

Şiddetli Atopik Dermatitin Siklosporin-A İle Tedavisi

THE TREATMENT OF SEVERE ATOPIC DERMATITIS WITH CYCLOSPORIN-A

Ayşe BOYVAT*, Aynur AKYOL**, Tuğba OSKAY***

* Uz.Dr., Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji AD,

** Prof.Dr., Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji AD,

*** Dr., Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji AD, ANKARA

Özet

Son yıllarda, siklosporinin atopik dermatitte (AD) son derece etkili ve iyi tolere edilen kısa süreli bir tedavi olduğu gösterilmiştir. Bu araştırmanın amacı, şiddetli atopik dermatitli olgularda Siklosporinin etkinliğini, güvenilirliğini ve tolerabilitesini belirlemektir. Siklosporin-A tedavisi başlangıçta 8 hafta süreyle 3 mg/kg/gün dozda kullanılmış, ve daha sonra doz, klinik yanıtı göre ayarlanmıştır. Hastalık aktivitesi SCORAD skoru yardımıyla değerlendirilmiştir. Tedavinin sonunda hastalar 2 aya kadar varan bir süre daha izlenmiştir. Araştırmaya 13 AD'li olgu alındı, olguların yedisi yan etkiler (3 olgu), protokol uyumsuzluğu (3 olgu) ve yanıt alınamaması (1 olgu) nedeniyle çalışma kapsamından çıkarıldı. Sekiz haftalık tedavi süresini tamamlayan 6 olgunun beşinde belirgin iyileşme, birinde ise kısmi iyileşme gözlenmiştir. Elde ettiğimiz sonuçlar, şiddetli atopik dermatit tedavisinde kısa süreli düşük doz Siklosporin tedavisinin güvenilir ve etkili olduğunu göstermektedir. Ancak, çift-kör, plasebo kontrollü ve uzun süreli çalışmalar sonuçlarımızın desteklenmesi için gereklidir.

Anahtar Kelimeler: Atopik dermatit, Siklosporin

T Klin Allerji-Astım 2000, 2:32-35

Summary

Recently, cyclosporin has been shown to be a highly effective and well tolerated short-term treatment in severe atopic dermatitis (AD). The aim of this study was to determine the efficacy, safety and tolerability of cyclosporin in severe atopic dermatitis. Cyclosporin-A (Cys-A) was initially administered at 3 mg/kg/day for 8 weeks and the dose was then adjusted according to clinical response. Disease activity was followed using SCORAD score. At the end of the treatment, subjects were followed up for 2 months. Thirteen subjects with AD were enrolled to the study. Seven patients were excluded from the study due to side effects (3 patients), no response to the treatment (1 patient) and protocol violations (3 patients). Out of the 6 patients who completed the 8 week treatment, marked improvement was noted in 5 subjects and partial response was observed in one patient. Our results indicate that short-term, low dose Cyc-A is an effective and safe in the treatment of severe cases of atopic dermatitis. However, a double blind, placebo-controlled, long term follow up study would be necessary to confirm these results.

Key Words: Atopic dermatitis, Cyclosporin

T Klin J Allergy-Asthma 2000, 2:32-35

Atopik Dermatit (AD), sıklıkla erken infantil dönemde ya da çocukluk çağında ortaya çıkan remisyon ve alevlenmelerle seyreden kronik bir hastalıktır. Tedavisi büyük güçlükler yaratan bu hastalığın şiddeti yaşla birlikte azalmakta ancak hastaların çoğunda varlığını ileri yaşlarda

sürdürmektedir (1). Atopik dermatitin etyopatogenezi henüz net olarak bilinmemekle birlikte, patogenezi immünolojik mekanizmaların önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir (1,2) Otoimmün hastalıkların tedavisinde ve organ transplantasyonunda greft reddini önlemek için yaygın olarak kullanılan Siklosporin-A, son yıllarda atopik dermatit tedavisinde gündeme gelen bir tedavi ajanıdır (3-9).

Çalışmamızda şiddetli atopik dermatitli olgularda Siklosporin-A tedavisinin etkinliğinin, güvenilirliğinin ve tolerabilitesinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Geliş Tarihi: 16.11.1999

Yazışma Adresi: Dr.Ayşe BOYVAT

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Dermatoloji AD
06100, Sımpazar, ANKARA

Materyel ve Metod

Çalışmamız Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalına 1997-1998 yılları arasında başvuran, konvansiyonel tedaviye dirençli ağır atopik dermatitli 13 olgu üzerinde gerçekleştirildi. AD tanısı Hanifin ve Rajka tanı kriterleri temel alınarak konuldu. Son bir ay içinde sistemik kortikosteroid, immünomodülatör, sitotoksik ajanlar ya da PUVA tedavisi alanlar, renal, kalp, hepatik ve serebral yetmezliği, hipertansiyonu ve enfeksiyonu olan olgular ve siklosporinin farmakokinetiğini etkilediği bilinen ilaçları kullananlar, gebe olanlar, süt emziren ya da hamile kalma olasılığı olan kadın hastalar çalışma kapsamı dışında tutuldular.

Klinik değerlendirme SCORAD indeksi (tutulan vücut yüzeyi yüzdesi değişikliği, deri lezyonlarının ağırlığı-hastalık şiddeti, kaşıntı ve uyku kaybı) kullanılarak çalışmanın başında ve çalışma süresince iki haftada bir aynı kişi tarafından $A(\text{yaygınlık})/5+7B(\text{şiddet})/2+C(\text{subjektif semptomlar, kaşıntı ve uyku kaybı})$ formülüyle değerlendirildi. Hastalar ayrıntılı bir fizik muayeneden geçirildikten sonra, sistemik bulgular yönünden incelendi. Tedavi başlangıcında ve sekiz haftalık tedavi sürecinde 15 gün aralarla yapılan her kontrolde hastaların tansiyonları ölçülerek, hematolojik ve biyokimyasal tetkikleri incelenerek, istenmeyen etkiler yönünden sorgulandı. Olgulara Siklosporin-A tedavisi; başlangıç dozu 3 mg/kg/gün olacak şekilde verildi ve doz hastalığın aktivitesine, şiddetine, ve güvenilirlik parametrelerine göre ayarlanarak maksimum 5 mg/kg/gün olacak şekilde 8 hafta süreyle verilmesi planlandı.

Belirgin klinik iyileşme gözlenen olgularda siklosporin dozunun 1mg/kg/güne düşürülerek kesilmesi ve tedavi kesildikten iki ay sonra relaps yönünden izlenmesi planlandı. Etkinlik kriterleri başlangıç deri değişikliklerinin alan ve şiddetinin azalması, uyku bozuklukları ve kaşıntının azalması ve topikal steroid uygulamasının azalmasına göre belirlendi. Güvenilirlik kriterleri kan basıncı, böbrek ve karaciğer fonksiyonları ve hematopoetik değerlere göre belirlendi.

Bulgular

Çalışma grubunu yaşları 14-39 (ortalama $20,85 \pm 6,36$) arasında değişen, 3 erkek, 10 kadın

Tablo 1. Tedavi öncesi ve sonrası SCORAD indeksleri

Olgu no	SCORAD		İNDEKSİ
	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	
1	55,2	3,5	Belirgin düzelme
2	64,2	11	Belirgin düzelme
3	62,4	2	Belirgin düzelme
4	32,2	3,5	Belirgin düzelme
5	20,7	6,9	Belirgin düzelme
6	92,3	51,5	Kısmi düzelme
7	55	50,2	Tedaviye yanıt yok
Ortalama	54,6± 8,8	18,3± 8,4	P<0.05

olmak üzere toplam 13 hasta oluşturdu. Olguların hastalık süreleri 1-16 yıl (ortalama $4,85 \pm 4,9$ yıl) arasında değişmekteydi. 1 olgu tedavinin ikinci ayında SGOT, SGPT ve bilirübin yüksekliği, 1 olgu başağrısı, bulantı, kusma, 1 olgu da bulantı, kusma ve parestezi şikayetleri nedeniyle çalışmayı tamamlamadı. Üç olgu ise kontrollere gelmediklerinden dolayı çalışma kapsamından çıkarıldı. Tedavi öncesi ve sonrası SCORAD indekslerine göre beş olgumuzda belirgin iyileşme, 1 olgumuzda ise kısmi iyileşme gözlemlendi ve takip sırasında herhangi bir yan etki ve relaps gözlenmedi. Bir olguda ise ikinci haftada lezyonlarda belirgin düzelme izlenerek tedaviye devam edildi. Ancak 2 hafta sonra relaps gelişerek doz arttırılmasına rağmen SCORAD indekslerinde iki aylık takip süresince düşme gözlenmedi. (Vizit 1: 58, vizit 2 :0, vizit 3 :41,7, vizit 4: 46, 7). SCORAD indeksi ortalaması tedavinin başlangıcında $54,6 \pm 8,8$, iki ay sonra ise $18,3 \pm 8,4$ olarak saptandı ve SCORAD indeksleri ortalamaları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Tablo 1).

Tartışma

Atopik dermatitin patogenezine ilişkin yeni görüşler, tedavide de farklı yaklaşımları beraberinde getirmiştir. Son zamanlardaki bulgular AD' de artmış T lenfosit aktivasyonunun, aşırı uyarılmış Langerhans hücrelerinin, hücresele immünite defektinin ve B lenfositlerden aşırı IgE üretiminin rol aldığına işaret etmektedir (1,2) Atopik dermatitte total T hücre sayısı azalmış, buna

karşılık CD4 / CD8 oranı artmıştır. T helper hücreleri interlökin-4 (IL-4), IL-5, IL-6 ve IL-10 salgırlar. IL-4 atopik dermatitin sık rastlanan bulgusu olan IgE yüksekliğinden, IL-5 ise eozinofili-den sorumlu tutulmaktadır (2).

Siklosporin-A'nın klasik sistemik etkisi T helper lenfosit proliferasyonunu ve lenfositlerde IL-2 reseptör oluşumunu baskılamaktır. Böylece supresör T-lenfosit oranı artacak ve immunosupresif etki ortaya çıkacaktır. Siklosporin-A ayrıca Langerhans hücrelerinin antigen sunma aktivitesini bloke eder ve mast hücrelerini stabilize eder. Hem tedavi sırasında, hem de in vitro olarak IL-5 konsantrasyonunu azalttığı da bildirilmiştir. Nötrofillerin fagositik aktivitesini ve kemotaksisi etkilemediği için selektif bir immünsüpresif olarak bilinmektedir. Myelotoksik olmaması, T lenfositleri selektif olarak etkilemesi, çok lipofilik olduğundan deriye kolayca difüzyon göstermesi, malignite ve infeksiyon risklerinin oldukça düşük olması gibi avantajları vardır (3).

Siklosporin-A ileri derece de lipofilik bir bileşik olduğu için, absorpsiyonu özellikle yağlı gıdalardan ve safra asitleri salgısından etkilenmektedir. Bunu ortadan kaldırmak için Siklosporin-A'nın Neoral isimli yeni bir mikroemülsiyon formülasyonu geliştirilmiştir. Bu formülasyon ile hastadan hastaya değişmeyen ve verilen dozla uyumlu absorpsiyon elde edilebilmektedir. Neoralin AD' li hastalarda kullanılmaya başlanmasıyla, tedaviye yanıt veren hasta sayısının arttığı, hastaların daha düşük dozlara yanıt verdiği, ilacın etkisinin daha kısa sürede ortaya çıktığı ve remisyona daha kısa sürede ulaşıldığı görülmüştür (4,9,10).

Son yıllarda özellikle bilinen tedavi yöntemlerine direnç gösteren atopik dermatitli olgularda siklosporinin oldukça etkin bir tedavi yöntemi olduğuna dair yayınlar giderek artmaktadır. AD'te ilk kez 1987'de Von Joost tarafından denenmiştir (11). Daha sonraki tek olgu ve geniş seri bildirimleri de siklosporinin, bu hastalıkta kullanımı konusundaki görüşlerin olumlu yönde gelişmesini sağlamıştır. Siklosporin-A'nın AD tedavisinde kullanımına yönelik henüz optimum doz ve süre kesin olarak belirlenmemiş olup bu konuda çalışmalar devam etmektedir. Çalışmalarda Siklosporin-A'nın başlangıç dozu genellikle 3-5 mg/kg/gün olup, devam dozu hastaların cevabına göre değişkenlik gös-

terir. Kullanım süreleri konusunda ise farklı yorumlar vardır (4-21). Çalışmamızda Siklosporin-A tedavisi 3mg/kg/gün olarak başlandı. İki aylık kısa süreli tedavi sonunda 5 olgumuzda belirgin klinik iyileşme, bir olgumuzda kısmi iyileşme, bir olgumuzda ise doz arttırılmasına rağmen tedaviye yanıt alınmadı.

Bugün en fazla tartışmaya yol açan konu ilacın kesilmesinden sonra hastalığın izleyeceği seyirdir. Bu konuda belirsizlik halen sürmekte, remisyonun ne kadar süreceği bilinmemektedir. Ancak siklosporin tedavisi ile hastalığın kendine özgü remisyonundan farklı, uzun süreli remisyon söz konusudur (4,8,20,21). Bunun açıklaması, uzun süreli Siklosporin-A verilmesinin timusta atrofi yaparak hastalığın sebeplerinden birisi olarak kabul edilen T lenfositlerde irreversible azalma yapması olabilir (20). Çalışmamızda tedavi kesildikten sonra iki ay süresince yaptığımız takiplerde relaps gözlenmedi.

Siklosporin'in istenmeyen etkileri hem çocuklarda hem de erişkinlerde diğer sistemik tedavilere kıyasla daha olumludur. Myelotoksik özellik göstermeyen Siklosporin-A'nın sistemik kullanımında en önemli yan etkileri böbrekler üzerinedir. Böbreklerde etkiler üre yüksekliği, kreatinin yüksekliği, ürik asit yüksekliği, glomerular filtrasyon oranının azalması şeklindedir. Hastaların %10-15'inde hipertansiyon olduğu bilinmektedir. Hipertansiyon uygun antihipertansif tedaviye ya da siklosporin-A dozunun azaltılmasına yanıt vermemekte ve siklosporin-A tedavisi kesilince geri dönmektedir. Serum kreatinini ve potasyum düzeylerinde artış dışında ilacın toleransına yönelik çalışmaların bazılarında karaciğer enzimlerinde bir miktar yükselme görüldüğü, ancak nadiren ilacın kesilmesinin gerekebileceği bildirilmiştir. (3,13). Bunların dışında baş ağrısı, tremor, parestezi, bulantı, kusma, hiperlipidemi, hiperbilirubinemi, gingival hiperplazisi, hipertrikoz, fronkül, herpes labialis enfeksiyonu gibi dozla ilişkili yan etkileri görülmüştür (5,8,10,12,17,20,21). Hastaların özenli seçimi ve tedavi sırasında dikkatle izlenmesi ilacın oluşturabileceği sorunların çoğunu önlemesi yönünden önemlidir.

Çalışmamızda yan etkiler olarak baş ağrısı, bulantı, kusma, parestezi ve bilirubin, SGOT, SGPT değerlerinde yükseklik gözlemlendi. Belirli aralıklarla

yapılan kontrollerde 3 olgumuzun şikayetlerinin devam etmesi nedeniyle tedavileri kesildi. Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlar literatür verileri ile uyum göstermektedir. Hasta sayımız çok fazla olmamakla birlikte konvansiyonel tedavilere yanıt vermeyen kronik olgularda kısa süreli, düşük doz Siklosporin-A tedavisi güvenilir, etkili bir tedavi ajanı olarak görülmektedir. Ancak daha kesin sonuçların alınması için geniş serili, çift-kör plasebo kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Rothe MJ, Grant-Kels JM. Atopic dermatitis: An update. *J Am Acad Dermatol* 1996; 35:1-13.
2. Bos JD, Kapsenberg ML, Sillevius Smitt JH. Pathogenesis of atopic eczema. *Lancet* 1994; 343:1338-41.
3. Gupta AK, Brown MD, Ellis CN, et al. Cyclosporin-A in dermatology. *J Am Acad Dermatol* 1989; 21:1245-56.
4. Atakan N, Erdem C. The efficacy, tolerability and safety of a new oral formulation of Sandimmun-Sandimmun Neoral in severe refractory atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1998; 11:240-6.
5. Sowden JM, Berth-Jones J, Ross JS, et al. Double-blind, controlled, crossover study of cyclosporine in adults with severe refractory atopic dermatitis. *Lancet* 1991; 338:137-40.
6. Berth-Jones J, Finlay AY, Zaki I, et al. Cyclosporine in severe childhood atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 1996; 34:1016-21.
7. Salek MS, Finlay AY, Luscombe DK, et al. Cyclosporine greatly improves the quality of life of adults with severe atopic dermatitis. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Br J Dermatol* 1993; 129:422-30.
8. Zonnevald IM, Rie MA, Beljaards RC, et al. The long-term safety and efficacy of cyclosporine in severe refractory atopic dermatitis: A comparison of two dosage regimens. *Br J Dermatol* 1996; 135:15-20.
9. Bourke JF, Berth-Jones J, Holder J, et al. A new microemulsion formulation of cyclosporin (Neoral) is effective in treatment of cyclosporin-resistant dermatoses. *Br J Dermatol* 1996; 134:777-9.
10. Zurbriggen B, Wüthrich B, Cachelin AB, et al. Comparison of two formulations of cyclosporin A in the treatment of severe atopic dermatitis. *Dermatology* 1999; 198:56-60.
11. Van Joost T, Stolz E, Muele F. Efficacy of low dose cyclosporin in severe atopic disease. *Arch Dermatol* 1987; 123:166-7.
12. Ross JS, Camp RDR. Cyclosporin-A in atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 1990; 122:41-5.
13. Camp RDR, Reitamo S, Friedmann PS et al. Cyclosporin-A in severe, therapy-resistant atopic dermatitis: report of an international workshop, April 1993. *Br J Dermatol* 1993; 129:217-20.
14. Yves De Prost. Management of severe atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1992; 176:117-9.
15. Ishii E, Yamamoto S, Sakai R. Production of interleukin-5 and the suppressive effect of cyclosporine-A in childhood severe atopic dermatitis. *J Pediatr* 1996; 128:152-5.
16. Otero FG. Cyclosporine in children with severe atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 1997; 1:1029-30.
17. Berth-Jones J, Graham-Brown RAC, Marks R, et al. Long-term efficacy and safety of cyclosporin in severe adult atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 1997; 136:76-81.
18. Zaki I, Emerson R, Allen BR. Treatment of severe atopic dermatitis in childhood with cyclosporin. *Br J Dermatol* 1996; 135:21-4.
19. Van Joost TH, Heule F, Korstanje M, et al. Cyclosporin in atopic dermatitis: A multicentre placebo-controlled study. *Br J Dermatol* 1994; 130:634-40.
20. Sepp N, Fritsch PO. Can cyclosporin-A induce permanent remission of atopic dermatitis? *Br J Dermatol* 1993; 128:213-6.
21. Munro CS, Levell NJ, Shuster S, et al. Maintenance treatment with cyclosporin in atopic eczema. *Br J Dermatol* 1994; 130:376-80.