruppo di pazienti trattati con CsA + CBD presentava una frequenza di risposta PASI 75 al mese 3 significativamente più elevata rispetto ai pazienti trat-

tati con sola CsA. Inoltre, analizzando il dosaggio medio giornaliero di CsA nei due gruppi, si è evidenziato come, pur partendo da un dosaggio comparabile al basale, vi era una riduzione più precoce e di maggiore entità della dose di CsA nel gruppo trattato con la terapia combinata, con significatività statistica evidente ai mesi 2 e 3. Questi risultati supportano il ruolo adiuvante di CBD quando usato con CsA, sottolineandone l'efficacia come agente *CsA-sparing*, ovvero in grado di ridurre la quantità di CsA necessaria per ottenere la risposta clinica. Va tuttavia ricordato come nel nostro studio non siano state rilevate differenze significative nella frequenza e tipologia di eventi avversi tra i due gruppi. Degna di nota è l'assenza di reazioni avverse locali nelle sedi di applicazione di CBD unguento. Infine, alcuni parametri di efficacia, pur non raggiungendo la significatività statistica verosimilmente a causa delle piccole dimensioni del campione, mostravano una chiara tendenza a favore del gruppo trattato con la combinazione CsA + CBD. È il caso della percentuale di miglioramento del PASI medio (figura 1), del PASI 75 ai mesi 2 e 4 e della risposta PASI 50 (figura 2). In conclusione, questi risultati preliminari, ottenuti da un'analisi retrospettiva che in qualche modo rispecchia la "reale pratica clinica", supportano il potenziale effetto sinergico della terapia topica con CBD nei confronti di quella sistemica a base di CsA. Sono

	CsA	CsA + CBD	Confronto tra i due gruppi (test di Mann-Whitney)
Mese 1	3,87	3,69	n.s.
Mese 2	3,44	3,07	$p = 0,002$
Mese 3	2,9	2,38	$p = 0,000$
Mese 4	2,35	2,13	n.s.

Tabella 2 Dosaggio medio giornaliero di CsA nei due gruppi (mg/kg/die)