

INDEXED BY
INDEX MEDICUS
(MEDLINE)
SCIENCE CITATION INDEX
EXPANDED (ISI)

GIORNALE ITALIANO DI

DERMATOLOGIA E VENEREOLOGIA

OFFICIAL JOURNAL OF THE SOCIETÀ ITALIANA DI DERMATOLOGIA MEDICA,
CHIRURGICA, ESTETICA E DELLE MALATTIE SESSUALMENTE TRASMESSE (SIDeMaST)

**CONSENSO SULL'USO DELL'ASSOCIAZIONE FISSA
CALCIPOTRIOLO/BETAMETASONE DIPROPIONATO
NEL TRATTAMENTO DELLA PSORIASI IN PLACCHE**

G. GIROLOMONI, G. A. VENA, F. AYALA, S. P. CANNAVÒ, O. DE PITÀ, S. CHIMENTI, A. PESERICO

VOLUME 147 - SUPPL. 2 - N. 5 - OTTOBRE 2012

E D I Z I O N I M I N E R V A M E D I C A

Consenso sull'uso dell'associazione fissa calcipotriolo/betametasone dipropionato nel trattamento della psoriasi in placche

G. GIROLOMONI ¹, G. A. VENA ², F. AYALA ³, S. P. CANNAVÒ ⁴, O. DE PITÀ ⁵, S. CHIMENTI ⁶, A. PESERICO ⁷

CONSENSUS ON THE USE OF THE FIXED COMBINATION CALCIPOTRIOL/BETAMETHASONE DIPROPIONATE IN THE TREATMENT OF PLAQUE PSORIASIS

Calcipotriol, a vitamin D analogue, and betamethasone dipropionate, a high potency corticosteroid, are complementary agents for the topical treatment of *psoriasis vulgaris*. Robust evidence on the efficacy and safety of their fixed combination has been provided by randomized, double-blind, controlled clinical trials involving more than 7000 patients with the ointment formulation in psoriasis of the body and more than 4000 patients with the gel formulation in scalp psoriasis. These trials have shown that the fixed combination ointment is more effective and better tolerated, not only than placebo, but also than calcipotriol and tacalcitol monotherapies. In addition, in most instances it has proved to be more effective than betamethasone and at least as well tolerated. The same applies to the gel for scalp and body psoriasis. Safety studies have excluded that repeated four-week courses of treatment with the fixed combination for one year produce systemic effects. Studies have also shown that the fixed combination treatment improves quality of life to a significantly greater extent than calcipotriol, with the once daily regimen most appreciated by patients, in both active disease and recurrency. Because of the extensive evidence, American and European guidelines recommend the calcipotriol/betamethasone dipropionate fixed combination as first line topical treatment for mild to moderate plaque psoriasis of the body and scalp.

KEY WORDS: Psoriasis, therapy - Betamethasone - Skin diseases.

Il trattamento della psoriasi lieve-moderata dovrebbe garantire il controllo della patologia in tempi rapidi. Questo può essere conseguito mediante una

Autore di contatto: G. Girolomoni, Dipartimento di Medicina, Sezione di Dermatologia e Venereologia, Università di Verona, Piazzale A. Stefani 1, 37126 Verona, Italia. E-mail: giampiero.girolomoni@univr.it

¹Sezione di Dermatologia e Venereologia
Dipartimento di Medicina
Università di Verona, Verona, Italia
²Unità di Dermatologia e Venereologia
Dipartimento di Scienze Biomediche e Oncologia
Università di Bari, Bari, Italia
³Dipartimento di Dermatologia e Venereologia
Università Federico II, Napoli, Italia
⁴Sezione di Dermatologia, Dermatologia e Venereologia
Università di Messina, Messina, Italia
⁵Dipartimento di Immunologia e Allergologia
Istituto Dermopatico dell'Immacolata
IDI - IRCSS, Roma, Italia
⁶Dipartimento di Dermatologia
Università di Roma "Tor Vergata", Roma, Italia
⁷Dipartimento di Dermatologia
Università di Padova, Padova, Italia

potente terapia steroidea topica, come il betametasone dipropionato, che sopprime l'eritema, l'edema e l'infiltrato infiammatorio, inibendo il reclutamento e la migrazione di cellule infiammatorie, nonché la modulazione e il rilascio delle citochine. Dovrebbe anche comprendere un trattamento volto a ridurre l'iperproliferazione e a normalizzare la differenziazione dei cheratinociti, effetti biologici che vengono esplicati dalla terapia steroidea, ma che vengono conseguiti in misura maggiore con l'utilizzo di calcipotriolo, un analogo sintetico della vitamina D che agisce legandosi al recettore della vitamina D, presente all'interno delle cellule. Questo è il razionale per cui betametasone e calcipotriolo sono stati ampiamente utilizzati nei pazienti affetti da psoriasi per più di due decenni.

Prima dell'introduzione dell'associazione fissa, le due terapie dovevano essere applicate separatamente, perché il calcipotriolo necessita di un ambiente alcalino per la sua stabilità, mentre il betametasone richiede un ambiente acido. L'associazione fissa di calcipotriolo (50 mcg/g) e betametasone (0,5 mg/g), pertanto, offre un'opzione terapeutica conveniente e razionale ^{1,2}.

Questo articolo rappresenta una revisione dei principali studi di efficacia che sono a favore dell'uso dell'associazione fissa in unguento per la psoriasi del corpo e in gel per la psoriasi dello scalpo e del corpo, nonché del profilo di sicurezza del prodotto in base alle informazioni che si sono ottenute in questo decennio e alle raccomandazioni delle linee guida americane ed europee per la gestione della patologia. Lo scopo è di fornire un documento per un consenso generale, sotto l'egida della Società Italiana di Dermatologia Medica, Chirurgica, Estetica e delle Malattie Sessualmente Trasmesse (SIDeMaST), sul ruolo dell'associazione fissa di calcipotriolo e betametasone dipropionato nella gestione corretta della psoriasi lieve-moderata.

Efficacia terapeutica e qualità di vita in pazienti con psoriasi a placche del corpo

Sono state condotte quattro sperimentazioni randomizzate e controllate (*randomized controlo trials*, RCT) di efficacia, che hanno confrontato l'associazione fissa in unguento con i singoli componenti, separatamente, o con monoterapia alternativa in pazienti affetti da psoriasi volgare: due sperimentazioni in doppio cieco a quattro bracci hanno confrontato l'associazione con i singoli componenti e con il veicolo (placebo) ^{3,4}; una sperimentazione in doppio cieco a tre bracci l'ha confrontata con i singoli componenti ⁵; e una sperimentazione in doppio cieco a due bracci ha confrontato il trattamento sequenziale (trattamento con associazione fissa per

The fixed combination ointment is more effective and better tolerated, not only than placebo, but also than calcipotriol and tacalcitol monotherapies. In addition, in most instances it has proved to be more effective than betamethasone and at least as well tolerated.

4 settimane seguito da monoterapia con calcipotriolo per 4 settimane) con tacalcitolo 4 mcg/g per 8 settimane ⁶ (Tabella I).

Come evidenziato nella Tabella I, più di 4000 pazienti sono stati inclusi in queste sperimentazioni: 1412 pazienti sono stati randomizzati al trattamento con l'associazione oppure a trattamento sequenziale prima con l'associazione poi con calcipotriolo; 1157 pazienti al trattamento con monoterapia a base di calcipotriolo; 1153 al trattamento con monoterapia a base di betametasone; 264 al trattamento con veicolo (ovvero placebo) e 252 al trattamento con terapia attiva di riferimento (monoterapia a base di tacalcitolo). La durata del trattamento variava da 4 a 8 settimane.

I pazienti eleggibili avevano età ≥ 18 anni ed erano affetti da psoriasi che coinvolgeva almeno il 10% di una o più parti del corpo (tronco e/o arti) in tutti gli studi. I principali criteri di esclusione erano forme instabili di psoriasi, altre patologie infiammatorie confondenti, trattamenti antipsoriasici sistemici, inclusi PUVA e UVB nelle ultime 4-6 settimane o durante lo studio, altri trattamenti topici durante lo studio o nelle ultime due settimane, ipercalcemia, controindicazioni al trattamento steroideo topico, gravidanza o allattamento. La popolazione di pazienti generalmente comprendeva soggetti di mezza età (età media da 46 a 51,6 anni), ma sono stati inclusi soggetti di tutte le età (range: 18-89 anni). Gli uomini erano leggermente più numerosi delle donne (range: 53,8-62,9%). Il punteggio medio basale del Psoriasis Area and Severity Index (PASI) variava da 9,5 a 10,8. La durata media della patologia nei vari studi variava da 17,7 a 20,3 anni.

Più di 4000 pazienti sono stati inclusi in queste sperimentazioni.

Sono state conseguite importanti riduzioni del punteggio PASI in tutti gli studi, con una riduzione media del 65-74% ottenuta con l'associazione a 4 settimane. Questa riduzione era sempre significa-

tivamente maggiore della riduzione conseguita con i singoli componenti (betametasone 57-64%; calcipotriolo 46-55%) e rispetto alla riduzione ottenuta con il controllo attivo (tacalcitolo 33%) oltre che con

TABELLA I. — *Principali studi di efficacia effettuati con l'associazione fissa calcipotriolo/betametasona dipropionato.*

Autore (anno)	Disegno	Popolazione di pazienti (N. – criteri inclusione)	Trattamento	Endpoint
Efficacia dell'associazione fissa in unguento				
Kaufmann R <i>et al.</i> (2002) Rif. 3	Randomizz 3:3.3:1 Doppio cieco 4 gruppi paralleli: Associazione (A) Betametasona (B) Calcipotriolo (C) Placebo (P)	Arruolati: 1605 Eleggibili per l'efficacia (ITT): 1603 (C 490, B 476, C 480, P 157) Età ≥18 anni Psoriasi ≥10% di parti del corpo (tronco e/o arti)	A- calcipotriolo 50 mcg/g + betametasona 0,5 mg/g B 0,5 mg/g C 50 mcg/g Placebo Applicazione una volta al dì x 4 sett	Primario: Indice di gravità ed estensione della psoriasi (PASI) Valutazione globale della gravità della patologia a 6 voci da parte del ricercatore Valutazione globale della gravità della patologia a 6 voci da parte del paziente Variazioni dopo 1, 2 e 4 settimane
Papp KA <i>et al.</i> (2003) Rif. 4	Randomizz 3:3.3:1 Doppio cieco 4 gruppi paralleli: Associazione (A) Betametasona (B) Calcipotriolo (C) Placebo (P)	Arruolati: 1043 Eleggibili per l'efficacia (ITT): 1028 (A 301, B 308, C 312, P 107) Età ≥18 anni Psoriasi ≥10% delle parti del corpo (tronco e/o arti)	A- calcipotriolo 50 mcg/g + betametasona 0,5 mg/g B 0,5 mg/g C 50 mcg/g Placebo Applicazioni due volte al dì x 4 sett	Primario: Indice di gravità ed estensione della psoriasi (PASI), basata su fotografie a colori di riferimento che definivano i diversi gradi di rossore, spessore e squame Valutazione globale della gravità della patologia a 6 voci da parte del ricercatore Valutazione globale della gravità della patologia a 6 voci da parte del paziente Scala per la valutazione della gravità della lesione bersaglio a 9 voci Variazioni dopo 1, 2 e 4 settimane
Douglas <i>et al.</i> (2002) Rif. 5	Randomizz 1:1.1 Doppio cieco 3 gruppi paralleli Associazione (A) Betametasona (B) Calcipotriolo (C) Estensione in aperto con A	Randomizzati: 1106 A 372 B 365 C 369 Età ≥18 anni Psoriasi volgare	A - calcipotriolo 50 mcg/g + betametasona 0,5 mg/g B 0,5 mg/g C 50 mcg/g Appl due volte al dì x 4 sett extens A stessa dose x 4 sett	Primario: Indice di gravità ed estens della psoriasi (PASI), valutazione globale della gravità della patologia a 6 voci da parte del ricercatore Variazioni dopo 1 e 4 settimane
Ortonne JP <i>et al.</i> (2004) Rif. 6	Randomizz 1:1 doppio cieco 2 gruppi paralleli: Trattamento sequenziale associazione – calcipotriolo o tacalcitolo	Arruolati: 501 Eleggibile per l'efficacia (ITT): 501 (sequenziale 249, tacalcitolo 252) Età ≥18 anni Psoriasi ≥10% delle parti del corpo (tronco e/o arti)	Terapia sequenziale 4 sett con A fissa calcipotriolo 50 mcg/g + betametas 0,5 mg/g 4 sett calcipotriolo 50 mcg/g da solo o 8 sett con tacalcitolo 4 mcg/g Un' applicazione al dì	Primario: Indice di gravità ed estensione della psoriasi (PASI), Valutazione globale della gravità della patologia a 6 voci da parte del ricercatore Valutazione globale della gravità della patologia a 6 voci da parte del paziente Variazioni dopo 2, 4, 6 e 8 sett di trattamento
Autore (anno) Qualità di vita	Disegno	Popolazione di pazienti (N. – criteri inclusione)	Trattamento	Endpoint
Saraceno R <i>et al.</i> (2007) Rif. 7	Randomizz 1:1 In aperto 2 gruppi paralleli: Trattamento sequenziale associazione - calcipotriolo o calcipotriolo da solo	Randomizzati: 150(A 75, calcipotriolo da solo 75) Età ≥18 anni Psoriasi ≥10% delle parti del corpo (tronco e/o arti)	Trattamento sequenziale: calcipotriolo 50 mcg/g + betametasona 0,5 mg/g per 4 sett + calcipotriolo 50 mcg/g x 8 sett o calcipotriolo 50 mcg/g x 12 sett applicazioni due volte al giorno	Primario: Indice di gravità ed estensione della psoriasi (PASI) dopo 4 settimane Scala di qualità di vita Skindex-29 Variazione dopo 2, 4, 8 e 12 settimane

TABELLA I. — *Continua dalla pagina precedente.*

Autore (anno)	Disegno	Popolazione di pazienti (N. – criteri inclusione)	Trattamento	Endpoint
Clareus BW <i>et al.</i> (2009) Rif. 8	In aperto. Osservazionale Non-interventistico Pazienti seguiti x 6 mesi	Arruolati: 1224 Pazienti ambulatoriali a cui era stata prescritta l'associazione per psoriasi a placche sul tronco e/o arti	Associazione a discrezione del medico	Valutazione globale della gravità della patologia a 6 voci da parte del ricercatore Soddisfazione del paziente con il trattamento a 4 voci Se secondo ciclo, motivo per la seconda prescrizione e verifica se il grado di soddisfazione cambia
Ortonne JP <i>et al.</i> (2009) Ref. 9	Randomizz 2:1 singolo cieco, Due bracci, gruppi paralleli	Arruolati 312 (Co. 207, calcipotriolo soluzione 105) Età ≥18 anni Psoriasi ≥10% dell'area totale del cuoio capelluto	Co. una volta al giorno per 8 settimane o Calcipotriolo soluzione due volte al giorno per 8 settimane	Questionario SF-36 Questionario sulla QoLSkindex-16 Variazione dopo 2, 4, 8 settimane
Efficacia della associazione fissa in gel Jemec JBE <i>et al.</i> (2008) Rif. 10	Randomizz 4:4.2:1 Doppio cieco 4 gruppi paralleli: Associazione (A) Betametasona (B) Calcipotriolo (C) Placebo (P)	Arruolati: 1.506 Randomizzati: 1.505 A541, B 556, C 272, P 136 Età ≥18 anni Psoriasi dello scalpo ≥10% dell'area totale dello scalpo, almeno di gravità moderata e segni o diagnosi precoce di psoriasi delle parti del corpo (tronco e/o arti)	A - calcipotriolo 50 mcg/g + betametasona 0,5 mg/g B 0,5 mg/g C 50 mcg/g Placebo Un'applicazione al dì x 8 settimane	Valutazione globale della gravità della patologia da parte del ricercatore Scala di gravità da 0 a 4 per 3 segni (rossore, spessore, desquamazione), punteggio totale 0-12 Valutazione globale della risposta da parte del paziente
Sicurezza Kragballe K <i>et al.</i> (2006) Rif. 11	Randomizzato Doppio cieco 3 gruppi paralleli Terapia continua con l'associazione Terapia alternata con l'associazione e calcipotriolo Terapia sequenziale con l'associazione e calcipotriolo	Arruolati: 636 Randomizzati: 634 (continuo 212, alternato 213, sequenziale 209) Età ≥18 anni Psoriasi almeno moderata del tronco e/ arti	Terapia continua: A x 52 sett Terapia alternata: periodi di 4 sett A/calcipotriolo 50 mcg/g Terapia sequenziale: A x 4sett poi 48 sett con calcipotriolo 50 mcg/g Una volta al dì a richiesta	Primario: Incidenza di reazioni Valutazione ogni 4 settimane In sottogruppo, test di funzionalità surrenale (0, 4, 12 e 52 settimane)
Luger TA <i>et al.</i> (2008) Rif. 12	Randomizz 1:1 Doppio cieco 2 gruppi paralleli Associazione o calcipotriolo 50 mcg/g	Arruolati: 873 Randomizzati: 869 (A 429, calcipotriolo 440) Età ≥18 anni Psoriasi dello scalpo ≥10% della superficie totale dello scalpo, almeno di grado moderato, e segni o diagnosi antecedente di psoriasi di parti del corpo (tronco e/o arti)	A - calcipotriolo 50 mcg/g + betametasona 0,5 mg/g o calcipotriolo 50 mcg/g una volta al dì quando necessario x 52 settimane	Primario: Incidenza di reazioni ed eventi avversi correlati all'uso a lungo termine di steroidi Valutazione globale della gravità della patologia a 6 voci da parte del ricercatore Variazioni ogni 4 settimane fino a 52 settimane
Fleming C <i>et al.</i> (2010) Rif. 13	Monocentrico, randomizzato, doppio cieco, 2 gruppi paralleli Associazione betametasona	Psoriasi del corpo estesa al 15-30% della superficie del corpo	A - calcipotriolo 50 mcg/g + betametasona 0,5 mg/g o betametasona 0,5 g/g una volta x 4 settimane	Test di stimolazione con ACTH (funzione assiale HPA): Primario: Concentrazione sierica massima di cortisolo Secondario: Massimo innalzamento rispetto al basale

il placebo (circa 23-31%). Le differenze medie tra i singoli componenti e il trattamento attivo erano costanti e sempre clinicamente importanti. Negli studi di Kaufmann *et al.*³, Papp *et al.*⁴ e Douglas *et al.*⁵, la differenza rispetto a calcipotriolo era -25,2%, (IC al 95% da -21,9 a -28,7), -24,4% (IC al 95% da -20 a -28,9) e -19,1% (IC al 95% da -15,2 a -22,8), rispetto a betametasona -14,1% (IC al 95% da -10,8 a -17,6), -10,3% (IC al 95% da -5,8 a -14,7) e -13,1% (IC al 95% da -9,3 a -16,9). La differenza rispetto al

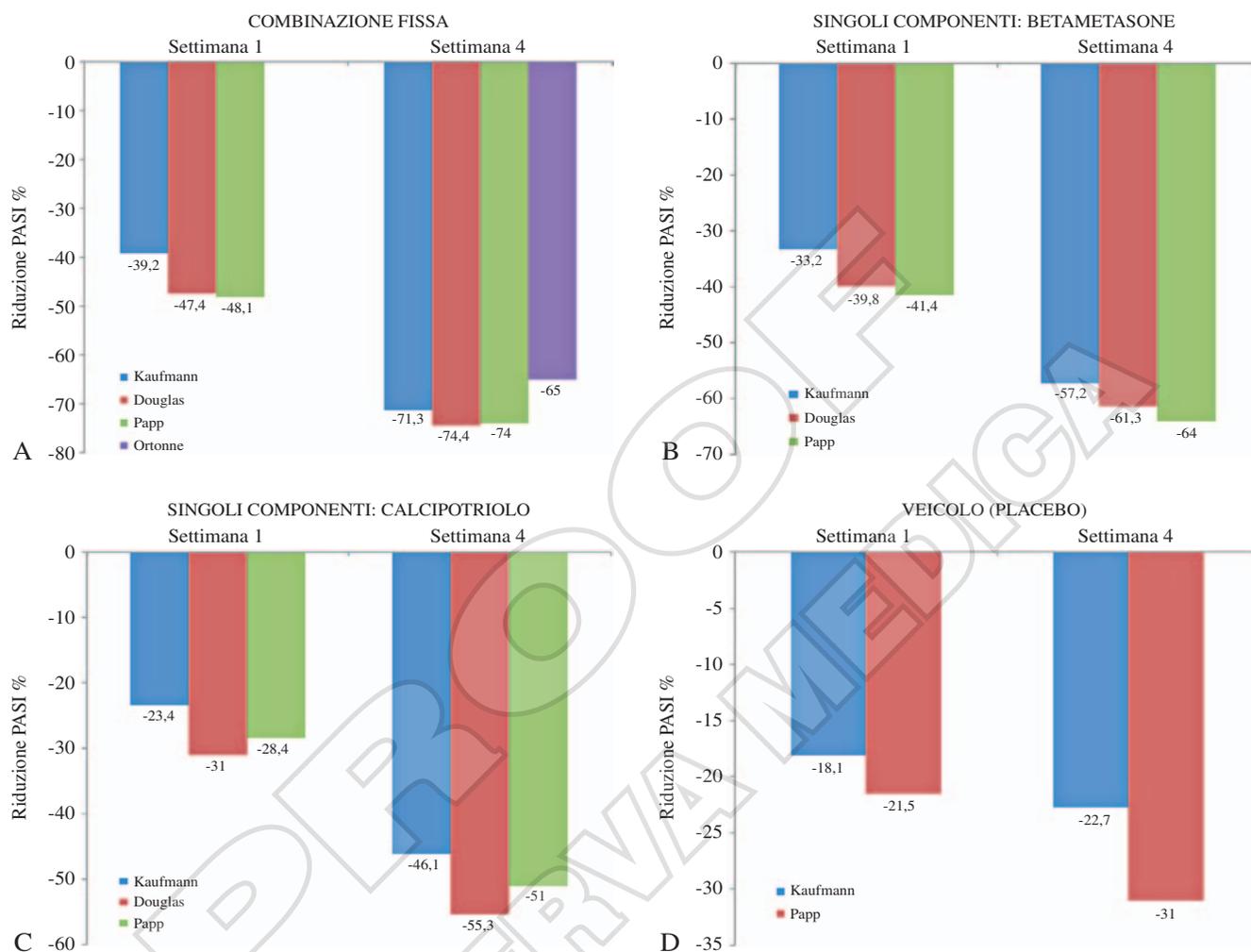


Figura 1. — Riduzione in percentuale del punteggio PASI dopo 1 e 4 settimane di trattamento con l'associazione fissa di betametasone e calcipotriolo, singoli componenti e veicolo in 3 RCT³⁻⁵.

veicolo era sempre considerevole: Kaufmann *et al.*³: -48,6%, (IC al 95% da -43,4 a -53,2); Papp *et al.*⁴: -44,6% (IC al 95% da -38,4 a -50,8); nello studio di Ortonne⁶ la differenza rispetto al trattamento di riferimento (tacalcitolo) era -31,7% alla fine delle 4 settimane con l'associazione e -20,6% alla fine del trattamento, alla settimana 8 dopo altre 4 settimane di trattamento con calcipotriolo (tutti $P < 0,001$).

Importanti differenze erano già evidenti dopo una settimana di trattamento (Figura 1), indicando che l'associazione permette non solo un maggior controllo della patologia, ma anche un più rapido inizio di miglioramento della stessa, che è cruciale per con-

seguire e mantenere l'aderenza del paziente al trattamento. Per esempio, nello studio di Kaufmann *et al.*³, dopo una settimana la differenza era di -5,9% (IC al 95% da -8,4, a -3,5; $P < 0,001$) tra il gruppo trattato con l'associazione e quello trattato con betametasone; -15,8% (IC al 95% da -18,1 a -13,2; $P < 0,001$) tra il gruppo trattato con l'associazione e il gruppo trattato con calcipotriolo e -21,1% (IC al 95% -24,3, -17,3; $P < 0,001$) tra il gruppo trattato con l'associazione e il gruppo veicolo.

Il tasso di risposta, ovvero la percentuale di pazienti in cui è stato conseguito un miglioramento marcato, era sempre significativamente superiore con l'asso-

ciazione (range 56,3-76,1%) rispetto a betametasona (37-55,8%) oppure calcipotriolo (22,3-38,9%) da soli, il trattamento attivo di riferimento (17%) e il placebo (7,5-10,2%). Nello studio di Ortonne *et al.* ⁶, il tasso di risposta era del 57,6% con l'associazione rispetto al 17% con tacalcitolo ($P<0,001$) e ha continuato ad essere elevato dopo ulteriori 4 settimane di trattamento con calcipotriolo (50,8% vs. 23,5% con tacalcitolo, $P<0,001$).

L'auto-valutazione dei pazienti era coerente con le misurazioni dei ricercatori. Nello studio di Kaufmann *et al.* ³, il 64,9% dei pazienti nel gruppo trattato con l'associazione riteneva che l'esito del trattamento era stato positivo; i tassi corrispondenti nel gruppo betametasona, calcipotriolo e placebo erano rispettivamente del 45,7%, 29% e 9,7%. I risultati erano simili nello studio di Papp *et al.* ⁴ e in quello di Douglas *et al.* ⁵ Nello studio di Ortonne ⁶, il 58,4% dei pazienti riteneva di essere nettamente migliorato dopo 4 settimane di trattamento con l'associazione rispetto al 17,4% nel gruppo trattato con tacalcitolo; le proporzioni corrispondenti erano 52,4% e 27% alla settimana 8, rispettivamente dopo ulteriori 4 settimane di trattamento con calcipotriolo dopo la terapia di associazione e con tacalcitolo (entrambi $P<0,001$).

Papp *et al.* ⁴ e Douglas *et al.* ⁵ hanno misurato un parametro aggiuntivo, lo spessore della lesione bersaglio. Il trattamento con l'associazione ha determinato una riduzione del 79% in entrambi gli studi rispetto al 61,7% e al 67,1% nel gruppo betametasona, 63% e 53,8% nel gruppo calcipotriolo e al 26,8% nel gruppo placebo (tutte le differenze rispetto all'associazione $P<0,001$). Anche queste differenze erano clinicamente importanti e hanno fornito ulteriori evidenze a favore della superiorità dell'associazione.

Nello studio di Ortonne ⁶, la clearance completa delle lesioni era la ragione della sospensione prematura nel 6,4% dei pazienti nel gruppo trattato con l'associazione e nel 1,2% nel gruppo tacalcitolo.

Depongono a favore dell'efficacia anche la riduzione del diametro dei grovigli di capillari e la riduzione di densità delle anse dei capillari valutati con la videocapillaroscopia in 30 pazienti con placche psoriasiche presenti a livello di entrambi i gomiti; un gomito era trattato con l'associazione fissa e l'altro con calcipotriolo per 4 settimane ¹⁴. La ridu-

Il trattamento con l'associazione ha determinato una riduzione del 79% ($p<0,001$).

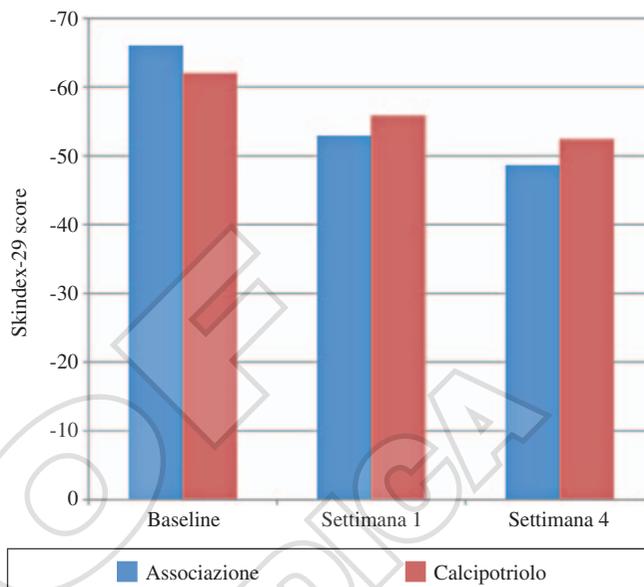


Figura 2. — Qualità di vita espressa come punteggio sulla scala Skindex-29 dopo trattamento per 2 e 4 settimane con monoterapia a base di calcipotriolo o l'associazione fissa in 150 pazienti affetti da psoriasi del corpo ⁷.

zione era significativamente più marcata con l'associazione rispetto alla monoterapia.

La qualità di vita è stata misurata tramite la scala Skindex-29 nello studio randomizzato in aperto di Saraceno *et al.* (2007) ⁷ comparando il trattamento sequenziale (associazione fissa per 4 settimane seguita da monoterapia a base di calcipotriolo per altre 8 settimane) con monoterapia a base di calcipotriolo per 12 settimane in 150 pazienti aventi età compresa tra 18 e 83 anni e affetti da psoriasi del corpo. La scala Skindex-29 costituisce uno strumento validato, che consiste di tre scale di valutazione dei sintomi, della compromissione delle funzioni sociali e dello stato emotivo. La qualità di vita è migliorata significativamente più con l'associazione che con la monoterapia a base di calcipotriolo (Figura 2). Anche in questo studio, in cui il farmaco veniva somministrato due volte al giorno, il punteggio medio PASI è migliorato in

misura significativamente maggiore con l'associazione rispetto alla monoterapia a base di calcipotriolo dopo 4 settimane: da $9,5\pm 5,4$ a $2,5\pm 2,5$ nel gruppo trattato con l'associazione e a $9,1\pm 4,1$ a $4,1\pm 3,3$ nel

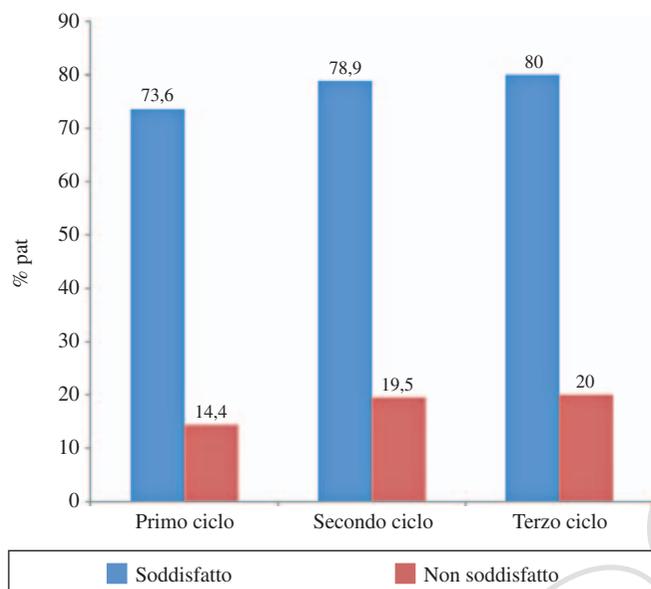


Figura 3. — Elevato tasso di soddisfazione con l'associazione, che non è cambiato con l'aumento del numero di cicli di trattamento ⁸.

gruppo trattato con monoterapia a base di calcipotriolo ($P < 0,001$). Analogamente, la valutazione della qualità di vita ha evidenziato un pronunciato miglioramento del punteggio Skindex-29 in entrambi i gruppi alle settimane 2 e 4 rispetto al basale, ma i risultati erano significativamente superiori nel gruppo trattato con l'associazione rispetto al gruppo trattato con calcipotriolo ($P < 0,001$).

La soddisfazione del paziente è stata registrata nello studio DESIRE da Clareus *et al.* ⁸, uno studio internazionale multicentrico, osservazionale, in cui sono stati arruolati 1124 pazienti ambulatoriali (età media 49,4 anni, 52% maschi), affetti da psoriasi del corpo (principalmente patologia da lieve a moderata 85%; durata media 183 mesi) e 997 (81,5%) hanno completato un periodo di studio di 6 mesi. Ai pazienti poteva essere prescritto ripetutamente un ciclo di terapia di 4 settimane con l'associazione fissa. La maggior parte dei pazienti ha ricevuto un solo ciclo di terapia (88%); il 22,9% ha ricevuto due cicli e il 4,6% tre o più. A quasi tutti i pazienti è stato prescritto il farmaco una volta al giorno (92,4%). Il tasso di soddisfazione con il farmaco era elevato e non è cambiato dopo cicli ripetuti (Figura 3). Il motivo di grande soddisfazione con l'associazione fissa, più comunemente citato,

era l'efficacia (94,9%); altri motivi meno comuni erano la maneggevolezza (32,5%), la tollerabilità (28,5%) e l'accettabilità dal punto di vista cosmetico (27,8%). Il costo non è considerato un problema (3,8%): il 59,6% dei pazienti, infatti, era disposto a contribuire al pagamento dopo il primo ciclo e il 78,6% dopo il terzo ciclo.

Efficacia terapeutica e qualità di vita in pazienti con psoriasi a placche dello scalpo

Lo studio chiave ¹⁰, che ha valutato l'efficacia dell'associazione fissa nella psoriasi dello scalpo, è stata una sperimentazione randomizzata in doppio cieco a 4 bracci che confrontava l'associazione fissa in una formulazione in gel, sviluppata in maniera specifica per l'utilizzo sul cuoio capelluto, con i singoli componenti e il veicolo (placebo) in 1505 pazienti adulti con psoriasi almeno moderata, che coinvolgeva almeno il 10% dell'area dello scalpo (Tabella I). I criteri di esclusione prevedevano terapia sistemica (PUVA, steroidi, analoghi della vitamina D e retinoidi nelle ultime 4 settimane, UVB o trattamento topico nelle ultime 2 settimane, terapia biologica negli ultimi 6 mesi), esposizione pianificata al sole, diagnosi di psoriasi eritrodermica, esfoliativa o pustolosa, infezione di natura virale, fungina, batterica o parassitaria, ipercalcemia, patologia renale o epatica grave. Il gel doveva essere applicato una volta al giorno per periodi fino a 8 settimane. L'endpoint primario era la percentuale di pazienti in cui le manifestazioni della patologia scomparivano completamente o che presentavano patologia molto lieve secondo la Valutazione Globale dello Sperimentatore alla fine del periodo di trattamento di 8 settimane.

La popolazione di pazienti aveva età compresa tra 18 e 91 anni, con un'età media di 49,1 anni. Il 55,2% era rappresentato da donne e il 96,3% era di razza caucasica. La durata media della psoriasi dello scalpo era di 16,5 anni.

Il gel a base dell'associazione fissa era significativamente più efficace per quanto riguarda la percentuale di pazienti in cui era stata conseguita la risoluzione della patologia oppure la persistenza esclusivamente di patologia lieve, non solo rispetto al placebo, ma anche rispetto ai due componenti a partire già dalla seconda settimana e per tutto il periodo di 8 settimane. Le differenze erano altamente

significative dal punto di vista sia statistico (almeno $P < 0,01$) sia clinico (alla settimana 4 la differenza era statisticamente significativa rispetto al betametasone dipropionato ($P = 0,0005$) e rispetto al calcipotriolo ($P < 0,0001$) (Figura 4).

La valutazione secondaria di efficacia consisteva nel punteggio totale relativo ai segni (punteggio di gravità semiquantitativo a 5 voci con punteggi da 0 a 4 per tre segni, ovvero eritema, infiltrazione e desquamazione), nonché la valutazione della risposta al trattamento da parte del paziente. A tutte le visite durante il trattamento, il punteggio totale relativo ai segni era inferiore nel gruppo trattato con l'associazione rispetto agli altri gruppi di trattamento ed è diminuito di -70,8% nel gruppo trattato con l'associazione, di -67,7% nel gruppo

betametasone ($P = 0,12$), di -49% nel gruppo calcipotriolo ($P < 0,0001$) e di -35,6% nel gruppo placebo ($P < 0,0001$). La percentuale di pazienti che hanno dichiarato che la psoriasi dello scalpo di cui erano affetti si era risolta o quasi era risolta rispettivamente del 68,6%, 62,5%, 38,3% e 20,7%. Pertanto, la formulazione in gel con l'associazione era significativamente più efficace del calcipotriolo e del veicolo da soli.

La qualità di vita è stata misurata usando la scala Skindex-16 nello studio randomizzato in singolo cieco (cieco era lo sperimentatore) di Ortonne *et al.*⁹, che ha confrontato la formulazione in gel con l'associazione applicata una volta al giorno con una soluzione per lo scalpo contenente calcipotriolo, applicata due volte al giorno. Vi erano differenze significative tra il trattamento a base di calcipotriolo/betametasone dipropionato rispetto a quello con calcipotriolo da solo. Queste differenze comprendevano il punteggio totale alle settimane 2 e 4 ($P < 0,001$) e 8 ($P = 0,008$); i sintomi alle settimane 2 e 4 ($P < 0,001$) e 8 ($P = 0,004$); emozioni alle settimane 2 e 4 ($P < 0,001$) e 8 ($P = 0,005$).

I gel a base dell'associazione fissa era significativamente più efficace rispetto ai due componenti a partire già dalla seconda settimana e per tutto il periodo di 8 settimane.

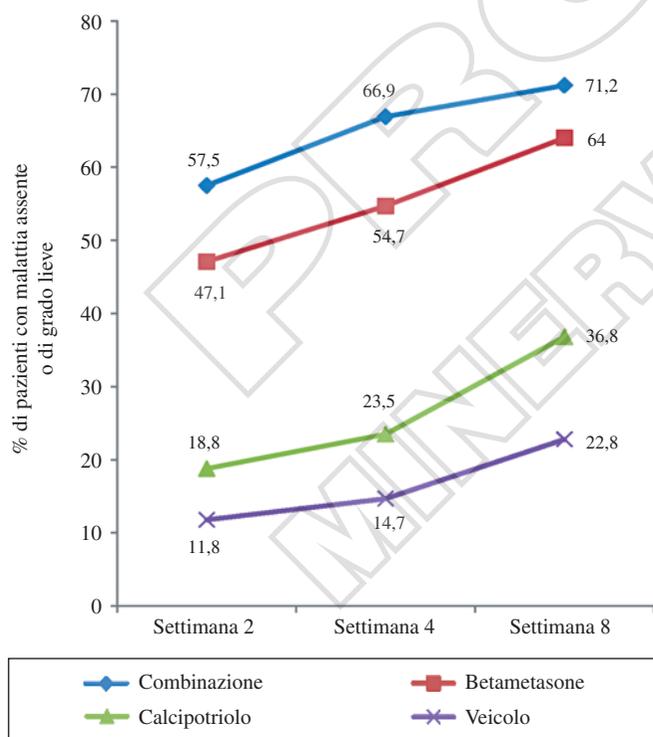


Figura 4. — Efficacia del trattamento con l'associazione fissa in gel (applicazione una volta al giorno fino a 8 settimane), espresso come percentuale dei pazienti in cui la psoriasi dello scalpo è scomparsa o è diventata molto lieve¹⁰.

Utilizzo di calcipotriolo/betametasone dipropionato gel nella psoriasi del corpo

Sono stati effettuati tre studi sull'uso di calcipotriolo/betametasone dipropionato in gel nella psoriasi del corpo.

Il primo era lo studio di Fleming *et al.*¹⁵ L'obiettivo era di confrontare efficacia clinica e sicurezza del trattamento della psoriasi volgare con calcipotriolo/betametasone dipropionato gel applicato una volta al giorno rispetto a betametasone dipropionato nel veicolo gel, calcipotriolo nel veicolo gel e veicolo gel. Lo studio consisteva in una sperimentazione internazionale, multicentrica, prospettica, randomizzata, controllata, in doppio cieco con quattro bracci, a gruppi paralleli della durata di 8 settimane in pazienti affetti da psoriasi volgare di severità almeno lieve, definita secondo la scala "Investigator's Global Assessment" (IGA). Lo studio è stato condotto in 19 centri distribuiti in Canada, Germania, Irlanda, Regno Unito e Svezia.

Sono stati randomizzati 364 pazienti adulti affetti

da psoriasi volgare, con severità almeno lieve (criterio IGA) e con interessamento di tronco e arti tale da richiedere l'uso di un quantitativo massimo di farmaco topico pari a 100 g a settimana. I criteri di esclusione erano rappresentati da: presenza di psoriasi guttata, eritrodermica, esfoliativa o pustolosa; uso di terapie biologiche potenzialmente attive sulla psoriasi nei 6 mesi precedenti la randomizzazione, di altre terapie sistemiche antipsoriasi, terapia con altri farmaci, PUVA o raggi Grenz entro 4 settimane e di terapia topica e UVB nelle 2 settimane prima della randomizzazione.

I pazienti sono stati trattati una volta al giorno fino a un massimo di 8 settimane con: associazione in gel (contenente calcipotriolo 50 mcg/g e betametasona dipropionato 0,5 mg/g); betametasona dipropionato 0,5 mg/g gel; calcipotriolo 50 mcg/g gel; veicolo gel. Il rapporto di randomizzazione tra i gruppi è stato di 4:2:2:1.

Il parametro primario di efficacia valutato è stato la percentuale di pazienti che, alla settimana 4 e alla settimana 8, venivano considerati "responders" sulla base dell'IGA. Il parametro di efficacia secondario è stato la variazione percentuale del punteggio PASI alla settimana 4 e alla settimana 8, mentre l'endpoint terziario era la percentuale di pazienti che otteneva un miglioramento di almeno il 75% del PASI (PASI 75) rispetto al basale. Si sono effettuate le valutazioni di IGA e PASI e di tollerabilità (segnalazione di eventi avversi generali e in sede lesionale/perilesionale) alla settimana 0 e dopo 1, 2, 4, 6 e 8 settimane di trattamento.

Sono stati randomizzati in totale 364 pazienti (162 al gruppo associazione, 83 al gruppo betametasona, 79 al gruppo calcipotriolo e 40 al gruppo veicolo). In totale, il 90% dei pazienti randomizzati è stato sottoposto alla visita prevista alla settimana 8.

Alla settimana 4, la percentuale di pazienti che otteneva uno stadio di "patologia controllata" nel gruppo trattato con l'associazione in gel era pari al 16% vs. 9,6% nel gruppo betametasona gel, 3,8% nel gruppo calcipotriolo gel e 2,5% nel gruppo veicolo. Alla settimana 8 la percentuale di pazienti che otteneva uno stadio di "patologia controllata" nel gruppo trattato con l'associazione in gel era pari al 27,2% vs. 16,9% nel gruppo betametasona gel, 11,4% nel

gruppo calcipotriolo gel e 0 nel gruppo veicolo. L'associazione calcipotriolo/betametasona dipropionato in gel è risultato significativamente più efficace rispetto a betametasona gel, calcipotriolo gel e veicolo in tutte le determinazioni.

La variazione media dell'indice PASI rispetto al basale alla settimana 4 è stata pari a -48,1% nel gruppo trattato con l'associazione in gel, -40,9% nel gruppo betametasona gel, -32,7% nel gruppo calcipotriolo gel e -16,9% nel gruppo gel veicolo. L'associazione in gel è risultata significativamente più efficace di betametasona gel (differenza media -7,85%; IC al 95% da -15,2 a -0,5; $P=0,04$), calcipotriolo gel (differenza media -15,4%; IC al 95% da -22,8 a -7,9; $P<0,001$) e gel veicolo (differenza media -30,8%; IC al 95% da -40,4 a -21,2; $P<0,001$). La variazione percentuale del PASI nel tempo è mostrata nella Figura 5.

La popolazione valutabile sotto il profilo di sicurezza/tollerabilità comprendeva 362 dei 364 pazienti randomizzati. La percentuale di pazienti con almeno un evento avverso è stata pari al 42,5% nel gruppo trattato con l'associazione in gel, 48,2% nel gruppo betametasona gel, 35,4% nel gruppo calci-

Sono stati effettuati tre studi sull'uso di calcipotriolo/betametasona dipropionato in gel nella psoriasi del corpo.

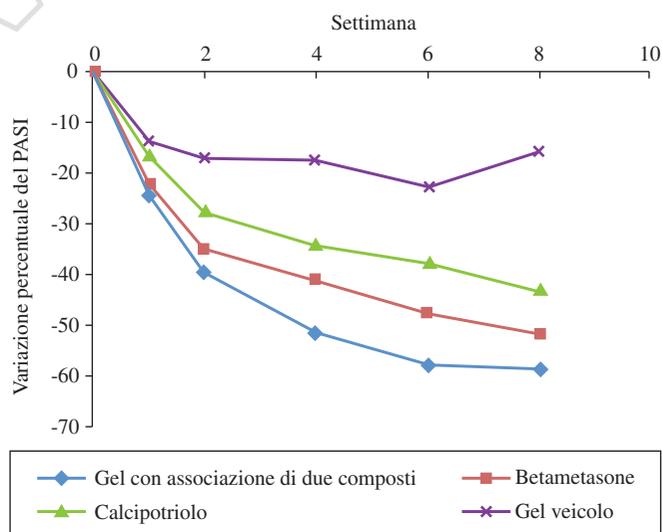


Figura 5. — Variazioni medie in percentuale dell'indice PASI indotte nel tempo dal trattamento in 364 pazienti affetti da psoriasi a placche¹⁵.

potriolo gel e 55% nel gruppo gel veicolo. Non si sono rilevate differenze statisticamente significative nella frequenza degli eventi avversi tra i 4 gruppi di trattamento. Gran parte degli eventi avversi è stata considerata non correlata al trattamento e giudicata di intensità lieve o moderata. Non è stato riportato alcun evento avverso serio correlato al trattamento in studio.

Eventi avversi in sede lesionale o perilesionale si sono verificati nel 7,5% dei pazienti nel gruppo trattato con l'associazione in gel, nell'8,4% nel gruppo betametasona gel, nel 10,1% nel gruppo calcipotriolo e nel 25% nel gruppo gel veicolo.

Pertanto, l'associazione in gel ha mostrato efficacia superiore rispetto a tutte le terapie di confronto. Non è stata rilevata alcuna differenza significativa tra l'associazione in gel e i trattamenti di confronto per quanto riguarda la frequenza e la tipologia degli eventi avversi.

Il secondo studio è stato effettuato da Langley *et al.*¹⁶ L'obiettivo di questo studio era di confrontare efficacia clinica e sicurezza del trattamento della psoriasi volgare con l'associazione in gel applicato una volta al giorno verso tacalcitolo unguento e veicolo in gel.

Lo studio consisteva in una sperimentazione di fase III, multicentrica, prospettica, randomizzata, controllata in singolo cieco (sperimentatore in cieco), con tre bracci, a gruppi paralleli della durata di 8 settimane in pazienti affetti da psoriasi volgare di severità almeno moderata, definita secondo la scala (IGA). Lo studio è stato condotto in 18 centri canadesi.

Sono stati randomizzati 458 pazienti adulti affetti da psoriasi volgare, con interessamento di tronco e arti (area lesionale pari ad almeno il 10% degli arti superiori e/o ad almeno il 10% del tronco e/o ad almeno il 10% degli arti inferiori). I principali criteri di esclusione erano rappresentati da: terapia sistemica con farmaci biotecnologici nei 3 mesi precedenti la randomizzazione; terapia sistemica con retinoidi, corticosteroidi o altri immunosoppressori, o terapia con UVA o raggi Grenz nelle 4 settimane prima della randomizzazione; fototerapia con UVB nelle 2 settimane precedenti. La somministrazione sistemica concomitante di preparazioni a base di vi-

tamina D con dosi giornaliere superiori a 500 UI era proibita.

I pazienti sono stati trattati una volta al giorno fino a un massimo di 8 settimane con l'associazione in gel (contenente calcipotriolo 50 mcg/g e betametasona dipropionato 0,5 mg/g); tacalcitolo monoidrato 4 mcg/g unguento; veicolo gel. Il rapporto di randomizzazione tra i gruppi è stato di 2:2:1. La quantità massima concessa di prodotto applicabile per settimana doveva essere pari a 100 g per l'associazione in gel o per il veicolo gel e di 70 g per tacalcitolo unguento. In caso di raggiungimento della remissione clinica, definita secondo il criterio IGA, il trattamento era interrotto prima della settimana 8, ma il paziente continuava lo studio entrando nella fase di follow-up. Il paziente era istruito sulla possibilità di ritrattamento in caso di ricomparsa della malattia. Per i pazienti che raggiungevano una valutazione IGA di "remissione completa o quasi completa" alla settimana 8, la fase iniziale era quindi seguita da un follow-up, senza trattamento, della durata massima di 8 settimane.

I pazienti sono stati sottoposti alle valutazioni della risposta clinica e di tollerabilità alla settimana 0 e dopo 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12 e 16 settimane. Il parametro primario prescelto per misurare l'efficacia del trattamento si è basato sulla scala a 6 punteggi IGA (1=remissione completa, 2=remissione quasi completa, 3=malattia lieve, 4=malattia moderata, 5=malattia severa, 6=malattia molto severa), analizzando in particolare la percentuale di pazienti che raggiungevano uno stato di malattia assente o quasi assente alla settimana 8. Il parametro di efficacia secondario era rappresentato dalla variazione percentuale del punteggio PASI modificato, che comportava l'esclusione del distretto cefalico dalla valutazione (con un punteggio massimo pari pertanto a 64,8, anziché 72 come stabilito per il punteggio PASI standard).

A tutte le visite, veniva richiesto al paziente di effettuare la propria autovalutazione della severità di malattia, usando una scala a 5 punteggi variabile da assente a severa. Mentre l'IGA riguardava la severità obiettiva della malattia, la valutazione da parte del paziente doveva soffermarsi in particolare sulla sintomatologia soggettiva e sull'impatto della malattia sulla qualità della vita.

Pertanto, l'associazione in gel ha mostrato efficacia superiore rispetto a tutte le terapie di confronto.

Si è esaminata anche la percentuale di pazienti che otteneva un miglioramento di almeno il 50% e di almeno il 75% del PASI (rispettivamente PASI 50 e PASI 75) rispetto al basale. Nei pazienti “responders” al trattamento è stata esaminata la comparsa di recidiva dopo la sospensione del trattamento (riduzione del miglioramento del PASI di almeno il 50% nei pazienti con risposta completa o quasi completa secondo il criterio IGA), così come la comparsa di “rebound” dopo l’interruzione del trattamento (peggioramento della psoriasi con punteggio PASI superiore al 125% del valore basale). È stata analizzata, inoltre, la compliance al trattamento e sono stati segnalati eventi avversi, reazioni avverse farmaco-correlate e i motivi d’interruzione dello studio.

Sono stati randomizzati in totale 458 pazienti (183 al gruppo trattato con l’associazione in gel, 184 al gruppo tacalcitolo e 91 al gruppo veicolo). L’86,9% dei pazienti randomizzati ha completato la fase di trattamento della durata di 8 settimane. Durante il trattamento, 60 pazienti hanno interrotto la partecipazione allo studio: 12 nel gruppo trattato con l’associazione, 21 nel gruppo tacalcitolo e 27 nel gruppo veicolo.

L’efficacia dell’associazione in gel risultava evidente già nelle prime fasi di trattamento. Ad ogni visita, la percentuale di pazienti con malattia assente/quasi assente era superiore nel gruppo trattato con l’associazione rispetto agli altri due gruppi. Alla settimana 4, questa percentuale nel gruppo trattato con l’associazione in gel era di 18,6% *versus* il 6,5% nel gruppo tacalcitolo e l’1,1% nel gruppo veicolo ($P < 0,001$ per entrambi i confronti).

La percentuale di pazienti con remissione completa o quasi completa alla settimana 8 (obiettivo primario) è stata di 39,9% nel gruppo trattato con l’associazione, 17,9% nel gruppo tacalcitolo e 5,5% nel gruppo veicolo ($P < 0,001$ nel confronto tra il gruppo trattato con l’associazione e ciascuno degli altri due gruppi).

La variazione media dell’indice PASI rispetto al basale alla settimana 8 (approccio LOCF) è stata pari al -57% nel gruppo trattato con l’associazione in gel, -41,9% nel gruppo tacalcitolo e -17,9% nel gruppo gel veicolo ($P < 0,001$ per entrambe le differenze). Differenze statisticamente significative nel

cambiamento del PASI a favore dell’associazione in gel sono state osservate anche alla settimana 4 e in altre visite, come si evince dalla Figura 6.

Inoltre, il giudizio espresso dal paziente circa la severità della malattia risultava coerente con le valutazioni oggettive della risposta clinica. In particolare, alla settimana 4, il 29,7% dei soggetti trattati con l’associazione in gel considerava la sua malattia

assente o molto lieve rispetto al 12% dei casi nel gruppo tacalcitolo e all’8,6% nel gruppo veicolo, mentre tale percentuale era pari al 40,4% nel gruppo trattato con l’associazione a 8 settimane (*versus* il 21,5% nel gruppo tacalcitolo e il 21,9% nel gruppo veicolo).

La compliance si è rivelata elevata e simile tra i tre gruppi (94% di pazienti “complianti” nel braccio associazione, 92,9% nel gruppo tacalcitolo e 87,9% in quello veicolo). La quantità media di farmaco usato settimanalmente ammontava a circa 27,5 g per l’associazione calcipotriolo/betametasona dipropionato, 33,2 g per tacalcitolo e 26,2 g per il gel veicolo.

La percentuale di pazienti con almeno un evento avverso non è stata significativamente differente tra i tre gruppi (39,6% nel gruppo trattato con l’associa-

L’efficacia dell’associazione in gel risultava evidente già nelle prime fasi di trattamento.

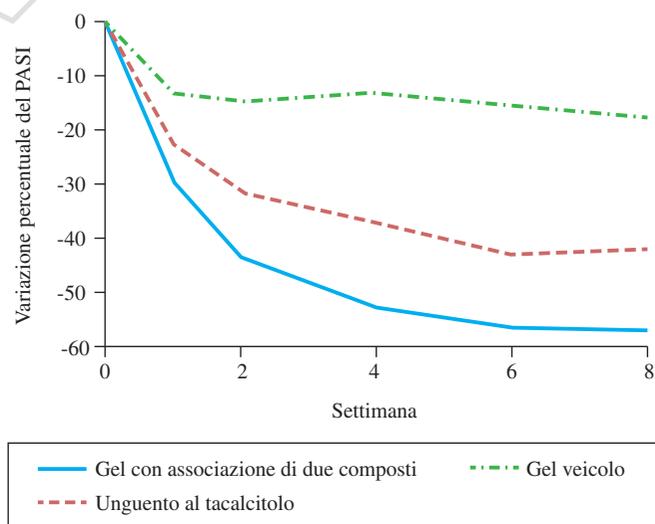


Figura 6. — Variazioni medie in percentuale dell’indice PASI indotte nel tempo dal trattamento in 458 pazienti affetti da psoriasi a placche ¹⁶.

zione in gel, 45,1% nel gruppo tacalcitolo [P=0,28] e 38,5% nel gruppo gel veicolo [P=0,86]).

La percentuale di pazienti con almeno una reazione avversa farmaco-correlata era significativamente più bassa con l'associazione in gel (8,8% *versus* 15,8% nel gruppo tacalcitolo [P=0,042] e 17,6% con il veicolo [P=0,033]). Non si è verificato alcun evento avverso serio correlato al trattamento in studio. L'interruzione precoce a causa di eventi avversi è stata osservata piuttosto raramente nei tre gruppi (1,6% dei pazienti trattati con l'associazione in gel, 2,2% nel gruppo tacalcitolo e 4,4% nel gruppo gel veicolo).

Questo studio dimostra l'elevata efficacia e l'ottima tollerabilità nella psoriasi del trattamento con l'associazione calcipotriolo/betametasone dipropionato in gel applicato una volta al giorno fino a un massimo di 8 settimane su placche localizzate su tronco e/o arti e la superiorità del gel non solo nei confronti del veicolo ma anche nei confronti di tacalcitolo unguento.

Il terzo studio era condotto da Queille-Roussel¹⁷. L'obiettivo di questo studio consisteva nel valutare l'utilizzo di una metodologia standard (ecografia) per lo studio della placca psoriasica, comparando l'efficacia terapeutica di sei prodotti per uso topico, nello specifico utilizzando la combinazione di calcipotriolo 50 mcg/g e betametasone dipropionato 0,5 mg/g in forma di gel o in forma di unguento, calcipotriolo 50 mcg/g in forma di crema o unguento, un prodotto sperimentale a base di calcipotriolo 25 mcg/g e idrocortisone 10 mg/g, e un topico inerte di controllo. Lo studio consisteva in una sperimentazione monocentrica, randomizzata e controllata, con sperimentatore in cieco, che valutava l'effetto terapeutico e la tollerabilità di 5 trattamenti per uso topico per la psoriasi volgare e un veicolo di controllo.

Sono stati randomizzati 24 pazienti adulti affetti da psoriasi volgare, con lesioni cutanee localizzate ad arti superiori, inferiori o tronco, valutate secondo il Total Clinical Score (TCS) con punteggio al basale compreso tra 4 e 9. I criteri di esclusione erano rappresentati da: presenza di psoriasi guttata, eritrodermica, esfoliativa o pustolosa; uso di terapie topiche 2 o 4 settimane prima, raggi UVB entro 2 settimane o terapia PUVA entro 4 settimane prima della randomizzazione; uso di terapie sistemiche (corticosteroidi,

retinoidi, immunosoppressori e farmaci antiproliferativi) nelle 12 settimane prima.

I pazienti sono stati trattati simultaneamente una volta al giorno per 6 giorni a settimana per 21 giorni con: calcipotriolo 50 mcg/g e betametasone dipropionato 0,5 mg/g in formulazione gel; calcipotriolo 50

mcg/g e betametasone dipropionato 0,5 mg/g in formulazione unguento; calcipotriolo 50 mcg/g crema; calcipotriolo 50 mcg/g unguento; prodotto sperimentale a base di calcipotriolo 25 mcg/g e idrocortisone 10 mg/g; veicolo unguento.

Il parametro primario di efficacia è stato la risposta clinica, valutata mediante TCS, ovvero punteggio clinico totale (dato dalla somma dei punteggi relativi alla severità di eritema, infiltrazione e desquamazione), utilizzando una scala da 0 a 3 per ogni parametro. I pazienti effettuavano una visita di controllo due volte a settimana. È stata altresì condotta un'analisi dello spessore della placca mediante l'ausilio di un esame ecografico della cute lesionale, ai giorni 1, 8, 15 e 22, utilizzando una sonda di 20 MHz.

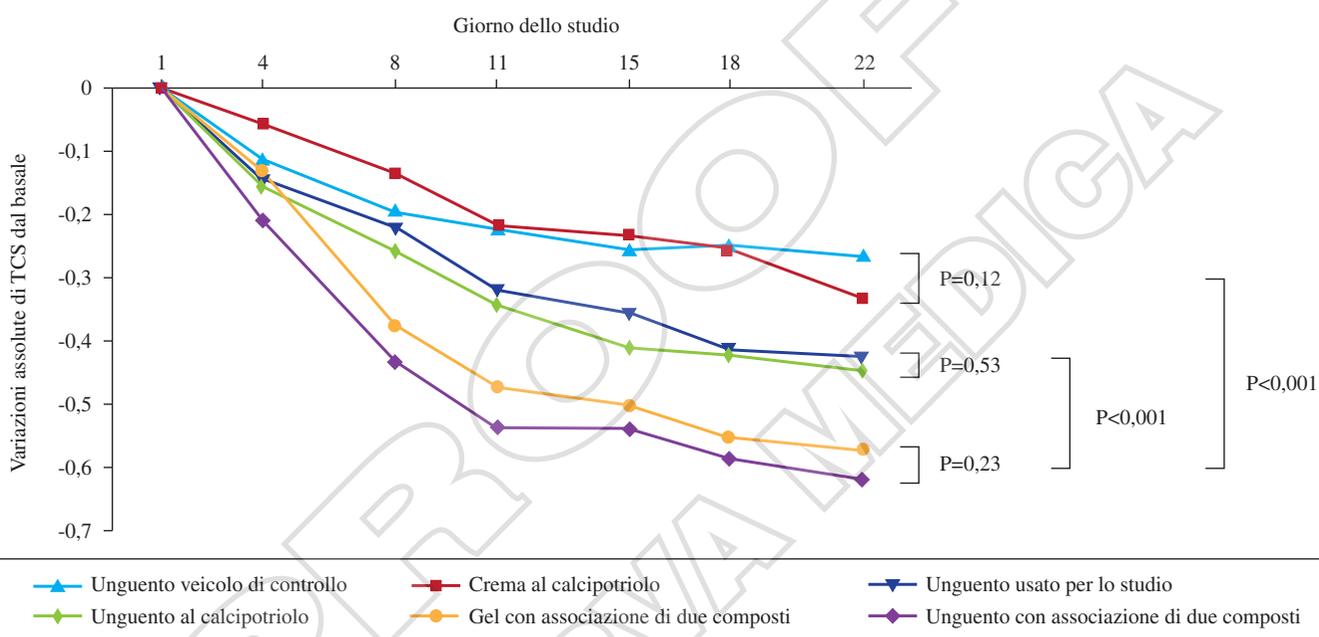
Uno studio separato ha valutato la morfologia dell'epidermide, il grado di proliferazione e i biomarcatori di differenziazione tramite biopsie cutanee con punch di 4 mm. I prelievi biotipici sono stati effettuati alla visita finale di controllo, dopo aver calcolato il punteggio clinico delle placche psoriasiche, da un medico non coinvolto nella registrazione dello score clinico, su aree lesionali selezionate, in misura di non più di 2 biopsie per ogni soggetto. È stato utilizzato uno schema biotipico randomizzato per assicurare che ci fosse un eguale numero di biopsie per ognuno dei tre trattamenti scelti per la valutazione (calcipotriolo unguento, combinazione di calcipotriolo e betametasone unguento e veicolo). L'esame istologico e immunoistochimico delle suddette biopsie era mirato a valutare la morfologia dell'epidermide e i livelli dei marcatori, tra cui CD3, CD4, CD8 e CD45RO come parametri di misura dell'infiltrazione T cellulare e Ki-67 come indicatore di proliferazione epidermica. Il punteggio istologico era calcolato come somma dei valori di: spessore dell'epidermide, spessore dello strato corneo e granuloso, grado di paracheratosi, infiltrazione di cellule infiammatorie e frequenza di microascessi neutrofilici.

I risultati di questo studio hanno dimostrato che

La percentuale di pazienti con almeno una reazione avversa farmaco-correlata era significativamente più bassa con l'associazione in gel.

TABELLA II. — *Variatione dei singoli parametri di TCS rispetto al basale alla fine del trattamento.*

	Eritema	Desquamazione	Infiltrazione
Calcipotriolo/betametasonunguento	-1,69±0,79	-2,27±0,49	-2,23±0,55
Calcipotriolo/betametasonGel	-1,60±0,72	-2,08±0,43	-2,04±0,62
Calcipotriolo in unguento	-1,08±0,60	-1,71±0,74	-1,69±0,76
Calcipotriolo in crema	-1,08±0,72	-1,06±0,70	-1,23±0,57
Unguento sperimentale	-1,10±0,75	-1,77±0,87	-1,38±0,76
Veicolo (placebo di controllo)	-0,67±0,64	-1,13±0,78	-0,92±0,72

Figura 7. — *Variations absolute of TCS dal basale. Valori di p calcolati tramite t-test per dati appaiati*¹⁷.

la combinazione di calcipotriolo e betametasono dipropionato in gel presenta un'efficacia sovrapponibile a quella della stessa combinazione sotto forma di unguento. Entrambi questi prodotti si sono dimostrati più efficaci di calcipotriolo unguento e dell'unguento sperimentale, mentre le preparazioni meno efficaci sono risultate calcipotriolo crema e il veicolo di controllo. I suddetti risultati clinici, basati sull'endpoint primario di efficacia rappresentato dalla variazione del punteggio clinico globale, sono stati confermati dalla valutazione ecografica dello spessore della placca, che ha rile-

vato un miglioramento significativamente maggiore con la combinazione in gel o in unguento rispetto agli altri topici di confronto, senza differenze significative tra la combinazione sotto forma di gel e la combinazione sotto forma di unguento.

Una riduzione del punteggio clinico totale è stato osservato con tutti i sei prodotti, ma la combinazione di calcipotriolo e betametasono dipropionato, nella sua formulazione in gel o unguento, ha dimostrato un'efficacia superiore rispetto agli altri preparati (Tabella II e Figura 7).

L'esame ecografico ha confermato, in accordo con

I risultati di questo studio hanno dimostrato che la combinazione di calcipotriolo e betametasono dipropionato in gel presenta un'efficacia sovrapponibile a quella della stessa combinazione sotto forma di unguento.

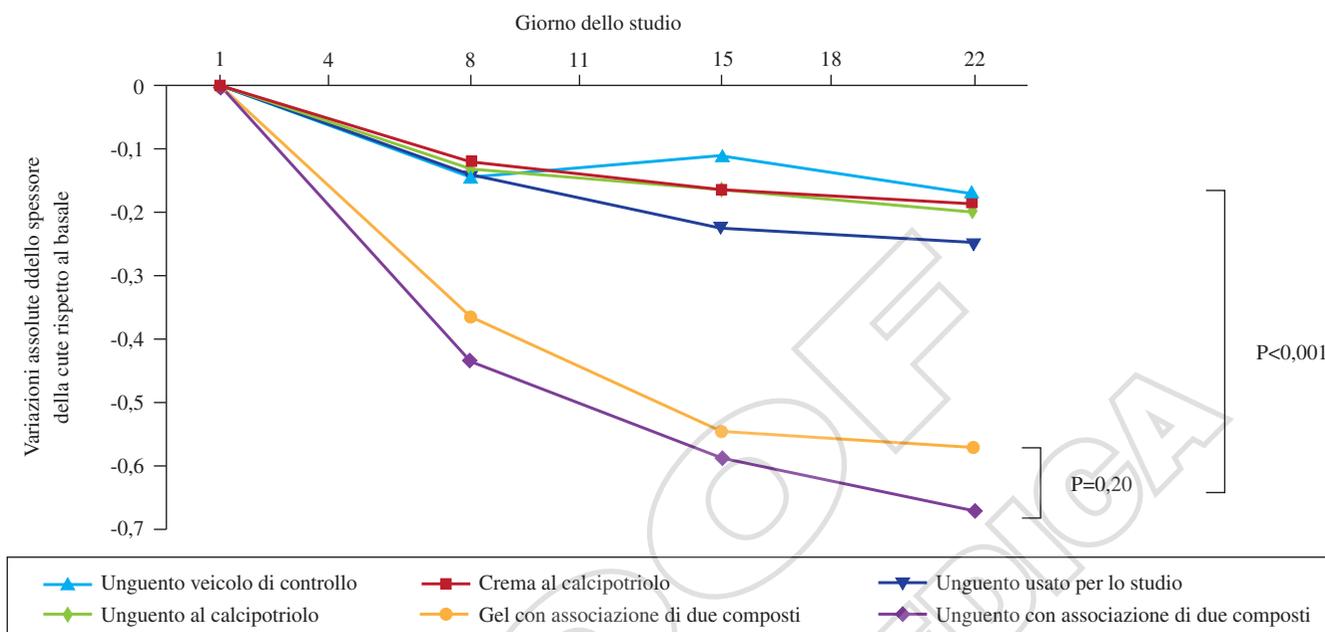


Figura 8. — Variazioni assolute dello spessore della cute rispetto al basale. Valori di P calcolati tramite *t*-test per dati appaiati ¹⁷.

il punteggio clinico totale, che l'associazione di calcipotriolo e betametasona dipropionato in un unico prodotto, gel o unguento, era maggiormente efficace rispetto alle altre terapie utilizzate, comportando un'importante riduzione dello spessore cutaneo a livello della placca, senza differenze statisticamente significative tra le due formulazioni (Figura 8). Questo è coerente con i risultati relativi al punteggio clinico totale (Tabella II).

L'associazione dei due principi attivi determinava una maggiore riduzione dello spessore cutaneo rispetto alle altre terapie utilizzate, anche in termini di riduzione dello score istologico con valori significativi ($P < 0,005$) rispetto al veicolo di controllo. Inoltre, la combinazione di calcipotriolo e betametasona induceva anche una riduzione significativa di CD3, CD4, CD8, CD45RO, Ki-67 e citocheratina 16 rispetto al calcipotriolo in monoterapia e al veicolo. I dati raccolti dimostravano, quindi, che la terapia di combinazione incideva in maniera più efficace sulla morfologia, infiltrazione e differenziazione dell'epidermide rispetto alla monoterapia.

Durante il periodo di trattamento si sono verificati 12 eventi avversi in 9 soggetti arruolati. Il prurito era l'evento più frequen-

L'associazione dei due principi attivi determinava una maggiore riduzione dello spessore cutaneo rispetto alle altre terapie utilizzate.

te, con sette casi in 6 pazienti; tre casi insorgevano successivamente all'applicazione del veicolo di controllo; due dopo applicazione di calcipotriolo crema, uno con calcipotriolo unguento e uno con unguento sperimentale. I suddetti eventi avversi erano classificati come probabilmente correlati al trattamento; i restanti eventi avversi come non correlati. Non erano riportati eventi avversi gravi.

Il metodo ecografico per lo studio della placca psoriasica si è rivelato molto utile per valutare la risposta alla terapia, dimostrando che il trattamento con calcipotriolo/betametasona dipropionato gel o unguento è maggiormente efficace rispetto alla monoterapia, senza differenze significative tra le due formulazioni.

Tollerabilità a breve e a lungo termine

L'associazione fissa è stata molto ben tollerata negli studi di efficacia a breve termine nella psoriasi sia del corpo sia dello scalpo. Tra i 1412 pazienti trattati con l'associazione fissa nella formulazione unguento, solo 11 (0,8%) hanno sospeso la terapia a causa di eventi avversi. I

tassi di sospensione dovuta ad eventi avversi negli altri gruppi di trattamento erano più elevati: 4,8% con tacalcitolo, 4,5% con il placebo, 1,3% con il calcipotriolo; il betametasone era la sola eccezione (0,4%). Le percentuali di pazienti che hanno riferito eventi avversi erano simili ai tassi di sospensione dovuta a intolleranza, dato che meno pazienti in trattamento con l'associazione fissa hanno riferito eventi avversi (range: 16,3-29,6%) rispetto a quelli in trattamento con calcipotriolo (33,1-38,3%), betametasone (24,7-32,1%) o tacalcitolo (26,8%) e persino rispetto a quelli trattati con il placebo (31,5-34,4%). Le reazioni avverse più comuni erano eventi cutanei locali, riferiti dal 2,9-9,9% dei pazienti trattati con l'associazione fissa, dal 4,7-8,6% dei pazienti trattati con betametasone, dall'11,4-17,2% dei pazienti trattati con calcipotriolo, dall'11,8% dei pazienti trattati con tacalcitolo e dal 13,6-15,7% dei pazienti nel gruppo placebo. L'evento avverso più comune era il prurito; nello studio di Papp *et al.*⁴ la sua incidenza era del 14,3% con calcipotriolo, del 9,3% con placebo, del 5,4% con betametasone e del 4,9% con l'associazione fissa. Riguardo al gel, le sospensioni dovute a intolleranza erano anche più comuni con la monoterapia a base di calcipotriolo (7,4%) e con il veicolo (5,1%) rispetto all'associazione fissa (1,5%) e a betametasone (1,1%)¹². Lo stesso valeva per la percentuale di pazienti che hanno riferito almeno un evento avverso: calcipotriolo 46,2%, veicolo 40%, associazione fissa 34,5%, betametasone 34,9%. Ancora una volta, l'evento più comune era il prurito (calcipotriolo 6%, veicolo 6,7%, associazione fissa 2,8%, betametasone 1,8%).

Pertanto, l'associazione fissa e il betametasone in monoterapia sono risultati i prodotti meglio tollerati. Questo era atteso, dato che entrambi contengono un potente corticosteroide che controlla i sintomi locali nel breve termine, ma che può causare i ben noti effetti sistemici (tipo morbo di Cushing) nel lungo termine. Questo problema è stato affrontato in due studi a lungo termine, in cui i pazienti psoriasici sono stati trattati, al bisogno, fino ad un anno: lo studio randomizzato in doppio cieco di Kragballe *et al.*¹¹, che ha confrontato la terapia continua con l'associazione fissa in unguento, la terapia alternata (4 settimane con l'associazione fissa, 4 settimane con monoterapia a

base di calcipotriolo) e la terapia sequenziale (4 settimane con l'associazione fissa, poi 48 settimane con la monoterapia a base di calcipotriolo) in 634 pazienti affetti da psoriasi del corpo, e lo studio randomizzato in doppio cieco di Luger *et al.*¹², che ha confrontato la formulazione in gel dell'associazione con monoterapia a base di una soluzione contenente calcipotriolo in 869 pazienti con psoriasi dello scalpo. In entrambi gli studi, il trattamento a lungo termine con l'associazione fissa era il trattamento meglio tollerato. Nello studio di Kragballe *et al.*¹¹, i pazienti nel gruppo assegnato al trattamento continuo hanno riferito meno reazioni avverse al farmaco rispetto ai pazienti assegnati alla terapia alternata e nel gruppo sequenziale (rispettivamente 21,7% vs. 29,6% e 37,9%); gli eventi avversi hanno condotto alla sospensione del trattamento nel 6,8% dei casi durante la terapia continua, nel 5,2%

Nello studio a lungo termine con il gel condotto da Luger *et al.*¹², l'associazione fissa era molto meglio tollerata della monoterapia a base di calcipotriolo.

durante la terapia alternata e nel 7,8% durante la terapia sequenziale. Nei tre gruppi si sono verificati pochi eventi considerati reazioni avverse da corticosteroide: 11 reazioni in 10 pazienti (4,8%) nel gruppo assegnato alla terapia continua, 7 reazioni in 6 pazienti (2,8%) nel gruppo assegnato alla terapia alternata e 6 reazioni in 6 pazienti (2,9%) nel gruppo assegnato alla terapia sequenziale. Le reazioni avverse con un'incidenza $\geq 1\%$ erano: atrofia cutanea (rispettivamente 1,9%, 0,5% e 1%), follicolite (rispettivamente 1,4%, 0,5% e 0%) e depigmentazione della pelle (1% solo con la terapia continua). Nello studio a lungo termine con il gel condotto da Luger *et al.*¹², l'associazione fissa era molto meglio tollerata della monoterapia a base di calcipotriolo: la percentuale di pazienti che hanno riferito reazioni avverse era 17,2% vs. 29,5%; 2,1% dei pazienti in terapia con l'associazione è uscito dallo studio a causa di reazioni avverse rispetto al 10% del gruppo in terapia con calcipotriolo soluzione. Ancora una volta, l'evento avverso più comune era il prurito (10% dei pazienti in trattamento con calcipotriolo, 3,6% in trattamento con l'associazione fissa). Anche in questo studio, le reazioni avverse con un nesso causale durante l'uso a lungo termine di corticosteroidi si sono verificate in pochi pazienti: 11 pazienti (2,6%) nel gruppo trattato con l'associazione fissa rispetto a 13 (3%) nel gruppo trattato con calcipotriolo; l'unico evento che si è verificato in $\geq 1\%$ dei pazienti è stato l'insorgenza di rosacea (1,2% nel gruppo trattato con

calcipotriolo vs. 0,7% nel gruppo trattato con l'associazione fissa).

In entrambi gli studi il fenomeno della tachifilassi non viene menzionato, in quanto gli autori non l'hanno notato nei pazienti che sono stati trattati con la terapia di associazione fino a 52 settimane.

Ulteriori rassicurazioni sono state fornite da due studi che hanno analizzato l'effetto del trattamento con l'associazione fissa sull'asse ipotalamo-ipofisurrene: tale indagine è stata effettuata valutando la funzione surrenale dopo un test di stimolazione con l'ormone adrenocorticotropo (ACTH) sintetico, somministrato a dose standard, e misurando il cortisolo sierico prima e 30 e 60 minuti dopo la stimolazione. Il primo studio era una sperimentazione monocentrica, prospettica, randomizzata in doppio cieco in 27 pazienti psoriatichi, che ha confrontato l'associazione fissa con la monoterapia a base di betametasone, entrambi applicati una volta al giorno per 4 settimane¹³. Non sono state riscontrate differenze significative tra i due trattamenti o tra l'aumento del cortisolo sierico prima e dopo il trattamento. Nove pazienti presentavano valori anormali di cortisolo dopo 4 settimane di trattamento; 8 di essi presentavano valori basali anormali o non quantificabili; il nono paziente era nel gruppo assegnato a betametasone. Il secondo studio era una sottoanalisi della sperimentazione a lungo termine effettuata da Kragballe *et al.*¹¹; la soppressione dell'asse ipotalamo-ipofisario è stata valutata in un gruppo di 19 pazienti e non è stato riscontrato alcun caso di soppressione causata dal trattamento.

Posologia e modalità di somministrazione

L'associazione fissa in unguento, calcipotriolo 50 mcg/g e betametasone dipropionato 0,5 mg/g, è approvata in Europa per il trattamento della psori-

asi stabile a placche una volta al giorno per 4 settimane. La durata consigliata per il trattamento è di 4 settimane; tuttavia, l'applicazione può essere continuata o ripetuta sotto supervisione medica fino a 52 settimane. La dose massima giornaliera non deve superare i 15 g e la dose settimanale massima è di 100 g; l'area della superficie corporea trattata non deve superare il 30%. Una "finger tip unit" (FTU), definita come la quantità di prodotto applicata dalla piega distale della pelle fino alla punta del dito indice di un adulto¹⁸, dovrebbe essere l'unità di misura adoperata per ottimizzare i risultati clinici e per aumentare l'aderenza alla terapia. In base a questo metodo, due FTU sono approssimativamente equivalenti al trattamento del 4% della superficie cutanea (punteggio BSA).

L'associazione fissa in gel è approvata per uso terapeutico una volta al giorno per un periodo di trattamento consigliato di 4 settimane nella psoriasi dello scalpo e di 8 settimane nella psoriasi del corpo; i cicli di terapia con il gel possono essere ripetuti con le stesse indicazioni descritte per l'unguento. L'applicazione del trattamento topico una volta al giorno è molto importante per l'aderenza dei pazienti al trattamento.

L'associazione fissa in gel è approvata per uso terapeutico una volta al giorno per un periodo di trattamento consigliato di 4 settimane nella psoriasi dello scalpo e di 8 settimane nella psoriasi del corpo; i cicli di terapia con il gel possono essere ripetuti con le stesse indicazioni descritte per l'unguento.

L'applicazione del trattamento topico una volta al giorno è molto importante per l'aderenza dei pazienti al trattamento. Un'indagine focalizzata sull'aderenza alla terapia antipsoriasica ha mostrato che l'applicazione una volta al giorno era preferita rispetto ai regimi che prevedevano due applicazioni al giorno (in media, 82,3% rispetto a 44%); anche l'aderenza alla terapia topica era molto superiore rispetto a quella della terapia orale (in media 71,9% vs. 46,1%)¹⁹. A quanto risulta, solo l'associazione fissa di betametasone e calcipotriolo è approvata per applicazioni una volta al giorno, in seguito alla superiorità dell'associazione fissa applicata una volta al giorno rispetto al placebo e a entrambi i componenti (betametasone e calcipotriolo) da soli nella psoriasi a placche del corpo³ e rispetto a calcipotriolo nella psoriasi dello scalpo¹⁰.

In entrambi gli studi il fenomeno della tachifilassi non viene menzionato, in quanto gli autori non l'hanno notato nei pazienti che sono stati trattati con la terapia di associazione fino a 52 settimane.

L'associazione fissa in gel è approvata per uso terapeutico una volta al giorno per un periodo di trattamento consigliato di 4 settimane nella psoriasi dello scalpo e di 8 settimane nella psoriasi del corpo; i cicli di terapia con il gel possono essere ripetuti con le stesse indicazioni descritte per l'unguento. L'applicazione del trattamento topico una volta al giorno è molto importante per l'aderenza dei pazienti al trattamento.

Ruolo dell'associazione fissa di calcipotriolo e betametasone dipropionato nel trattamento della psoriasi

La terapia topica da sola viene generalmente usata per il trattamento della psoriasi lieve-moderata del corpo e dello scalpo. I pazienti con psoriasi grave vengono trattati con farmaci per via sistemica, così come lo sono alcuni pazienti con psoriasi moderata, assieme a trattamento topico, in base alle necessità. In questo caso, il trattamento viene generalmente suddiviso in due fasi: una terapia iniziale per rimuovere le placche e poi una terapia di mantenimento a lungo termine per prevenire le recidive.

La maggior parte dei pazienti presentano psoriasi di grado lieve e vengono trattati esclusivamente con terapia topica.

Le linee guida americane ed europee ^{20, 21} elencano diverse sostanze per il trattamento topico. Tra questi farmaci, i corticosteroidi potenti e molto potenti sono efficaci, ma dovrebbero essere usati per cicli brevi, dato che potrebbero causare eventi avversi.

L'associazione dei corticosteroidi con analoghi della vitamina D3 aumenta l'efficacia e accelera la risposta clinica rispetto alla monoterapia e permette, pertanto, di risparmiare l'uso dei corticosteroidi a lungo termine.

Le linee guida pubblicate sottolineano che buone evidenze scientifiche di efficacia e sicurezza (livello A o livello 1) sono disponibili solo per i corticosteroidi e gli analoghi della vitamina D ^{20, 21}. Inoltre l'associazione fissa di calcipotriolo e betametasona dipropionato risulta una terapia con ottime evidenze a favore della sua efficacia e sicurezza a lungo termine.

La formulazione calcipotriolo/betametasona dipropionato è costituita da due sostanze che agiscono in maniera sinergica tramite meccanismi d'azione diversi e complementari.

Trial clinici con più di 7000 pazienti hanno mostrato che l'associazione fissa in unguento è più efficace e meglio tollerata, non solo del placebo, ma anche della monoterapia a base di calcipotriolo e di tacalcitolo; inoltre, il prodotto si è dimostrato, nella maggior parte dei casi, più efficace del betametasona dipropionato e ben tollerato. Risultati sovrapponibili si sono ottenuti con

la formulazione in gel nella psoriasi sia del corpo sia dello scalpo. Inoltre, le osservazioni videocapillaroscopiche hanno documentato che l'associazione fissa calcipotriolo/betametasona dipropionato determina miglioramenti significativamente maggiori a livello della struttura dei capillari rispetto ai suoi componenti singoli.

L'effetto sinergico dell'associazione con le singole monoterapie è stato confermato anche da studi immunoistochimici ²².

La maggior efficacia di calcipotriolo/betametasona dipropionato rispetto alle monoterapie è stata dimostrata sia per la formulazione in unguento sia per quella in gel, applicate una volta al giorno per il periodo raccomandato di almeno 4 settimane. La risposta clinica alla terapia di associazione è rapida, ma è generalmente necessario continuare il trattamento per almeno 4 settimane al fine di ottenere una risposta clinica ottimale.

Gli studi sulla sicurezza hanno dimostrato che cicli ripetuti di trattamento con l'associazione fissa, al bisogno e sotto supervisione medica fino a 52 settimane, sono ben tollerati.

Durante il trattamento a lungo termine con cicli ripetuti fino a 52 settimane, in pazienti che avevano risposte soddisfacenti a tutte le visite durante il trattamento, vi era un trend a favore di un utilizzo continuo di calcipotriolo/betametasona dipropionato rispetto alla terapia di associazione alternata alla monoterapia o alla monoterapia da sola.

Le evidenze scientifiche suggeriscono che la formulazione contenente i due principi attivi in combinazione può essere usata ininterrottamente fino a un anno con miglioramento dell'efficacia, senza

alcun aumento significativo di insorgenza di eventi avversi correlati ai corticosteroidi e con meno eventi avversi rispetto a calcipotriolo.

Inoltre, il trattamento con l'associazione fissa migliora la qualità di vita in misura significativamente

maggiore rispetto al calcipotriolo; la terapia con calcipotriolo/betametasona dipropionato, applicata una volta al giorno, caratteristica unica dell'associazione fissa, contribuisce a questo miglioramento ed è una premessa importante per l'aumento dell'aderenza alla terapia.

L'associazione dei corticosteroidi con analoghi della vitamina D3 aumenta l'efficacia e accelera la risposta clinica rispetto alla monoterapia e permette, pertanto, di risparmiare l'uso dei corticosteroidi a lungo termine.

Infine, alla luce di questi dati, l'utilizzo del calcipotriolo è suggerito solo in associazione al betametasono dipropionato per almeno 4 settimane. Il suo utilizzo come monoterapia nelle riacutizzazioni, non è giustificato.

Nella pratica clinica, i pazienti possono spesso avere difficoltà a usare la dose corretta di terapia topica con importanti implicazioni per quanto riguarda la risposta clinica e gli aspetti economici. L'uso di FTU può aiutare i pazienti a dosare meglio i medicinali per uso topico. Dato che 1 FTU è sufficiente per trattare due palmi (corrispondenti a circa il 2% della superficie cutanea secondo il punteggio BSA), diventa facile calcolare la quantità appropriata di terapia topica da applicare sulla cute affetta.

Inoltre, la terapia topica con l'associazione offre importanti vantaggi anche per quanto riguarda l'aderenza del paziente al trattamento, come è stato evidenziato da numerosi studi sulla qualità di vita e dal grado di soddisfazione con i trattamenti, in cui più dell'80% dei pazienti si è dimostrato soddisfatto^{8, 23}.

A riguardo, studi recenti indicano che la formulazione in gel viene preferita dai pazienti e conduce a una maggiore aderenza alla terapia²⁴. Il trattamento deve essere individualizzato in modo da soddisfare i bisogni e le aspettative del singolo paziente riguardo al successo della terapia. È stato dimostrato scientificamente che il gel contenente due sostanze rappresenta una nuova opzione terapeutica per la psoriasi del corpo ed è più efficace dei singoli componenti e di tacalcitolo, con meno eventi avversi^{15, 16}.

Inoltre, l'efficacia dell'associazione in gel è simile a quella dell'unguento, come dimostrato in uno studio recente, dove gli autori hanno valutato la risposta clinica ad entrambe le formulazioni tramite punteggio TCS, esame ecografico e biotipico delle lesioni¹⁷.

Alla luce di questi dati, l'utilizzo del calcipotriolo è suggerito solo in associazione al betametasono dipropionato per almeno 4 settimane. Il suo utilizzo come monoterapia nelle riacutizzazioni, non è giustificato.

La formulazione in gel viene preferita dai pazienti e conduce a una maggiore aderenza alla terapia²⁴. Il trattamento deve essere individualizzato in modo da soddisfare i bisogni e le aspettative del singolo paziente riguardo al successo della terapia. È stato dimostrato scientificamente che il gel contenente due sostanze rappresenta una nuova opzione terapeutica per la psoriasi del corpo ed è più efficace dei singoli componenti e di tacalcitolo, con meno eventi avversi^{15, 16}. Inoltre, l'efficacia dell'associazione in gel è simile a quella dell'unguento.

L'associazione fissa è più efficace e meglio tollerata, non solo del placebo, ma anche della monoterapia a base di calcipotriolo o tacalcitolo; inoltre, l'associazione si è dimostrata, in molti casi, più efficace del betametasono e altrettanto ben tollerata.

Conclusioni

In conclusione, l'associazione fissa calcipotriolo/betametasono dipropionato è un farmaco efficace e ben tollerato, da applicare una volta al giorno per il trattamento della psoriasi lieve-moderata del corpo e dello scalpo. Può essere usato in associazione con terapie sistemiche nei casi più gravi, con l'obiettivo di ottenere un risparmio di farmaco sistemico²⁵. Ha un ruolo importante nella gestione della patologia psoriasica e le linee guida americane ed europee associano il trattamento con calcipotriolo e betametasono in combinazione ad un alto grado di raccomandazione^{20, 21}.

Bibliografia

1. Saraceno R, Gramiccia T, Frascione P, Chimenti S. Calcipotriene/betamethasone in the treatment of psoriasis: a review article. *Expert Opin Pharmacother* 2009;10: 2357-65.
2. McCormack PL. Calcipotriol/betamethasone dipropionate. A review of its use in the treatment of psoriasis vulgaris of the trunk, limbs and scalp. *Drugs* 2011;71:709-30.
3. Kaufmann R, Bibby AJ, Bissonnette R *et al*. A new calcipotriol / betamethasone dipropionate formulation (Daivobet®) is an effective once-daily treatment for psoriasis vulgaris. *Dermatology* 2002;205:389-93.
4. Papp KA, Guenther L, Boyden B *et al*. Early onset of action and

- efficacy of a combination of calcipotriene and betamethasone dipropionate in the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2003;48:48-54.
5. Douglas WS, Poulin Y, Decroix J *et al.* A new calcipotriol/betamethasone formulation with rapid onset of action was superior to monotherapy with betamethasone dipropionate or calcipotriol in psoriasis vulgaris. *Acta Derm Venereol* 2002;82:131-5.
 6. Ortonne JP, Kaufmann R, Lecha M, Goodfield M. Efficacy of treatment with calcipotriol/betamethasone dipropionate followed by calcipotriol alone compared with tacalcitol for the treatment of psoriasis vulgaris: a randomised, double-blind trial. *Dermatology* 2004;209:308-13.
 7. Saraceno R, Andreassi L, Ayala F, *et al.* Efficacy, safety and quality of life of calcipotriol / betamethasone dipropionate (Dovobet® versus calcipotriol (Daivonex®) in the treatment of psoriasis vulgaris: a randomized, multicentre, clinical trial. *J Dermatol Treat* 2007; 18: 361-5.
 8. Clareus BW, Houwing R, Sindrup JH, Wigchert S. The DESIRE study – psoriasis patients' satisfaction with topical treatment using a fixed combination of calcipotriol and betamethasone dipropionate in daily clinical practice. *Eur J Dermatol* 2009; 19: 581-5.
 9. Ortonne JP, Ganslandt C, Tan J, *et al.* Quality of life in patients with scalp psoriasis treated with calcipotriol / betamethasone dipropionate scalp formulation: a randomized controlled trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009; 23: 919-26.
 10. Jemec JBE, Ganslandt C, Ortonne JP, *et al.* A new scalp formulation of calcipotriene plus betamethasone compared with its active ingredients and the vehicle in the treatment of scalp psoriasis: a randomized, double-blind, controlled trial. *J Am Acad Dermatol* 2008; 59: 455-63.
 11. Kragballe K, Austad J, Barnes L, *et al.* A 52-week randomized safety study of a calcipotriol /betamethasone dipropionate two-compound product (Dovobet® / Daivobet® / Taclonex®) in the treatment of psoriasis vulgaris. *Br J Dermatol* 2006; 154: 1155-60.
 12. Luger TA, Cambazard F, Larsen FG, *et al.* A study of the safety and efficacy of calcipotriol and betamethasone dipropionate scalp formulation in the long-term management of scalp psoriasis. *Dermatology* 2008; 217: 321-8.
 13. Fleming C, Ganslandt C, Leese GP. Short- and long-term safety assessment of a two-compound ointment containing calcipotriene / betamethasone dipropionate (Taclonex® / Daivobet® / Dovobet® ointment): hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in patients with psoriasis vulgaris. *J Drugs Dermatol* 2010; 9: 969-74.
 14. Rosina P, Giovannini A, Gisondi P, Girolomoni G. Microcirculatory modifications of psoriatic lesions during topical therapy. *Skin Res Technol* 2009; 15: 135-8.
 15. Fleming C, Ganslandt C, Guenther L *et al.* Calcipotriol plus betamethasone dipropionate gel compared with its active components in the same vehicle and the vehicle alone in the treatment of psoriasis vulgaris: a randomised, parallel group, double-blind, exploratory study. *Eur J Dermatol* 2010;20:1-7.
 16. Langley RGB, Gupta A, Papp K *et al.* Calcipotriol plus betamethasone dipropionate gel compared with tacalcitol ointment and the gel vehicle alone in patients with psoriasis vulgaris: a randomized, controlled clinical trial. *Dermatology* 2011;222:148-56.
 17. Queille-Roussel C, Hoffmann V, Ganslandt C, Hansen KK. Comparison of the antipsoriatic effect and tolerability of calcipotriol-containing products in the treatment of psoriasis vulgaris using a modified psoriasis plaque test. *Clin Drug Investig* 2012;32:613-9.
 18. Zaghoul SS, Goodfield MJD. Objective assessment of compliance with psoriasis treatment. *Arch Dermatol* 2004;140:408-14.
 19. Finlay AY, Edwards PH, Harding KG. "Fingertip unit" in dermatology. *Lancet* 1989;2:155.
 20. Menter A, Korman NJ, Elmets CA *et al.* Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. Section 3. Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with topical therapies. *J Am Acad Dermatol* 2009;60:643-59.
 21. Nast A, Boehncke WH, Mrowietz U *et al.* German S3-guidelines on the treatment of psoriasis vulgaris (short version). *Arch Dermatol Res* 2012;304:87-113.
 22. Van der Velden HMJ, Pasch MC, Van Herp PEJ *et al.* Treatment of plaque psoriasis with the two-compound product calcipotriol/betamethasone dipropionate versus both monotherapies: an immunohistochemical study. *J Dermatol Treat* 2010;21:13-22.
 23. Vena GA, Cassano N, Agnusdei CP *et al.* Treatment of psoriasis vulgaris with calcipotriol betamethasone dipropionate combination followed by calcipotriol and assessment of the adjuvant basic use of urea-based emollients. *Eur J Inflamm* 2005;3:37-41.
 24. Reich K, Bewley A. What is new in topical therapy for psoriasis? *J EADV* 2011;25:15-20.
 25. Vena GA, Galluccio A, Pezza M *et al.* Combined treatment with low-dose cyclosporine and calcipotriol/betamethasone dipropionate ointment for moderate-to-severe plaque psoriasis: a randomized controlled open-label study. *J Dermatol Treat* 2011 [Epub ahead of print].

Conflitti di interesse

- G. Girolomoni ha lavorato come consulente, ricercatore e/o speaker per Abbott, Celgene, Galderma, GlaxoSmithKline, Janssen, Leo Pharma, Merck Serono, Merck, Sharp & Dhome, Novartis e Pfizer.
- A. Peserico ha lavorato come consulente, ricercatore e/o speaker per Abbott, Galderma, GlaxoSmithKline, Janssen, Leo Pharma, Merck Serono, Merck, Sharp & Dhome, Novartis e Pfizer.