



Efficacia della terapia con Ciclosporina-A nel controllo della recidiva di psoriasi dopo trattamento con Efalizumab

Vincenzo Grasso, Giorgia Ronzi, Gloria Roveda, Stefania Legoratto,
Giambattista Manna, Andrea Carugno, Arianna Alborghetti, Riccardo Borroni,
Raffaello Cananzi, Valeria Brazzelli

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

Efficacia della terapia con Ciclosporina-A nel controllo della recidiva di psoriasi dopo trattamento con Efalizumab

Efalizumab è un anticorpo monoclonale umanizzato ad attività anti-CD11a, il cui meccanismo d'azione risiede nel blocco dell'attivazione, adesione e migrazione delle cellule T, approvato per il trattamento della psoriasi in placche di grado moderato-severo e ritirato dal commercio per l'insorgenza di letali complicanze di natura infettivologica. Presentiamo tre casi di pazienti affetti da grave psoriasi in placche e trattati con Efalizumab, con ottimo controllo del quadro clinico dopo alcuni mesi di trattamento. Il ritiro del farmaco ha tuttavia imposto la sospensione della terapia, determinando in tutti i pazienti la comparsa di una grave recidiva di psoriasi in placche, pustolosa o suberitrodermica, accompagnata da un marcato interessamento sistemico. L'impiego della ciclosporina-A ad un dosaggio di 4 mg/Kg/die ha permesso un rapido ed efficace controllo del quadro clinico cutaneo, senza comparsa di considerevoli effetti collaterali. Questi casi mettono in evidenza la difficoltà di gestione di una grave recidiva di psoriasi dopo sospensione di un farmaco biologico, spesso più aggressiva e resistente alle terapie rispetto alla forma d'esordio, e come la Ciclosporina-A rappresenti una modalità terapeutica ideale e con un buon profilo di sicurezza per il trattamento di psoriasi generalizzate a maggiore componente infiammatoria.

Efficacy of Cyclosporine-A treatment to control psoriasis rebound after Efalizumab therapy

Efalizumab is a recombinant humanized anti-CD11a monoclonal antibody that blocks the activation, adhesion and trafficking of T cells and has been approved for the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis, subsequently pulled from the market because of the description of some letal cases of progressive multifocal leukoencephalopathy. We present three patients with severe chronic plaque psoriasis who received efalizumab and had a dramatic response after some months of treatment. Nevertheless, the withdrawal of the drug required a sudden discontinuation of the therapy, thus causing the onset of a severe plaque-type, pustular or suberitrodermic psoriasis rebound and a marked systemic symptoms. The employ of Cyclosporine-A at the dose of 4 mg/Kg/die rapidly allowed an effective control of cutaneous involvement, without the induction of any adverse events. The cases here reported reflect how a biological drug discontinuation could be clinically challenging and how a severe psoriasis rebound is often more aggressive and resistant to therapies. In this context Cyclosporine-A, an effective drug for the treatment of inflammatory psoriasis rebounds, represented a valid therapeutic tool characterized by a good safety profile.

Introduzione

La psoriasi è una patologia cutanea infiammatoria ad andamento cronico-ricidivante, il cui decorso clinico è caratterizzato da remissioni ed esacerbazioni anche durante terapia. Il trattamento della psoriasi in placche di grado moderato-severo si avvale di diverse terapie sistemiche, tra cui Ciclosporina-A, Methotrexate, retinoidi, corticosteroidi e foto-fototerapia. Negli ultimi anni, l'identificazione dei processi fisiopatogenetici e del ruolo centrale del sistema immunitario nella psoriasi ha portato allo sviluppo di nuovi farmaci "biologici", una classe di molecole dotate di grande selettività d'azione e caratterizzati da un diverso profilo di tossicità rispetto alle terapie sistemiche tradizionali; nell'ambito di questa famiglia di farmaci, rientrano anticorpi monoclonali, citochine, proteine di fusione e altri fattori di crescita tissutali, capaci di interferire in modo selettivo, a vari livelli e con modalità d'azione differenti, nei processi immunologici che scatenano e sostengono la psoriasi. Efalizumab (Raptiva®) è un anticorpo monoclonale umanizzato di classe IgG1, il cui meccanismo d'azione risiede nel legame ad alta affinità alla subunità α (CD11a) dell'integrina LFA-1 (*Lymphocyte Function-associated Antigen 1*); il risultato di tale interazione è l'inibizione di diverse fasi dell'abnorme cascata immunologica della psoriasi, come il legame dei linfociti T alle cellule endoteliali, la loro migrazione dal torrente circolatorio verso la cute e la loro attivazione a livello linfonodale e riattivazione nei tessuti periferici [1]. Il farmaco, attualmente ritirato dal commercio a seguito della descrizione di tre casi letali di leucoencefalopatia multifocale progressiva [2], era indicato nel trattamento di pazienti adulti affetti da psoriasi in placche da moderata a severa non responsivi o con controindicazioni all'impiego di altre terapie sistemiche quali la Ciclosporina-A, il Methotrexate e la PUVA-terapia, e veniva somministrato come terapia continuativa [3]. Descriviamo tre casi clinici di pazienti affetti da psoriasi e in terapia con Efalizumab in cui è stata somministrata Ciclosporina-A per controllare una grave recidiva di malattia con importante compromissione delle condizioni generali, in seguito alla sospensione e ritiro dal commercio del farmaco stesso.

Materiali e metodi

Descriviamo tre pazienti, di sesso maschile, con un'età compresa tra 49-60 anni e affetti da psoriasi volgare in placche di grado moderato-severo (Tabella 1). Tutti i pazienti erano già stati precedentemente trattati con diverse terapie topiche e sistemiche, tra cui Methotrexate, Ciclosporina-A, Acitretina, fototerapia con UVB-nb, PUVA-terapia, ed avevano sviluppato controindicazioni o non erano responsivi o presentavano beneficio effettivo ma temporaneo. Prima dell'inizio della terapia con Efalizumab, è stato valutato il PASI basale di ogni paziente e sono stati effettuati gli esami ematochimici e strumentali di routine per escludere infezioni in atto (epatite B e C, HIV, TBC) o patologie neoplastiche. Il trattamento con Efalizumab è stato intrapreso a un dosaggio iniziale di 0.7 mg/kg, seguito da somministrazioni settimanali a un dosaggio di 1 mg/kg, con raggiungimento di una remissione pressoché completa; il trattamento è stato pertanto protratto nel tempo per un periodo variabile tra 16 e 76 settimane, fino a quando il ritiro del farmaco dal commercio ha imposto l'interruzione della terapia. Durante tutto il periodo di trattamento, nessun paziente aveva riportato effetti collaterali importanti tali da richiedere la sospensione del farmaco. Dopo la sospensione, pur in un tempo diverso fra i pazienti (da 6 a 8 settimane), tutti hanno presentato una grave recidiva di psoriasi con comparsa di lesioni morfologicamente differenti rispetto alla forma d'esordio in placca, in particolare caratterizzate da un aspetto marcatamente infiammatorio con elementi pustolosi disseminati e da diffuse lesioni in chiazza più intensamente eritematose e desquamanti con un quadro di suberitrodermia. Le condizioni generali erano compromesse, con comparsa di importante rialzo febbrile, artromialgie e astenia profonda, mo-

tivo per cui si è reso necessario in tutti i casi un ricovero ospedaliero per un attento monitoraggio del quadro clinico generale. Durante i ricoveri, ogni paziente è stato monitorato e per la recidiva di psoriasi è stata introdotta terapia con Ciclosporina-A a un dosaggio di 4 mg/kg/die, somministrata in 3 dosi frazionate per un periodo iniziale di 4-6 settimane, associata a terapie topiche con derivati della vitamina D e steroidi. La dose di Ciclosporina-A è stata successivamente ridotta di 1-2 mg/kg nei due mesi successivi fino a sospensione definitiva. Ogni paziente è stato monitorato con esami ematochimici di routine e controllo dei parametri vitali, mentre l'efficacia della terapia è stata valutata mediante determinazione del PASI e documentazione fotografica dell'evoluzione clinica. Il trattamento con Ciclosporina-A è stato complessivamente ben tollerato, senza comparsa di considerevoli effetti collaterali o alterazioni dei parametri laboratoristici. In un solo paziente, affetto da ipertensione arteriosa, è stato aggiunto un farmaco antipertensivo in concomitanza alla terapia con Ciclosporina-A, con buon controllo dei valori pressori.

Discussione

L'analisi dei casi riportati mette in evidenza come il trattamento di una grave recidiva di psoriasi rappresenti ancora una sfida per il dermatologo e come la sospensione di un farmaco biologico possa indurre una recidiva clinicamente più aggressiva e resistente alle terapie rispetto all'inizio. In letteratura le recidive di psoriasi dopo sospensione di una terapia sistemica sono classificate in base alla gravità della malattia e alla morfologia del quadro clinico, e in tal senso viene definito *rebound* un aumento del PASI >125% rispetto al valore basale o un cambiamento morfologico della malattia da psoriasi in placca a forme pustolose generalizzate o eritrodermiche, entro le prime 12 settimane dall'interruzione del farmaco; si definisce invece *relapse* una perdita del miglioramento del PASI di almeno il 50% raggiunto con la terapia dopo le prime 12 settimane [4-5]. In base ai diversi studi clinici, il tasso di incidenza di *rebound* riportato varia tra 5-22.6%, con massima incidenza nelle prime 4-9 settimane dalla sospensione [4, 6-8]. In particolare con Efalizumab, alla sua sospensione, la recidiva di psoriasi si è dimostrata spesso un *rebound* incoercibile e refrattario e, come evidenziato in numerosi studi clinici, i pazienti hanno manifestato un *rebound* post-Efalizumab nonostante il trattamento con Ciclosporina-A a dosaggi superiori a 5 mg/kg/die [9], con regime di Goeckerman intensivo [10] o durante terapia combinata con Infliximab e Methotrexate [11]. Menter *et al.*, esaminando il *rebound* di psoriasi in 103 pazienti alla sospensione di Efalizumab dopo le prime 12 settimane di trattamento, hanno riportato un'incidenza di 12.5%, descrivendo una gravità del quadro clinico inversamente correlata alla risposta dopo i primi 3 mesi di terapia, dimostrando inoltre come la recidiva si verificasse solo nei pazienti non responsivi [12]. I nostri pazienti, al contrario, erano tutti responsivi dopo le prime 12 settimane di trattamento, per cui la somministrazione di Efalizumab era stata proseguita rispettivamente per 4, 17 e 19 mesi, fino al ritiro del farmaco. La scelta di un trattamento alternativo ha dovuto tener conto di numerosi fattori, tra cui precedenti terapie già eseguite, farmaci concomitanti assunti, le comorbidità ed eventuali altri fattori di rischio, e il profilo farmacologico (ad azione rapida o lenta per esempio) del farmaco da introdurre. Secondo un'analisi della letteratura, Papp *et al.* hanno trattato 41 pazienti per recidiva dopo interruzione di Efalizumab utilizzando la Ciclosporina-A, che ha garantito la più alta percentuale di successo terapeutico [13]. Pugashetti *et al.* suggeriscono la Ciclosporina-A come farmaco da iniziare a un dosaggio di 5 mg/kg/die a scopo preventivo dopo aver sospeso il biologico [2]. Costanzo *et al.* hanno invece trattato con Ciclosporina-A 10 pazienti con riacutizzazione di psoriasi durante trattamento con Efalizumab, la cui combinazione terapeutica ha permesso un'efficace controllo nei pazienti inizialmente responsivi al biologico [14]. Nei nostri pazienti, l'impiego di Ciclosporina-A al dosaggio di 4 mg/kg/die ha consentito un rapido controllo della recidiva, con risposta clinica sod-

disfacente dopo 6-8 settimane di trattamento. La terapia è stata ben tollerata e non sono state riportate alterazioni della funzionalità renale o considerevoli modificazioni dei valori pressori tali da richiedere un'interruzione della somministrazione. In conclusione, nell'era dei biologici, nuove strategie basate sull'impiego di terapie combinate permetteranno ai dermatologi di massimizzare il loro utilizzo nel trattamento della psoriasi refrattaria. In questo contesto, nonostante l'esiguità dei casi presentati, le nostre osservazioni suggeriscono che la terapia con Ciclosporina-A, in considerazione della sua rapidità d'azione e della sua alta efficacia nel trattamento delle psoriasi generalizzate a maggiore componente infiammatoria, si è dimostrata una modalità terapeutica ideale e con un buon profilo di sicurezza per trattare una recidiva acuta e generalizzata di psoriasi dopo sospensione di terapia con Efalizumab.

Tabelle e figure

Tabella 1. Caratteristiche dei pazienti e del trattamento.

	Paziente 1	Paziente 2	Paziente 3	Valori medi
<i>Sesso/età</i>	M/62	M/49	M/50	
<i>PASI basale</i>	30.2	31.1	30.5	30.6
<i>Durata terapia con Efalizumab (sett.)</i>	68	76	16	53.3
<i>PASI prima della recidiva</i>	0	0	0	0
<i>Tempo di recidiva (sett.)</i>	8	8	6	7.3
<i>PASI alla recidiva</i>	32.5	38.2	35.0	35.2
<i>Durata terapia con CyA (sett.)</i>	18	16	12	15.3
<i>PASI dopo terapia con CyA</i>	1.2	2.2	4.1	2.5



Figura 1. Recidiva di psoriasi dopo 8 settimane dalla sospensione di Efalizumab.



Figura 2. Remissione clinica dopo 10 settimane di terapia con Ciclosporina-A.

Bibliografia

1. Sheng L, Hao W, Baozhen P. Efalizumab binding to the LFA-1 α_L I domain blocks ICAM-1 binding via steric hindrance. *Immunology* 2008;158:1107-1116.
2. Pugashetti R, Koo J. Efalizumab discontinuation: a practical strategy. *J Dermatol Treat* 2009;20(3):132-136.
3. Leonardi C, Menter A, Hamilton T et al. Efalizumab: results of a three-year continuous dosing study for the long-term control of psoriasis. *Br J Dermatol* 2008;158:1107-1116.
4. Carey W, Glazer Ss, Gottlieb AB et al. Relapse, rebound and psoriasis adverse events: an advisory group report. *J Am Acad Dermatol* 2006;54:S171-S181.
5. Gordon KB, Feldman SR, Koo JY et al. Definitions of measures of effect duration for psoriasis treatments. *Arch Dermatol* 2005;141:82-84.
6. Scheinfeld N. Efalizumab: a review of events reported during clinical trials and side effects. *Expert Opin Drug Saf* 2006;5:197-209.
7. Puig L, Roé E. Efalizumab treatment of psoriasis vulgaris: a cohort study in outpatient clinical practice. *Clin Exp Dermatol* 2008;2:12.
8. Tsai TF, Liu MT, Liao YH et al. Clinical effectiveness and safety experience with efalizumab in the treatment of patients with moderate-to-severe plaque psoriasis in Taiwan: results of an open-label, single-arm pilot study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008;22:345-352.
9. Maskatia ZK, Koo J. Rebound of psoriasis after efalizumab discontinuation, despite being on high-dose cyclosporine. *J Drugs Dermatol* 2007;6:941-944.
10. Golda N, Benham SM, Koo J. Rebound of psoriasis during treatment with efalizumab. *J Drugs Dermatol* 2006;5:63-65.
11. Thielen AM, Barde C, Saurat JH. Infliximab- and methotrexate-resistant rebound of psoriasis after discontinuation of efalizumab (Raptiva). *Br J Dermatol* 2006;155:846-847.
12. Menter A, Hamilton TK, Toth DP et al. Transitioning patients from efalizumab to alternative psoriasis therapies: findings from an open-label, multicenter, phase IIIb study. *Int J Dermatol* 2007;46:637-648.

13. Papp KA. Approaches to discontinuing efalizumab: an open-label study of therapies for managing inflammatory recurrence. *BMC Dermatology* 2006;6:9.
14. Costanzo A, Talamonti M, Spallone G et al. Efficacy of short-term cyclosporine treatment to control psoriasis-related events during efalizumab therapy. *Dermatology* 2009; 218:146-150.