



Ciclosporina-A e *week-end therapy* nella psoriasi a placche: la nostra esperienza

Giorgia Ronzi, Erica Moggio, Vincenzo Grasso, Gloria Roveda, Andrea Carugno,
Arianna Alborghetti, Giambattista Manna, Luisa Fornara, Riccardo Borroni,
Raffaello Cananzi, Valeria Brazzelli

*Clinica Dermatologica, Università degli Studi di Pavia, Fondazione IRCCS
Policlinico San Matteo, Pavia, Italia*

Ciclosporina-A e week-end therapy nella psoriasi a placche: la nostra esperienza

L'efficacia della Ciclosporina-A (CsA) nel trattamento della psoriasi è nota da 30 anni. La sua maggiore limitazione è però correlata al rischio di eventi avversi quali l'ipertensione arteriosa e l'alterazione della funzionalità renale che sembrerebbero non solo dose-dipendenti ma anche proporzionali alla durata della terapia. Pertanto, la possibilità di formulare uno schema di trattamento in grado di controllare efficacemente le manifestazioni cliniche nel lungo termine con un profilo di sicurezza accettabile risulta sempre più importante al fine di migliorare la qualità della vita dei pazienti affetti da psoriasi.

Scopo del nostro studio è la valutazione di una terapia con CsA somministrata solo due giorni alla settimana da protrarre su lunghi periodi per il controllo delle recidive di psoriasi.

Il nostro studio prende spunto dalla *week-end therapy* che si è dimostrata efficace nel mantenimento della remissione a lungo termine ed è stata ben tollerata da tutti i pazienti considerati.

Cyclosporin-A and week-end therapy in plaque psoriasis: our experience

The efficacy of Cyclosporin-A (CsA) in the treatment of psoriasis has been established in many trials. However limitation in the use of CsA is correlated with its side effects such as hypertension and nephrotoxicity that are dose and time related morbidities. Therefore, possibility of making a treatment able to effectively control in long-term clinical manifestations with acceptable safety profile is becoming increasingly important to improve the quality of life of patients with psoriasis. The aim of our study is the evaluation of therapy with Cyclosporin-A administered only two days a week to extend over long periods the control of the relapse of psoriasis.

Our study was inspired by the weekend therapy that has proven effective in maintaining long-term remission and was well tolerated by all patients treated.

Introduzione

La psoriasi è una malattia infiammatoria cronica caratterizzata nella sua forma più comune da chiazze e placche eritemato-desquamanti, spesso associate a prurito. La prevalenza di tale patologia nella popolazione generale è di circa il 2.8 % ed è spesso gravata da importanti ripercussioni sulla qualità di vita dei pazienti che ne sono affetti. Per le forme lievi la terapia topica con steroidi, derivati della vitamina D, catrame e ditranolo alle differenti concentrazioni può risultare sufficiente per un buon controllo della sintomatologia ma per le forme moderate-severe si rende spesso necessario il ricorso alla fototerapia con UVB-nb (311 nm), alla fotochemioterapia (UVA + psoraleni) o a terapie sistemiche quali retinoidi, Ciclosporina-A (CsA), Methotrexate e farmaci biologici.

La CsA è presente nell'armamentario della terapia della psoriasi da anni [1,2]. La sua maggiore limitazione risulta correlata agli effetti sul rene con la possibile induzione di ipertensione arteriosa e alterazioni della funzionalità renale stessa [3]. In particolare, il rischio di tossicità legato all'uso della CsA non sembra essere correlato solo alla dose quotidiana somministrata ma risulta proporzionale alla durata del trattamento stesso pertanto, nell'approccio alla psoriasi, le linee guida raccomandano schemi di terapia intermittente di breve durata [4].

Di fatto il trattamento che risulta spesso più efficace nel mantenimento della remissione, soprattutto nelle forme recalcitranti, è quello continuo a lungo termine il cui limite è appunto legato al rischio di eventi avversi [5-8]. E' altresì vero che, con schemi di trattamento intermittente con CsA, dopo sospensione della terapia, la percentuale di pazienti in grado di mantenere la remissione clinica per almeno 12-24 settimane è pari solo al 30% [6]; si evince pertanto che esiste una discreta percentuale di pazienti per cui si rende necessario uno schema di trattamento in grado di controllare efficacemente le manifestazioni cliniche nel lungo termine con un profilo di sicurezza accettabile.

Scopo del nostro studio è la valutazione di una terapia con CsA somministrata solo due giorni alla settimana da protrarre su lunghi periodi per il controllo delle recidive.

Casi clinici

Sono stati considerati 5 pazienti, 3 maschi e 2 femmine, affetti da psoriasi di grado moderato-severo, con PASI >10, afferenti al nostro ambulatorio Psoriasi-Psocare, non responsivi, resistenti o insoddisfatti delle terapie precedenti, sia topiche che sistemiche, per i quali, pertanto, si è resa necessaria terapia con Ciclosporina-A. Prima di iniziare la terapia sono stati tutti attentamente valutati dal punto di vista clinico, laboratoristico e strumentale per escludere eventuali controindicazioni alla terapia con CsA quali alterazioni della funzionalità epatica e renale, ipertensione arteriosa non controllata, infezioni sistemiche in corso, neoplasie pregresse o in atto, disordini ematopoietici, immunitari, cardiovascolari, neurologici ed il concomitante uso di farmaci nefro ed epatotossici o in grado di interferire con il metabolismo della CsA.

Ciascun paziente è stato trattato con CsA alla dose media di 3 mg/Kg/die fino al raggiungimento della remissione clinica, intesa come riduzione del PASI >75% rispetto al valore basale iniziale. È stato quindi impostato uno schema terapeutico di mantenimento con CsA alla dose di 5 mg/Kg/die per 2 giorni consecutivi alla settimana (*week-end therapy*).

Sono stati pertanto valutati la durata della remissione, il PASI e la comparsa di eventuali effetti collaterali. La terapia è stata protratta fino a che non si fosse reso necessario un aggiustamento terapeutico per comparsa di recidiva con PASI >10.

La durata della remissione è risultata compresa tra 45 e 16 settimane (durata media di remissione pari a 29.8 settimane), con valori di PASI mantenuti tra 0 e 6 (PASI medio 3.48). Tutti i nostri pazienti inoltre hanno ben tollerato la terapia in corso e non hanno mostrato alcun effetto collaterale (Tabella 1).

Discussione

La psoriasi è una patologia cronica in grado di influenzare notevolmente la qualità di vita dei pazienti che ne sono affetti. Pertanto si rende necessaria l'impostazione di uno schema terapeutico in grado di controllare nel lungo periodo la comparsa di recidive.

La *week-end therapy* può dunque rappresentare un'interessante opzione terapeutica di mantenimento in quei pazienti che rispondono alla CsA. Già dal 1992 sono presenti alcune segnalazioni relative a trattamenti infrasettimanali con CsA sia come terapia di attacco sia come terapia di mantenimento [9]. Tra questi lo studio di Vena *et al.* del 1994 aveva mostrato un buon controllo della patologia psoriasica con somministrazione di CsA ogni 4 giorni al dosaggio di 5 mg/Kg/die dopo raggiungimento della remissione clinica con una terapia di attacco alla medesima dose giornaliera per 4 settimane [10]. Un altro studio di Thaci *et al.* del 2002 mostrava come la terapia con CsA alla dose di 3 mg/Kg/die per 3 giorni alla settimana per 12 settimane fosse in grado di mantenere una buona remissione dopo un trattamento continuo di 3 mesi [11]. Il lavoro più recente, sempre del gruppo di Vena *et al.* [12], è uno studio pilota i cui dati suggeriscono come uno schema di trattamento basato sulla somministrazione di CsA (4 mg/Kg/die) per 4 giorni alla settimana seguiti da 3 giorni di sospensione sia stato in grado di garantire dei buoni risultati clinici e di sicurezza per i pazienti con psoriasi severa. Recentemente inoltre è stato pubblicato, con la collaborazione di 23 centri dermatologici italiani, lo studio "PREWENT" (*Psoriasis Relapse Evaluation with Week-end Neoral Treatment*) con lo scopo di valutare l'efficacia della CsA sul rallentamento della comparsa di recidiva con terapia bisettimanale [13] dopo raggiungimento della remissione con una terapia "classica" continuativa per 1 mese.

I dati ottenuti da tale studio avevano mostrato come la somministrazione di CsA al dosaggio di 5 mg/Kg/die per 2 giorni consecutivi alla settimana avesse protratto in maniera significativa l'intervallo di tempo alla prima recidiva e ridotto l'incidenza di ricaduta della malattia.

Il nostro studio, nonostante l'esiguo numero di pazienti considerati, prende spunto dalla *week-end therapy* e si è dimostrata efficace nel mantenimento della remissione a lungo termine, con durata superiore ad 1 anno in 3 pazienti su 5, ed è stata ben tollerata da tutti.

L'ipotesi relativa al meccanismo d'azione della CsA somministrata 2 volte alla settimana è legata alla capacità che tale farmaco ha di esercitare un rapido effetto sulle cellule infiammatorie, sulle cellule endoteliali e sulla produzione di citochine ed altri fattori dell'infiammazione con riduzione dei linfociti T infiltranti l'epidermide ed il derma già entro 3 giorni dall'inizio della terapia. Questa osservazione, associata al fatto che nella psoriasi i tempi di ripresa dell'infiammazione risultano essere più lenti rispetto ad altre patologie infiammatorie come, ad esempio, l'orticaria, rende ragione del buon controllo della patologia raggiungibile anche sospendendo il trattamento per 3-5 giorni alla settimana [14-15]. Alcuni studi sul ciclo iperproliferativo dei cheratinociti avevano mostrato infatti come la sua interruzione per almeno 36 ore ogni settimana fosse in grado di permettere un buon controllo della patologia [9]. Inoltre è da sottolineare l'importanza delle caratteristiche chimico-fisiche del farmaco stesso; la CsA, essendo notevolmente liposolubile nella sua formulazione in microemulsione, va incontro ad una ampia distribuzione al di fuori del circolo sistemico con accumulo a livello del tessuto adiposo il che garantisce un effetto deposito ed una maggiore biodisponibilità del farmaco a livello cutaneo [14-16]. Sulla scorta di tali osservazioni, grazie a questo tipo di schema di trattamento, sarebbe quindi possibile ridurre il numero di cicli di trattamento continuo con notevoli vantaggi per il paziente. Tra questi la

riduzione del rischio di eventi avversi, data la minore esposizione settimanale al farmaco e la reversibilità degli stessi data dalla sospensione temporanea della terapia, il mancato blocco completo del sistema immunitario e la possibilità di ottenere una maggiore compliance da parte del paziente stesso nel momento in cui ne venisse dimostrata una migliore tollerabilità.

Questo schema terapeutico pertanto non solo contribuisce a confermare la CsA come farmaco efficace nel trattamento della psoriasi di grado moderato-severo ma permetterebbe inoltre di allestire un protocollo di terapia alternativo e piuttosto versatile con netto miglioramento della qualità della vita dei pazienti affetti e con riduzione dei rischi e degli effetti collaterali.

Tabelle e figure

Tabella 1. Caratteristiche dei pazienti.

Paziente	Età	Sesso	PASI baseline	PASI mantenimento	% riduzione PASI	Durata remissione (settimane)	Effetti collaterali
1	43	M	35	1.7	95	40	assenti
2	47	M	34.2	5.4	84	45	assenti
3	35	F	18	0	100	28	assenti
4	65	M	34.2	6	83	16	assenti
5	39	F	37.5	4.3	89	20	assenti



Figura 1. Paziente di 43 anni prima della terapia con CsA.



Figura 2. Dopo 40 settimane con terapia di mantenimento.



Figura 3. Paziente di 47 anni prima della terapia con CsA.



Figura 4. Dopo 45 settimane di *week-end therapy*.

Bibliografia

1. Griffiths CE, Clark CM, Chalmers RJ et al. A systematic review of treatment for severe psoriasis. *Health Technol Assess* 2000;4:1-125.
2. Rosmarin DM, Lebwohl M, Elewski BE et al. Cyclosporine and psoriasis: 2008 National Psoriasis Foundation Consensus Conference. *J Am Acad Dermatol* 2009;62:838-853.
3. Berth-Jones J. The use of ciclosporin in psoriasis. *J Derm Treat* 2005;16:258-277.
4. Griffiths CEM, Dubertret L, Ellis CN et al. Ciclosporin in psoriasis clinical practice: an international consensus statement. *Br J Dermatol* 2004;150:11-23.
5. Chaidemenos GC, Mourellou O, Avgoustinaki N et al. Intermittent vs continuous 1 year ciclosporin use in chronic plaque psoriasis. *JEADV* 2007;21:1203-1208.
6. Ho VC, Griffiths CE, Albrecht G et al. Intermittent short courses of ciclosporin for psoriasis unresponsive to topical therapy: a multicentre, randomized study. The PISCES Study Group. *Br J Dermatol* 1999;141:283-291.
7. Ho VC, Griffiths CE, Berth-Jones J et al. Intermittente short courses of cyclosporine microemulsion for the long term management of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2001;44:643-651.
8. Nast E. German evidence-based guidelines for the treatment of psoriasis vulgaris. *Arch Dermatol Res* 2007;299:111-138.
9. Goodman MM, White GM, McCormick A et al. Cyclosporin therapy for psoriasis: a cell cycle-derived dosing schedule. *J Am Acad Dermatol* 1992;27:594-598.
10. Vena GA, Coviello C, Foti C et al. Ciclosporina-A nella psoriasi: mantenimento dell'efficacia clinica con somministrazione intervallata. *Chron Derm* 1994;4:639-645.
11. Thaci D, Brautigam M, Kaumann R et al. Body weight independent dosing of cyclosporin microemulsion and three time weekly maintenance regimen in severe psoriasis. A randomized study. *Dermatology* 2002;205:383-388.
12. Vena GA, Cassano N, Galluccio A et al. Evaluation of the efficacy and tolerability of a new intermittent treatment regimen with cyclosporin A in severe psoriasis. *G Ital Dermatol Venereol* 2005;140:575-582.
13. Esposito M, Casciello C, Mazzotta A et al. Profilo di efficacia, sicurezza e qualità della vita del regime di mantenimento di tipo pulsato "week-end therapy" con Ciclosporina-A nel trattamento della psoriasi volgare. *SIDEMAST* 2008.
14. Horrocks C. Clinical and experimental perspectives in Sandimmun therapy. *G Ital Dermatol Venereol* 1993;3:37-40.
15. Horrocks C, Duncan JJ, Oliver AM et al. Adhesion molecule expression in psoriatic skin lesions and the influence of ciclosporin A. *Clinical and experimental immunology* 1991;84:157-162.
16. Koo J. A randomized, double-blind study comparing the efficacy, safety and optimal dose of two formulations of ciclosporin, Neoral and Sandimmun, in patients with severe psoriasis. *Br J Dermatol* 1998;139:88-95.