

# Calcipotriolo topico nel trattamento della vitiligine

evidenze cercasi

## Quesito

Una paziente di circa 40 anni di età, affetta da vitiligine bilaterale localizzata (ascelle, avambraccio), riceve una prescrizione specialistica di calcipotriolo crema. La paziente era già stata sottoposta a ripetute applicazioni di fototerapia UVB a banda stretta e, in seguito, di corticosteroidi topici.

Si tratta di una prescrizione supportata da adeguate evidenze di efficacia?

## Risposta

Le evidenze disponibili sull'impiego di calcipotriolo sia in monoterapia che in associazione alla fototerapia (UVA, PUVA o UVB a banda stretta) sono molto limitate dal punto di vista metodologico: esiguo numero di studi randomizzati e controllati, ambiguità nell'esplicitare chiaramente il disegno dei protocolli, scarsa numerosità dei campioni analizzati.

**L'impiego di calcipotriolo per via topica nel trattamento della vitiligine, quindi, non può essere giustificato, e ciò viene evidenziato anche dalle linee guida più recenti.**

Inoltre, va tenuto presente che la prescrizione di calcipotriolo è di tipo "off-label", ossia al di fuori delle condizioni d'uso autorizzate che, in questo caso, comprendono solo la psoriasi volgare e la psoriasi cronica a placche.

Una prescrizione di tipo "off-label" comporta, sempre, l'acquisizione da parte del medico prescrittore del consenso informato scritto del paziente al quale si addebita il costo del prodotto.

## Il ruolo di calcipotriolo

Il calcipotriolo, analogo di sintesi della vitamina D<sub>3</sub>, è autorizzato in Italia in diverse formulazioni topiche come monoterapia per il trattamento della psoriasi volgare e come associazione preconstituita con betametasona per la terapia della psoriasi cronica a placche.

Tra le diverse opzioni terapeutiche individuate dalle linee guida<sup>1-4</sup> per il trattamento della vitiligine di tipo simmetrico generalizzata o localizzata (**box 1**), **il calcipotriolo topico in monoterapia non viene definito efficace e pertanto non viene raccomandato<sup>1</sup>. Come terapia combinata, nella vitiligine generalizzata di tipo simmetrico l'associazione di calcipotriolo alla fototerapia con UVB a banda stretta o con corticosteroidi topici non sembra apportare ulteriori benefici rispetto alla rispettive**

**monoterapie<sup>1,2</sup>.** Solo la combinazione calcipotriolo+PUVA ha mostrato di determinare un maggior tasso di ripigmentazione rispetto ai PUVA da soli, ma non è chiaro quale sia l'effetto nel lungo termine<sup>1,2</sup>.

## Le evidenze disponibili

Una recente **revisione Cochrane** ha valutato 28 RCT nei quali le diverse opzioni di trattamento della vitiligine (compreso calcipotriolo) sono state analizzate in termini di tasso di ripigmentazione delle lesioni >75% e di qualità della vita (outcome primari)<sup>5</sup>. Tra i 28 RCT inclusi, **solo uno studio ha valutato l'impiego di calcipotriolo topico in monoterapia; in altri 2 RCT è stata analizzata l'efficacia dell'associazione calcipotriolo+PUVA** rispetto alla monoterapia con PUVA<sup>5</sup>.

Nel primo studio<sup>6</sup>, RCT della durata di 3 mesi, su 45 pazienti randomizzati alle terapie topiche con calcipotriolo 0,005%, betametasona 0,05% o con l'associazione dei due farmaci, nessuno dei trattamenti ha raggiunto un tasso di ripigmentazione >75%. Non è stata osservata alcuna risposta alla terapia nel 60% dei trattati con calcipotriolo, nel 40% con betametasona rispetto al 26,7% dei pazienti trattati con l'associazione dei due farmaci<sup>6</sup>. Una ripigmentazione definita marcata (dal 50% al 75% delle lesioni) è stata rilevata nel 6,7% dei trattati con calcipotriolo rispetto al 13,3% con betametasona e al 26,7% dei pazienti trattati con calcipotriolo+betametasona<sup>6</sup>. Per quanto riguarda i 2 RCT che hanno confrontato l'associazione calcipotriolo+PUVA rispetto alla monoterapia con PUVA, i risultati sono contrastanti. Nel primo studio<sup>7</sup> su 17 pazienti, dopo 18 mesi di trattamento non è stata rilevata nessuna differenza statisticamente significativa tra i gruppi rispetto al tasso di ripigmentazione >75% (RR 1,44; IC 95% 0,86-2,43)<sup>5</sup>. Nel secondo, invece, su 27 soggetti valutati per 3 mesi, il 63% dei trattati con calcipotriolo+PUVA ha raggiunto una percentuale di ripigmentazione delle lesioni >75% rispetto al 15% con PUVA in monoterapia (OR 4,25; 1,43-12,64)<sup>5,7</sup>. In merito alla misurazione della qualità della vita, diffusione della vitiligine e ripigmentazione nel lungo termine, la revisione non ha considerato eleggibile nessuno studio randomizzato e controllato<sup>5</sup>.

## Altri studi

Tra gli studi non inclusi nella revisione Cochrane<sup>5</sup>, **uno studio in aperto** ha confrontato per 4 mesi l'efficacia di calcipotriolo in **monoterapia** 50 µg/g rispetto a clobetasolo 0,05%, su 42 pazienti che presentavano lesioni da vitiligine su non più del 10% della superficie corporea<sup>8</sup>.

Il miglioramento moderato-completo delle lesioni si è verificato nel 18% dei trattati con calcipotriolo rispetto al 65% con clobetasolo. Altri 5 studi<sup>9-13</sup>, nessuno dei quali con disegno in doppio cieco, su un totale di 108 soggetti, hanno confrontato l'efficacia di calcipotriolo quando somministrato **in associazione** a PUVA, a UVB a banda stretta o a laser rispetto alla fototerapia da sola.

Quattro studi su 5, non hanno mostrato alcun vantaggio in termini di risposta per l'associazione di calcipotriolo alla fototerapia<sup>10-13</sup>. Solo 1 studio, su 24 pazienti, ha mostrato dei risultati statisticamente significativi a favore della terapia di associazione calcipotriolo+fototerapia UVB a banda stretta rispetto alla fototerapia da sola (tasso di risposta 51% vs 39%, p=0,0006)<sup>9</sup>.

Attualmente, non risultano in corso studi sull'impiego di cal-

**box 1****Caratteristiche della vitiligine e linee di trattamento****La patologia**

La vitiligine è un disordine cronico della cute, caratterizzato dalla comparsa di macchie prive di pigmento dovute alla perdita della funzionalità dei melanociti a livello dell'epidermide e talvolta del follicolo pilifero<sup>1,2</sup>. La prevalenza stimata è tra lo 0,1% e il 2% in diversi gruppi di popolazioni<sup>3</sup>. Il suo esordio è in genere intorno ai 20 anni, anche se può svilupparsi già durante l'adolescenza<sup>1</sup>. **L'eziologia della patologia è incerta**, tuttavia, i meccanismi autoimmunitari sembrano giocare un ruolo importante nella sua patogenesi<sup>2</sup>, dato che è stato documentato un aumento della presenza di autoanticorpi organo-specifici<sup>3</sup>.

Nella maggior parte dei casi, la vitiligine è caratterizzata da una distribuzione generalizzata e simmetrica delle aree depigmentate<sup>1</sup>, principalmente a livello di dita, polsi, aree esposte alla luce come il viso, ma anche ascelle e inguine e mucose come quelle buccali, oculari e genitali<sup>1</sup>. Le lesioni possono rimanere stabili per anni oppure progredire con fasi alterne di stabilizzazione<sup>2</sup>.

**I trattamenti raccomandati**

Il trattamento nei soggetti adulti dipende dal fototipo di pelle<sup>1</sup>. Aree del corpo quali dorso delle mani o del piede, labbra, mucose o capezzoli appaiono resistenti al trattamento<sup>1</sup>. Per i pazienti con fototipi I e II (pelle chiara) e con vitiligine localizzata si privilegia l'impiego di interventi cosmetici e di schermi solari<sup>1,4</sup>.

L'obiettivo della terapia farmacologica, quando indicata, è l'incremento del tasso di ripigmentazione delle aree colpite dalla vitiligine<sup>1</sup>.

- **Corticosteroidi topici** (clobetasolo, betametasona o fluticasone, 1 applicazione/die<sup>5</sup>): è la prima linea di trattamento che prevede l'impiego di cicli limitati nel tempo (non più di 2 mesi)<sup>1,2</sup>. Gli eventi avversi più frequenti comprendono atrofia cutanea, ipertricosi, telangiectasia<sup>5</sup>.

- **Immunosoppressori topici (pimecrolimus o tacrolimus)**: sono un'alternativa ai corticosteroidi. Nel breve termine sono associati ad un'incidenza di eventi avversi inferiore rispetto ai corticosteroidi ma nel lungo termine sono stati correlati ad un incremento del rischio di cancro<sup>1,4</sup>.

- **Fototerapia con luce ultravioletta UVB a banda stretta o UVA associata a psoraleni per via orale (PUVA)**: solo nei casi di vitiligine molto estesa oppure localizzata ma con un significativo impatto negativo sulla qualità della vita, e nei soggetti con pelle scura, non adeguatamente controllati con i trattamenti topici<sup>1,2,4</sup>. Per convenzione, il limite da non superare consisterebbe in 200 trattamenti con una frequenza di 3 volte a settimana<sup>1</sup>, sebbene non ci sia consenso sulla durata ottimale del trattamento.

L'impiego di corticosteroidi per via sistemica come il desametasone o la fototerapia UVB a banda larga oppure la tradizionale PUVA con psoraleni topici non vengono raccomandati<sup>1,2</sup>.



Cfr pag. 269

calcipotriolo nel trattamento della vitiligine<sup>14</sup>.

Le informazioni sul **profilo di sicurezza** di calcipotriolo provenienti dagli studi considerati sono piuttosto frammentarie poichè la maggior parte delle pubblicazioni si limita a riportare solo i dati di efficacia del farmaco<sup>5,9-13</sup>. Tra i trattati con calcipotriolo, comunque, gli eventi avversi evidenziati più frequentemente sono stati irritazione cutanea, eritema, prurito, xerosi e iperpigmentazione perilesionale<sup>5,9-13</sup>.

**Quello che il paziente deve sapere**

- La vitiligine non è un'indicazione autorizzata delle formulazioni ad uso topico di calcipotriolo. Il suo impiego è stato, infatti, valutato prevalentemente per la terapia della psoriasi.
- I dati di efficacia e di sicurezza disponibili non possono essere considerati sufficienti e il paziente deve esserne chiaramente informato.
- Nel caso in cui non sia possibile utilizzare alternative terapeutiche la cui efficacia è stata meglio indagata, il primo prescrittore deve acquisire la sottoscrizione del consenso informato da parte del paziente.
- Dato che la vitiligine non è tra le condizioni per cui è prevista la rimborsabilità di calcipotriolo, il costo del farmaco è a totale carico del paziente.

**Bibliografia**

1. Gawkrödger DJ et al. Guideline for the diagnosis and management of vitiligo. Br J Dermatol 2008; 159: 1051-76.
2. Vitiligo. BMJ Clinical Evidence, March 2007. <http://clinicalevidence.bmj.com/ceweb/index.jsp> (accesso del 05.11.2010).
3. Grimes PE. New insights and new therapies in vitiligo. JAMA 2005; 293: 730-5.
4. Vitiligo management. Prodigy. [www.cks.nhs.uk](http://www.cks.nhs.uk) (accesso del 05.11.2010).
5. Whitton ME et al. Interventions for vitiligo. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010; Issue 1.
6. Kumaran MS et al. Effect of topical calcipotriol, bethametasona dipropionate and their combination in the treatment of localized vitiligo. J Eur Acad Dermatol Venereol 2006; 20: 269-73.
7. Ermis O et al. Is the efficacy of psoralen plus ultraviolet A therapy for vitiligo enhanced by concurrent topical calcipotriol? A placebo-controlled double-blind study. Br J Dermatol 2001; 145: 472-5.
8. Köse O et al. Calcipotriol ointment versus clobetasol ointment in localized vitiligo: an open, comparative clinical trial. Int J Dermatol 2002; 41: 616-8.
9. Goktas EO et al. Combination of narrow band UVB and topical calcipotriol for the treatment of vitiligo. J Eur Acad Dermatol Venereol 2006; 20: 553-7.
10. Ada S et al. No additional effect of topical calcipotriol on narrow-band UVB phototherapy in patients with generalized vitiligo. Photodermatol Photoimmunol Photomed 2005; 21: 79-83.
11. Arca E et al. Narrow-band ultraviolet B as monotherapy and in combination with topical calcipotriol in the treatment of vitiligo. J Dermatol 2006; 33: 338-43.
12. Baysal V et al. Is the combination of calcipotriol and PUVA effective in vitiligo? J Eur Acad Dermatol Venereol 2003; 17: 299-302.
13. Goldinger SM et al. Combination of 308-nm xenon chloride excimer laser and topical calcipotriol in vitiligo. J Eur Acad Dermatol Venereol 2007; 21: 504-8.
14. US National Institutes of Health. [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (accesso del 17.11.2010).