

Ciclosporina-A nella terapia della psoriasi

La psoriasi è una malattia ad andamento cronico-ricidivante, di cui ancora oggi non si conosce esattamente il meccanismo patogenetico. Le terapie a disposizione sono numerose, ma nessuna di esse è in grado di curare in modo definitivo la patologia. L'impiego della Ciclosporina-A (CsA) nella psoriasi ha contribuito ad arricchire l'armamentario terapeutico a disposizione del dermatologo nel gestire tale patologia. La CsA, inizialmente introdotta per la prevenzione e il trattamento del rigetto dei trapianti d'organo viene impiegata, ormai da 15 anni, nella terapia della psoriasi e si è rivelata un farmaco efficace, sicuro e maneggevole. Nella maggior parte degli studi il Psoriasis Area and Severity Index score (PASI) viene ridotto di oltre il 70% e la remissione clinica si raggiunge nella quasi totalità dei pazienti. Gli effetti collaterali sono di moderata entità e facilmente controllabili attraverso la corretta gestione della terapia. Pertanto, la CsA può essere considerata il farmaco di scelta nelle forme di psoriasi di moderata o grave entità. L'uso della terapia intermittente offre diversi vantaggi, tra cui la riduzione degli effetti collaterali e dei costi. In questo lavoro vengono valutate le caratteristiche farmacologiche della CsA e le problematiche relative alla gestione della terapia; viene inoltre riferita la nostra esperienza sull'impiego di tale farmaco.

Cyclosporin-A in the treatment of psoriasis

Summary

Psoriasis is a chronic relapsing disease, whose pathogenic mechanism is still today not fully understood. Several treatments are available, but none of them is able to cure the disease definitively. The use of cyclosporin A (CsA) in psoriasis has contributed towards increasing the therapeutic arsenal available to dermatologists for managing this disease. CsA, initially introduced for the prevention and treatment of organ transplant rejection, has now been approved for 15 years for the treatment of psoriasis and has proved to be an effective, safe, easy-to-use drug. In the majority of studies, the Psoriasis Area and Severity Index (PASI) score was reduced by more than 70%, and clinical remission was achieved in almost all cases. Side effects were moderate and easily controllable by correct management of the treatment. Therefore, CsA may be considered the first choice drug in moderate or serious psoriasis. Intermittent use of CsA has several benefits, including a decrease in side effects and costs. This work assesses the pharmacological characteristics of CsA and issues regarding treatment management; we also report our experience of using the drug.

Esposito M, Diluvio L, Nisticò S, et al. Cyclosporin-A in the treatment of psoriasis. *Trends Med* 2003; 3(1):57-65.
© 2003 Pharma Project Group srl

**Maria Esposito, Laura Diluvio,
Steven Nisticò, Sergio Chimenti**
Clinica Dermatologica, Università di
Roma "Tor Vergata"

Key words:
psoriasis
cyclosporin

Ricevuto il 14-06-2002
Accettato con modifiche il 09-08-2002

✉ **Sergio Chimenti**
Clinica Dermatologica
Policlinico "Tor Vergata"
Viale Oxford, 81 - 00133 Roma
Tel. 06.20900252 - Fax 06.5912583
e-mail: chimenti@uniroma2.it

La ciclosporina-A (CsA) è una molecola ad attività immunosoppressiva isolata nel 1970 da estratti di funghi, come il *Cylindrocarpon Lucidum Booth* e il *Tolyposcladium Inflatum Gams*, dotati di modesta attività antifungina, di basso grado di tossicità e di notevole effetto immunosoppressivo^{1,2}. Nel 1975 fu identificata la struttura molecolare della CsA e successivamente, nel 1980, la molecola venne sintetizzata chimicamente². Per la sua elevata atti-

ività immunosoppressiva ed antinfiammatoria è stata inizialmente utilizzata nella prevenzione e nel trattamento delle reazioni di rigetto dei trapianti d'organo. Molti studi, condotti negli ultimi anni, hanno dimostrato l'efficacia della CsA nel trattamento di pazienti con malattie autoimmuni, quali l'uveite autoimmune, l'artrite reumatoide e la sindrome nefrosica idiopatica^{5,7,9}. Numerosi lavori scientifici hanno dimostrato l'efficacia della

Tabella 1. Patologie dermatologiche immuno-mediate in cui è stato descritto l'impiego della CsA.

• Psoriasi	• Pemfigoide	• Alopecia Areata	• Graft-versus-host-disease
• Dermatite Atopica	• Malattie Elastolitiche	• Vitiligine	• Aftosi
• Dermatite Eczematosa	• Epidermolisi bollosa	• Malattia di Haley-Haley	• Pitiriasi Rubra Pilare
• Orticaria Cronica	• Lupus Eritematoso Discoide	• Malattia di Darier	• Idrosadenite
• Lichen Planus	• Lupus Eritematoso Subacuto	• Prurigo Nodulare	• Ittiosi Volgare
• Pioderma Gangrenoso	• Sclerodermia	• Panniculite	• Ittiosi Lamellare
• Pemfigo	• Dermatomiocite	• Sarcoidosi	• Necrolisi Epidermica Tossica

CsA in diverse dermatosi immuno-mediate (tabella 1), tuttavia solo nella terapia della psoriasi e della dermatite atopica ne è stata stabilita con certezza l'efficacia terapeutica³⁻⁸.

In particolare l'impiego della CsA nella psoriasi ha dato un contributo fondamentale alla comprensione dei meccanismi sottesi alla genesi ed al mantenimento della patologia^{7,8}.

In questo lavoro vengono presi in considerazione il meccanismo d'azione, gli effetti sul sistema immunitario, la farmacocinetica ed il metabolismo della CsA; inoltre viene riportata la nostra esperienza maturata negli ultimi 15 anni nell' utilizzo del farmaco nella terapia della psoriasi.

Meccanismo d'azione

La CsA interagisce con elevata affinità con uno specifico recettore, la ciclofillina (CyP), contenuta in tutte le cellule eucariotiche. La CyP è dotata di attività enzimatica peptidil-prolil cis-trans isomerasica (PPIasica) e l'interazione CsA-CyP inibisce l'attività PPIasica della CyP. Tuttavia, tale evento è verosimilmente un epifenomeno dell'effetto immunosoppressivo della CsA^{10,11}. Infatti Friedman e Weissman hanno dimostrato, che la CyP, in presenza di CsA, si lega ad una proteina identifi-

cata con la calcineurina (Cn)¹⁰. La Cn rappresenta il vero bersaglio della CsA e l'inibizione della sua attività enzimatica è responsabile dell'effetto immunosoppressivo. Il complesso ciclofillina-CsA, legandosi alla calcineurina, è in grado di inibirne l'attività fosfatase¹⁰. Tale azione biochimica si rende responsabile, con un meccanismo complesso, dell'inibizione della sintesi dell'interleukina-2 (IL-2), evento che rappresenta l'azione biologica fondamentale della CsA¹¹.

Effetti della CsA sul sistema immunitario

La CsA esercita numerose azioni sul sistema immunitario, tra queste la più importante è l'inibizione "calcineurina-dipendente" della sintesi di IL-2, che rappresenta il principale fattore di crescita dei linfociti T. In tali condizioni, la proliferazione e l'espansione dei linfociti viene inibita^{12,13}. Inoltre è stato dimostrato che la CsA è in grado di ridurre la trascrizione di altre citochine quali IFN- γ , GM-CSF, IL-4, IL-3 e TNF- γ ¹⁴. Studi condotti *in vitro*, su cloni ottenuti da modelli murini, hanno dimostrato che la CsA ha una maggiore azione inibitrice su citochine di tipo Th1, piuttosto che di tipo Th2¹⁴. E' stato inoltre osservato che la CsA, mediante

l'inibizione della calcineurina, è in grado di ridurre l'espressione del CD40L su cellule T e su cellule Natural Killer attivate¹⁶, influenzando i meccanismi di interazione cellulare T-B ed in particolare lo switching isotipico delle IgE¹⁶.

Gli effetti della CsA sulle cellule B sono invece meno noti. E' dimostrato che a concentrazioni terapeutiche, la CsA determina l'inibizione della sintesi dell'mRNA del proto-oncogene c-myc, anche se il significato clinico di quest'ultima osservazione non è stato ancora del tutto chiarito¹⁵.

Il farmaco, inoltre, riduce in maniera significativa l'espressione delle E-selectine sulle cellule endoteliali. Tale fenomeno determina un'importante riduzione della adesione dei granulociti neutrofili all'endotelio vascolare e potrebbe rendere ragione, almeno in parte, dell'effetto antinfiammatorio della CsA¹⁵.

E' stato inoltre ipotizzato che la CsA sia dotata di un potente effetto anti-infiammatorio mediato dalla riduzione del rilascio di istamina, triptasi, leucotrieni (LTC-4) e prostaglandine (PGD-2) da parte di mastociti e basofili¹⁷.

Recenti studi hanno dimostrato la capacità del farmaco di moderare l'iperproliferazione dei cheratinociti, sia direttamente,

che attraverso l'inibizione dei fattori di crescita e la normalizzazione dell'espressione della catena $\alpha 2$ della laminina della membrana basale¹⁸. La CsA, inoltre, è in grado di modulare la neoangiogenesi che caratterizza la lesione psoriasica¹⁹.

Farmacocinetica e metabolismo della CsA

La via di somministrazione della CsA è quella orale e l'assorbimento non supera generalmente il 30% della dose somministrata. Ciò è dovuto all'effetto di "primo passaggio" a livello epatico ed alla scarsa permeabilità della mucosa intestinale alla molecola²⁰. L'assorbimento della CsA ed i livelli plasmatici del farmaco risultano essere influenzati dai seguenti fattori²¹: a) grado di dispersione nel tratto gastroenterico; b) presenza di cibo; c) velocità di transito intestinale. Per la sua estrema lipofilia, la CsA necessita a livello intestinale di un adeguato flusso biliare, che pertanto rappresenta una condizione indispensabile per un buon assorbimento del farmaco²⁰.

Uno studio clinico ha confrontato l'efficacia e la sicurezza delle due formulazioni presenti sul mercato, l'emulsione acquosa (Sandimmun[®]) e la più recente microemulsione (Sandimmun Neoral[®]): la microemulsione incrementa la biodisponibilità e riduce la variabilità farmacocinetica della CsA, aumentando la maneggevolezza clinica del farmaco e la velocità di risposta²². Nel plasma la CsA è associata per circa l'80% alle lipoproteine; il restante 7-10% circola come molecola libera²¹. Le lipoproteine funzionano da riserva di CsA trasferendo direttamente il farmaco a livello delle membrane cellulari²¹. La CsA viene

metabolizzata a livello epatico dal citocromo P-450. Nell'uomo i metaboliti più importanti sono il composto M1, M21 ed in particolare l'M17²³.

L'emivita della CsA può essere influenzata dalla contemporanea somministrazione di farmaci in grado di alterarne il suo metabolismo. In linea di massima è possibile affermare che i farmaci induttori o inibitori del citocromo P-450 determinano rispettivamente un aumento o una diminuzione della clearance della CsA. In particolare, aumentano la ciclosporinemia gli steroidi, i calcio-antagonisti, alcuni H₂-antagonisti, come la cimetidina e la ranitidina, gli antibiotici, quali i macrolidi e gli antimicotici, come ketoconazolo e fluconazolo; al contrario riducono la ciclosporinemia gli antiepilettici (fenitoina e carbamazepina), la rifampicina, l'octreotide e la ticlopidina²³.

Studi clinici ed esperienza personale

L'effetto terapeutico della CsA nella psoriasi fu descritto per la prima volta nel 1979 da Mueller e Herrmann in un paziente psoriasico e da allora la sua efficacia e sicurezza sono state documentate in numerosi studi clinici²⁴⁻²⁶.

Nella maggior parte di essi, il Psoriasis Area and Severity Index (PASI) score risulta ridotto, per ogni paziente, di più del 70% e la remissione clinica si raggiunge nella quasi totalità dei casi (85%)²⁴⁻²⁶.

Nel 1993 uno studio italiano multicentrico ha confrontato l'efficacia dell'etretinato con quella della CsA; quest'ultima, dopo 3 settimane di terapia, si è dimostrata nettamente più efficace ed il suo effetto si è mantenuto superiore a quello dell'etre-

Ciclosporina-A in terapia intermittente, con cicli di 8-12 settimane intercalati da sospensioni di 4-8 settimane, si è dimostrata efficace e sicura, con tassi di risposta globale pari al 95%.

tinato per l'intera durata della terapia. In particolare, dalla decima settimana di trattamento, il 97% dei pazienti era in remissione, contro l'88% dei pazienti in terapia con etretinato²⁴.

Le indicazioni all'impiego del farmaco erano inizialmente la psoriasi grave a placche e le forme eritrodermica e pustolosa; a partire dal 1995, l'esperienza maturata e la constatazione del buon rapporto rischio-beneficio, hanno condotto ad allargare le indicazioni anche a forme meno gravi o resistenti alle terapie topiche convenzionali, quali ad esempio le forme palmo-plantari o forme più localizzate, responsabili di problemi di ordine psicologico, occupazionale e relazionale²⁵⁻²⁸.

Al momento della sua introduzione nella terapia della psoriasi il farmaco è stato impiegato per via orale alla dose di 3-5 mg/kg/die, con uno schema terapeutico di tipo continuo per una durata variabile da uno a sei mesi. Per superare le problematiche legate alla possibile insorgenza di effetti collaterali, si è deciso di passare ad una somministrazione di tipo intermittente ed attualmente la terapia, effettuata per un periodo di 8-12 settimane, viene fatta seguire da un periodo di riposo di 4-8 settimane³⁰.

In numerosi studi, il farmaco, somministrato in maniera intermittente, ha mostrato un buon profilo di tollerabilità^{30,31}. Per-

tanto non è più giustificabile, la reticenza da parte di medici e pazienti, all'impiego della CsA^{25,32}. Nella Clinica Dermatologica dell'Università di Roma "Tor Vergata" è stato istituito nel Novembre 1999 un centro specializzato nella cura della psoriasi, presso il quale è stato effettuato uno studio sulla tollerabilità ed efficacia della CsA in pazienti con PASI>10. Lo studio, durato 16 mesi, aveva lo scopo di valutare il miglioramento dei parametri di malattia e di conseguenza della qualità di vita dei pazienti.

Lo studio ha incluso 238 pazienti di età compresa tra 16 e 72 anni; la somministrazione della CsA nei pazienti con età inferiore ai 18 anni, sostenuta dalle recenti segnalazioni in letteratura²⁹, è stata praticata nei casi di malattia resistente alle terapie tradizionali e successivamente alla richiesta del consenso informato da parte dei genitori. I pazienti arruolati erano affetti da psoriasi in placche, psoriasi palmo-plantare e guttata, con PASI>10; le terapie precedenti (corticosteroidi, calcipotriolo, methotrexate, PUVA) erano state sospese almeno un mese prima dell'inizio della terapia. I pazienti sono stati sottoposti a trattamento dopo un'accurata anamnesi ed una serie di esami

Figura 1. Remissione completa della malattia dopo 5 settimane dall'inizio della terapia con CsA.



ematocimici aventi lo scopo di monitorare le condizioni di salute generali ed escludere quei pazienti che presentavano le principali controindicazioni alla terapia.

Il trattamento prevedeva una dose iniziale di 4-5 mg/Kg/die, fino al raggiungimento dell'effetto terapeutico e con successiva riduzione scalare della dose. I risultati sono stati più che incoraggianti sia per l'efficacia terapeutica, che per l'impatto positivo sulla qualità di vita dei pazienti. Il 70% dei pazienti ha infatti raggiunto la completa guarigione delle lesioni (figura 1); il 25% ha ottenuto risultati di remissione parziale o moderata; il 5% è rimasto stazionario ed è uscito dallo studio (figura 2).

Lo studio ha fatto segnalare una percentuale di effetti collaterali pari al 35%; questi hanno portato all'interruzione della terapia solo nel 6,3%. In conclusione, l'esperienza raggiunta nella no-

stra clinica ci permette di considerare la CsA come il farmaco di scelta per la terapia della psoriasi di media-grave entità.

Gestione della terapia

Nella gestione della terapia i momenti chiave sono:

- selezione del paziente
- valutazione e monitoraggio delle condizioni di base
- controlli periodici^{25,26}.

Selezione del paziente

Nella decisione di trattare un paziente affetto da psoriasi con CsA vanno valutate in primo luogo le condizioni del paziente. Possono essere avviati alla terapia con CsA pazienti giovani ed adulti, di entrambi i sessi, affetti da forme di psoriasi di media e grave entità (volgare diffusa, artropatica, eritrodermica e pustolosa³⁴); vanno considerate, inoltre, come precedentemente detto, le forme palmo plantari e le forme più localizzate, nei casi di mancata risposta ai trattamenti convenzionali e qualora siano causa di gravi problemi di ordine psicologico, occupazionale e di relazione.

I pazienti devono mostrarsi collaborativi ed affidabili; inoltre devono aver compreso quali siano gli obiettivi ed i possibili rischi legati alla terapia. Vanno esclusi i pazienti che presentino una storia personale di condizioni che potrebbero essere aggravate dall'assunzione di CsA o

Figura 2. Efficacia terapeutica della ciclosporina-A.

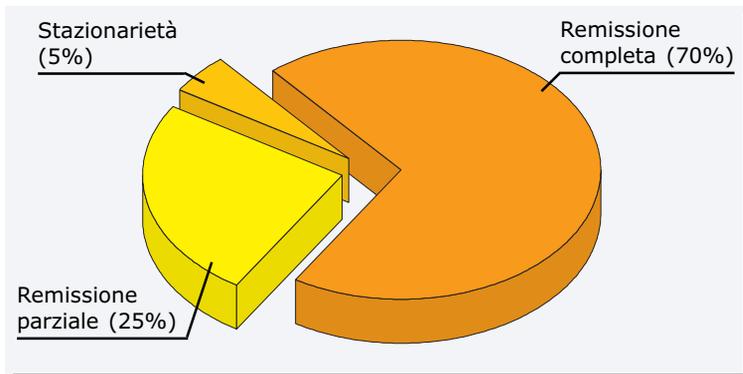


Tabella 2. Controindicazioni al trattamento con ciclosporina-A.

- Ipertensione arteriosa di qualsiasi origine e resistente alla terapia
- Alterata funzionalità renale
- Neoplasie in atto e/o pregresse
- Alterata funzionalità epatica
- Grave infezione in atto
- Dislipidemia
- Grave deficit immunologico
- Malassorbimento
- Epilessia
- Contemporaneo uso di farmaci nefrotossici e/o immunosoppressori
- Diabete resistente alla terapia
- Contemporanea o pregressa esposizione a radiazioni
- Condizioni di dipendenza
- Gravidanza
- Allattamento
- Contemporanea assunzione di farmaci che influenzano il metabolismo della CsA

Tabella 3. Valutazione delle condizioni di base e criteri di eleggibilità al trattamento con ciclosporina-A.

- Anamnesi familiare, personale e farmacologica
- Esame obiettivo generale
- Esame obiettivo dermatologico
- Misurazione della pressione arteriosa (misurazione quotidiana a carico del paziente)
- Creatininemia (misurazioni ripetute)
- Elettroliti sierici (magnesio e potassio)
- Uricemia
- Glicemia
- Lipidi sierici
- Azotemia
- Test di funzionalità epatica
- Esame emocromocitometrico
- Formula leucocitaria
- Esame delle urine

altre controindicazioni (tabella 2). I pazienti con patologie lievi e ben controllate farmacologicamente possono intraprendere una terapia a basso dosaggio

Il clearing delle lesioni viene raggiunto mediamente dopo 6 settimane nel 70% dei trattati.

iniziale, con la precauzione di effettuare controlli più frequenti^{26,32}.

Valutazione e monitoraggio delle condizioni di base

Nel corso della prima visita va effettuata una approfondita anamnesi ed un esame obiettivo generale; vanno richiesti, inoltre, alcuni esami ematochimici (tabella 3).

Controlli periodici

I controlli vanno effettuati per i primi due mesi ogni due settimane e, quindi, ogni sei settimane, tranne nei casi in cui il dermatologo stabilisca la necessità di aumentare la frequenza dei controlli. Durante le visite di controllo, oltre alla valutazione delle condizioni generali e della cute, va effettuata la misurazione della pressione arteriosa e la lettura dei parametri ematochimici; inoltre si deve indagare sull'eventuale insorgenza di effetti collaterali^{25,26,32}.

Schema di trattamento

Il dosaggio iniziale nel trattamento della psoriasi può variare tra 2,5 e 5 mg/kg/die, con la possibilità di un aggiustamento della dose di 0,5-1 mg/kg/die ogni settimana, in base alle necessità. La rapidità del miglioramento clinico e la percentuale di successo appaiono correlate al dosaggio di CsA impiegato. Esistono due modalità terapeutiche, in base alla dose di partenza e al successivo schema terapeutico: a basso ed alto dosaggio^{26,32}.

La prima prevede di iniziare il trattamento con una bassa dose, in genere di 2,5 mg/kg/die e di mantenerla per almeno un mese; successivamente, tale dosaggio viene aumentato di 0,5-1,0 mg/kg/die, ogni due settimane, fino ad un massimo di 5 mg/kg/die. Questo approccio è indicato per pazienti con psoriasi generalizzata e stabile, oppure nella forma moderata.

La seconda modalità prevede un dosaggio di attacco di 4-5 mg/kg/die fino ad ottenere un effetto terapeutico significativo. Successivamente la dose va ridotta di 0,5-1 mg/kg/die, ogni 2-4 settimane, in base alle necessità. La gradualità in questa fase,

Tabella 4. Effetti collaterali del trattamento con ciclosporina-A.

Neurologici	Metabolici/Endocrini	Gastroenterici	Altri
<ul style="list-style-type: none"> • Tremore • Cefalea • Astenia • Tremori • Parestesia • Insonnia • Aumento dell'appetito 	<ul style="list-style-type: none"> • Iperuricemia • Ipoglicemia • Squilibri elettrolitici • Iperlipidemia • Ipertricosi 	<ul style="list-style-type: none"> • Iperbilirubinemia 	<ul style="list-style-type: none"> • Neoplasie epiteliali cutanee • Infezioni virali • Alterazioni renali • Iperplasia gengivale • Disturbi riproduttivi • Dolore muscolo-scheletrico • Sintomi simil-influenzali • Dolore crampiforme agli arti inferiori • Malattie linfoproliferative • Alterazioni ematologiche

consente di ridurre la velocità di comparsa delle recidive. Questo approccio è indicato in situazioni critiche e in pazienti scarsamente o per nulla responsivi ad altre terapie.

E' stato recentemente proposto uno schema di somministrazione del farmaco a dose fissa di 200 mg/die ed è stato condotto uno studio multicentrico su 229 pazienti al fine di valutarne il profilo di sicurezza e tollerabilità³³; sebbene i risultati di tale studio siano validi, resta in uso nella maggior parte dei centri dermatologici italiani ed internazionali un approccio personalizzato alla terapia, con dosaggio e posologia dipendenti dal peso e dalle caratteristiche individuali del paziente.

Il clearing cutaneo totale è in genere rapidamente raggiunto dal 60 all'80% dei pazienti, in un tempo variabile dalle 4 alle 8 settimane (figura 3). Gli effetti positivi del farmaco si evidenziano anche a carico degli annessi ungueali ed inoltre la sintomatologia pruriginosa appare sensibilmente diminuita^{26,32,44}. L'effetto terapeutico si mantiene mediamente per 8 settimane e la probabilità di comparsa delle recidive è maggiore nelle situazioni di remissione lieve o parziale^{26,32,44}.

In caso di recidiva è opportuno reintrodurre la CsA alla dose precedentemente efficace, mentre si consiglia la riduzione graduale, fino alla sospensione del farmaco, nelle forme che non

mostrano miglioramento dopo 12 settimane di terapia^{26,32}.

Effetti collaterali

A fronte dei vantaggi terapeutici offerti dal farmaco, quali la selettività di azione e l'efficacia come risparmiatore di corticosteroidi, possono essere presenti una serie di effetti collaterali^{9,24-26,32,37-41} (tabella 4). Tali effetti sono dose-dipendenti e reversibili con la sospensione del farmaco. La loro incidenza è maggiore qualora si intraprenda una terapia continua con CsA.

In particolare, tra gli eventi avversi, va tenuta in considerazione la nefrotossicità, acuta e cronica, che si può manifestare con una riduzione della velocità della filtrazione glomerulare.

Studi recenti hanno dimostrato come la nefropatia sia prevalente nei pazienti che abbiano uti-

Figura 3. Risultato clinico ottenuto con 6 settimane di trattamento in un paziente resistente alla terapia topica.



In pazienti opportunamente selezionati il rischio di effetti collaterali appare contenuto (35%), con necessità di interruzione solo nel 6-7% dei trattati.

Tabella 5. Associazioni della CsA con terapie sistemiche.**Radiazioni UV**

- Luce solare
- Fototerapia con UVB
- PUVA
- Retinoidi e UVB o PUVA

Farmaci sistemici

- Methotrexate
- Etretinato
- Idrossiurea
- Tioguanina
- Sulfasalazina
- Acido micofenolico

lizzato dosi superiori a 5 mg/kg/die per oltre 12 mesi e nei quali la creatininemia si sia mantenuta elevata per più di un mese. E' dimostrato come il rischio di nefrotossicità sia elevato per valori di creatininemia pari o superiori al 30% del valore basale²⁶.

Le alterazioni anatomiche renali, documentate in rarissimi casi e comunque in pazienti sottoposti a schemi terapeutici inappropriati, sono: fibrosi interstiziale, atrofia tubulare ed arteriolo-patia²⁶. Nell'8-30% dei pazienti, inoltre, si verifica un aumento della pressione arteriosa. Nella patogenesi dell'ipertensione indotta da CsA sono determinanti la riduzione della velocità di filtrazione glomerulare, l'iperpotassemia e l'aumento dei livelli di endotelina-1^{9,26}.

Per contrastare l'aumento pressorio, si sono dimostrati efficaci i Ca-antagonisti, meno utili invece gli ACE inibitori e dannosi i beta-bloccanti. E' stato infatti osservato che questi ultimi possono peggiorare le condizioni dermatologiche di base²⁶. E' frequente il riscontro, nella pratica clinica, dell'aumento del valore ematico dei trigliceridi e

del colesterolo, soprattutto in soggetti con predisposizione familiare. In uno studio recente effettuato su un'ampia casistica, l'ipertrigliceridemia si è osservata nel 30% dei pazienti, mentre l'ipercolesterolemia in meno del 3% dei casi^{26,32}.

Il rischio di malattie linfoproliferative nei pazienti trattati con CsA, a dosaggio elevato e con le modalità di somministrazione impiegate contro il rigetto dei trapianti, appare lievemente aumentato rispetto alla popolazione normale, ma comparabile a quello di chi assume altri farmaci immunosoppressori^{9,37}.

I casi di trasformazione, segnalati in letteratura, in pazienti con psoriasi in trattamento con CsA sono stati interpretati come eventi sporadici; si esclude, pertanto, l'esistenza di un nesso di causalità tra terapia intermittente ed a basso dosaggio e l'insorgenza di neoplasie ematologiche³⁹⁻⁴¹.

Nella nostra casistica, solo in un paziente si è osservata una linfadenopatia correlabile all'uso di CsA, regredita, peraltro, alla sospensione del farmaco.

Terapia combinata

Sebbene la CsA sia molto efficace in monoterapia, in alcune situazioni può essere utile l'associazione con altri farmaci, in particolare prodotti topici come bioflavonoidi, corticosteroidi, derivati della vitamina D₃, antralina e tazarotene, che consentono di ridurre la dose cumulativa di CsA. Ad esempio, in presenza di lesioni molto infiltrate ed ipercheratosiche, a livello di gomiti e ginocchia, è utile associare alla CsA il calcipotriolo o il tazarotene. E', inoltre, opportuno ricorrere alla terapia combinata, qualora la CsA non risulti efficace o quando, per l'aumentato rischio di effetti colla-

terali, il suo dosaggio debba essere mantenuto basso.

Infine, nel periodo di riduzione scalare della dose di CsA, o alla sua sospensione, i farmaci topici possono mantenere sotto controllo la ripresa della malattia.

Per quanto riguarda le associazioni con terapie sistemiche (tabella 5), i criteri che dovrebbero essere rispettati sono essenzialmente quelli di ridurre la tossicità della CsA e di aumentarne l'efficacia terapeutica^{26,32}.

Attualmente, ci sono alcune perplessità sulla terapia combinata con raggi UV, a causa della possibilità di cancerogenesi cutanea e, con gli altri farmaci sistemici, per il rischio di effetti tossici importanti a livello epatico, renale e midollare. In particolare, è da segnalare il risultato di una recente indagine volta ad indagare la sicurezza della terapia combinata PUVA-CsA: il rischio di sviluppare un carcinoma squamocellulare nei pazienti sottoposti a terapia combinata sembra lievemente aumentato rispetto alla popolazione generale⁴². Gli studi finora condotti, tuttavia, sono scarsi ed in futuro saranno necessari ulteriori approfondimenti per chiarire meglio tale correlazione.

Terapia rotazionale

Per ridurre il rischio di effetti collaterali associati all'impiego prolungato di un singolo farmaco ed evitare il raggiungimento di dosi cumulative pericolose, è preferibile adottare lo schema terapeutico rotazionale. La terapia rotazionale prevede l'uso di fototerapia con UVB, PUVA terapia, methotrexate, retinoidi sistemici e CsA, ad intervalli di circa 1 o 2 anni, in base alle caratteristiche individuali del paziente.

E' stato proposto un modello di terapia rotazionale, in cui ciascun farmaco deve essere impiegato per 1 o 2 anni al massimo, ad eccezione della CsA che, come già ribadito, va impiegata per periodi brevi e in fase di attacco nelle situazioni critiche. Nella scelta di associare la CsA alla fototerapia o alla fototerapia, è preferibile che le due vengano distanziate da un periodo intermedio di terapia con methotrexate o retinoidi^{26,32}.

Conclusioni

La psoriasi è una malattia invalidante al pari di altre patologie sistemiche, e non è affatto raro che i pazienti psoriasici abbiano limitazioni nei rapporti sociali⁴⁴⁻⁴⁶. Esiste una correlazione fra obiettività clinica e qualità di vita nello psoriasico; tale correlazio-

ne si rafforza nel momento in cui la malattia si manifesta sulle aree visibili del corpo, come gli arti ed il capo.

Il miglioramento di tutti i parametri di malattia e la durata della remissione rappresentano dati essenziali di efficacia di un farmaco; questi si traducono in un miglioramento di qualità della vita del paziente psoriasico⁴⁴.

In base alla nostra esperienza e di moltissimi studi condotti, la CsA si è dimostrata nella terapia sistemica della psoriasi, un farmaco maneggevole, ben tollerato ed efficace, in quanto è in grado di agire alle radici del fenomeno infiammatorio che genera e sostiene la malattia.

Studi recenti sull'efficacia della CsA, sulla qualità della vita, misurata con specifici parametri di valutazione, come il Dermatology Life Quality Index (DLQI),

hanno evidenziato un miglioramento rapido e significativo della qualità della vita parallelamente al miglioramento dei parametri di malattia⁴⁴.

Le ricerche terapeutiche finora eseguite e la nostra personale esperienza sembrano sottolineare l'eccellente attività terapeutica della CsA nella psoriasi, sia nelle forme severe che in quelle moderate, siano esse farmacoresistenti o causa di disagio psicologico. L'introduzione dei nuovi schemi terapeutici, quali il trattamento intermittente, nonché la corretta gestione del paziente, hanno consentito di minimizzare gli effetti collaterali. In conclusione, la nostra esperienza ci consente di affermare che la CsA, al momento attuale, rappresenta il farmaco di scelta nel trattamento della psoriasi di moderata e grave entità. **TUM**

Bibliografia

1. **Mueller W, Hermann A.** Cyclosporin A for psoriasis. *N Engl J Med* 1979; 301:555.
2. **Van Hooff JP, Leunissen RML, Staak WVD.** Cyclosporin and psoriasis. *Lancet* 1985; 1:335.
3. **Lebwohl M, Ali S.** Treatment of psoriasis. Part 2. Systemic therapies. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45(5):649-664.
4. **Gulliver VP.** Cyclosporin in the treatment of psoriasis. *Cutis* 2000; 66(5):365-369.
5. **Van Joost T, Kozel MMA, Tank B, Troost R, et al.** Cyclosporine in atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*, 27: 922-928, 1992.
6. **Berth-Jones J, Finlay AY, Zaki I, et al.** Cyclosporine in severe childhood atopic dermatitis: a multicenter study. *J Am Acad Dermatol* 1996; 34:1016-1021.
7. **Peter RU, Ruzicka T.** Cyclosporin in the therapy of inflammatory dermatoses. *Hautarzt* 1992; 43:687.
8. **Capella GL, Casal-Alberighi OD, Finzi AF.** Therapeutics concepts in clinical dermatology: cyclosporine-A in immunomediated and other dermatoses. *Int J Dermatol* 2001; 40(9):551-561.
9. **Besana C, Bompane D, Caproni M, et al.** Terapia con Ciclosporina nelle malattie immuno-mediate. *Bollettino della Società Italiana di Immunologia e Immunologia Clinica.* Anno XV Suppl 1. I Trim 2001.
10. **Friedman J, Weissman I.** Two cytoplasmic candidates for immunophilin action are revealed by affinity for a new cyclophilin: one in the presence and one in the absence of CsA. *Cell* 1991; 66:799-806.
11. **Sigan NH, Dumont F, Duret P, et al.** Is Cyclophilin involved in the immunosuppressive and nephrotoxic mechanism of action of cyclosporin-A? *J Exp Med* 1991; 173:619-628.
12. **Robert C, Kupper TS.** Inflammatory skin disease, T cell, and immune surveillance. *N Engl J Med* 1999; 24:1817-1828.
13. **Krone M, Leonard WJ, Doppert JM, et al.** Cyclosporin A inhibits T-cell growth factor gene expression at the level of mRNA transcription. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 81:5214.
14. **Prens EP, Van Joost T, Hegmans JPJJ, et al.** Effects of cyclosporin on cytokines and cytokine receptors in psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1995; 33:947-953.
15. **Servitje O, Bordas X, Seron D, et al.** Changes in T cell phenotype and adhesion molecules expression in psoriatic lesions after low-dose cyclosporin therapy. *J Cut Pathol* 1996; 23:431-436.
16. **Fuleihan R, Ramesh N, Horner A, et al.** Cyclosporin A inhibits CD40 ligand expression in T lymphocytes. *J Clin Investig* 1994; 93: 1315-1320.
17. **Stellato C, De Paulis A, Ciccarelli A, et al.** Antiinflammatory effect of cyclosporin A on human skin mast cells. *J Invest Dermatol* 1992; 98: 800-4.
18. **Toti P, Pellegrino M, Villanova M, et al.** Altered expression of the $\alpha 2$ laminin chain in psoriatic skin: the

- effect of treatment with cyclosporin. *Br J Dermatol* 1998; 139:375-379.
19. **Li VW, Li WW.** Cyclosporine and angiogenesis in psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1996; 35:1019-1020.
 20. **Vickers AE, Fischer V, Connors S, et al.** Cyclosporin A metabolism in human liver, kidney and intestine slices. Comparison to rat and dog slices and human cell lines. *Drug Metabolism and Disposition* 1992; 20:802-809.
 21. **Fahr A.** Cyclosporin clinical pharmacokinetics. *Clinical Pharmacokinetic* 1993; 24:472-495.
 22. **Koo J.** A randomised, double-blind study comparing the efficacy, safety and optimal dose of two formulations of cyclosporin, Neoral and Sandimmun, in patients with severe psoriasis. *Br J Dermatol* 1998; 139:88-95.
 23. **Sadrieh N, Thomas PE.** Characterization of rat cytochrome P-450 isozymes involved in the covalent binding of cyclosporin-A to microsomal proteins. *Toxicology Applied to Pharmacology* 1994; 127:222-232.
 24. **Finzi AF, Ippolito F, Cavalieri R, et al.** Cyclosporin versus etretinate: italian multicentre comparative trial in severe plaque-form psoriasis. *Dermatology* 1993; 187(Suppl): 8-18.
 25. **Peris K, Cotellessa C, Torlone G, et al.** Cyclosporin A and psoriasis: patients selection. A practical guide to cyclosporin A in treatment of psoriasis. 1993. Shuster S. (ed.) Royal Society of Medicine, Service Limited New York, p 1.
 26. **Lebwohl M, Ellis C, Gottlieb A, et al.** Cyclosporine consensus conference: With emphasis on the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1998; 39:464-475.
 27. **Al-Suwaidan SN, Feldman SR.** Clearance is not a realistic expectation of psoriasis treatment. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42:796-802.
 28. **Rapp SR, Feldman SR, Exum LM, et al.** Psoriasis causes as much disability as other major medical disease. *J Am Acad Dermatol* 1999; 41: 401-407.
 29. **Mahe E, Bodemer C, Pruszkowski A, et al.** Cyclosporine in childhood psoriasis. *Arch Dermatol* 2001; 137(11):1532-1533.
 30. **Ho VC, Griffiths CEM, Albrecht G, et al.** Intermittent short courses of cyclosporin (Neoral[®]) for psoriasis unresponsive to topical therapy: a 1-year multicentre, randomised study. *Br J Dermatol* 1999; 141:283-291.
 31. **Berth-Jones J, Henderson CA, Munro CS, et al.** Treatment of psoriasis with intermittent short course cyclosporin (Neoral[®]). A multicentre study. *Br J Dermatol* 1997; 136:527-530.
 32. **Cassano N, Colombo D, Vena GA.** Linee Guida al trattamento della psoriasi con ciclosporina A. Stato dell'arte. *G Ital Dermatol Venereol* 2001; 136:463-470.
 33. **Bardazzi F, Orlandi C, Papini M, et al.** Profilo di sicurezza e tollerabilità della terapia intermittente con CsA (Neoral) a dose fissa (200 mg/die) nella Psoriasi grave, a placche ed eritrodermica, resistente alla terapia topica. Estratto dagli Atti del 75° Congresso Nazionale SIDEV. Bologna 7-10/06/2000.
 34. **Erkko P, Granlund H, Remitz A, et al.** Double-blind placebo-controlled study of long-term low-dose cyclosporin in the treatment of palmoplantar pustulosis. *Br J Dermatol* 1998; 139:997-1004.
 35. **Schopf RE, Hultsch T, Lotz J, et al.** Eosinophilis, pruritus and psoriasis: effects of treatment with etretinate or cyclosporin-A. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 1998; 11:234-239.
 36. **Giannotti B.** Joint meeting: 5th European Congress on Psoriasis-7th International Symposium. Milan, Sept 1998.
 37. **Markham T, Watson A, Rogers S.** Adverse effects with long-term cyclosporin for severe psoriasis. *Clin Exp Dermatol* 2002; 27:111-114.
 38. **Nagayama J, Koga T, Furue M.** Long-term efficacy and adverse event of nifedipine sustained-release tablets for cyclosporin A-induced hypertension in patients with psoriasis. *Eur J Dermatol* 1998; 8:563-568.
 39. **Paul C, Hornig F.** Risk of malignancy associated with cyclosporin use in psoriasis. *Dermatology* 1999; 198:320-321.
 40. **Zackheim HS.** Cyclosporine-associated lymphoma. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40(6 Pt 1):1015-1016.
 41. **Cliff S, Pettengell R, Gharge S, et al.** B-cell lymphoma developing in a patient on cyclosporin for recalcitrant psoriasis. *Br J Dermatol* 1999; 140:763-765.
 42. **Marcil I, Stern RS.** Squamous-cell cancer of the skin in patients given PUVA and cyclosporin: nested cohort crossover study. *Lancet* 2001; 358:1042-1045.
 43. **Ellis CN, Reiter KL, Bandekar RR, et al.** Cost-effectiveness comparison of therapy for psoriasis with a methotrexate-based regimen versus a rotation regimen of modified cyclosporine and methotrexate. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46:242-509.
 44. **Kochergin NG, Ivanov OL, Burrova EP.** Quality of life and long term cyclosporin-A treatment in psoriasis. *J Eur Acad Dermatol and Venereol* 1999.
 45. **Kirby B, Richards HL, Woo P, et al.** Physical and psychologic measures are necessary to assess overall psoriasis severity. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45:72-75.
 46. **Touw CR, Hakkaart Van Rojen L, Verboom P, et al.** Quality of life and clinical outcome in psoriasis patient using intermittent cyclosporin. *Br J Dermatol* 2001; 144:967-972.



L. Minoli

Trattamento delle infezioni in geriatria

Il paziente anziano presenta un elevato rischio di infezioni ed una maggiore mortalità. Le infezioni respiratorie ed urinarie sono le più frequenti, ma non devono essere sottovalutate le batteriemie, le meningiti e le infezioni di alcuni organi interni.

Volume di circa 180 pagine in formato 17x24 a quattro colori.

Aprile
2003



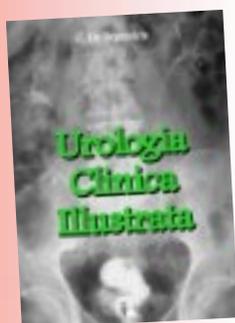
**M. Averna, L. Cattin, F. De Caterina,
C. Gazzaruso, A.P. Maggioni, E. Manzato**

Omega-3

Dalla supplementazione nutrizionale alla prevenzione coronarica

L'introduzione dei PUFA omega-3 nel trattamento delle ipertrigliceridemie e nella prevenzione della morte cardiaca improvvisa si preannuncia come una delle maggiori acquisizioni cliniche degli ultimi anni. Gli Autori illustrano come si sia passati dalla supplementazione alimentare alla prevenzione coronarica. Volume di 80-100 pagine in formato 17x24 a quattro colori.

Marzo
2003



C. De Dominicis

Urologia clinica illustrata

L'urologia come viene vissuta quotidianamente al letto del malato. Gli aspetti, le tecniche classiche e le più recenti acquisizioni diagnostiche e terapeutiche sono presentate in modo accattivante ed esauriente. Un riferimento agile e di facile consultazione.

Volume di circa 300 pagine in formato 20x27 a quattro colori.

Luglio
2003

Per informazioni immediate sui volumi contattare:

Michela Solbiati - tel: 02 96702708 - E-mail: pharmaproject@libero.it