

Psoriasis Hastalarında Siklosporin Kullanımının Etkinlik ve Güvenilirliği; Retrospektif Çalışma

Safety and Efficacy of Cyclosporine in Psoriasis; a Retrospective Study

Hilayda Karakök Güngör¹, Seçil Saral¹, Gamze Köseoplu¹, Cengizhan Erdem¹, Beyza Doğanay Erdoğan², Nihal Kundakçı¹

¹ Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı

² Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyoistatistik Anabilim Dalı

kiddetli seyir gösteren psoriasis vakalarında siklosporin, hızlı klinik yanıt elde edilmesi için kullanılan bir ajandır. Son senelerde, konvansiyonel tedavi ajanlarına ilişkin gözlemsel çalışmalar az sayıda bulunmaktadır. Bu nedenlerle, bu çalışmada, psoriasis tanısı ile 6 ay ve daha uzun süreli siklosporin kullanımının etkinliğinin ve güvenliğinin araştırılması planlanmıştır.

Gereç-Yöntem: Ocak 2005 ileubat 2013 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı'nda psoriasis tanısı ile izlenen, 6 ay ve daha uzun süreli siklosporin kullanan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Klinik etkinlikte PASI skorundaki ölçüt alınmıştır. Gelişen yan etkiler, siklosporin tedavisinin güvenliğinin değerlendirilmesi amacıyla kaydedilmiştir.

Bulgular: Plak veya eritrodermik psoriasis tanısı alan 20 hasta çalışmaya dâhil edilmiştir. Hastaların tedavi öncesi PASI değerleri ortalama 13,3 (±4,8 SD) iken, 4. hafta PASI değeri ortalama 4,9 (±2,5 SD), 8. hafta PASI değeri 2,8 (±1,9 SD) ve 12. hafta PASI değeri 1,3 (±1,5 SD) olarak hesaplanmıştır. Siklosporin sonrası PASI değerlerinde anlamlı düşüş elde edilmiştir. Tüm hastaların böbrek fonksiyonları ve tansiyon değerleri incelenmiştir. Hastaların hiçbirinde serum kreatinin değerlerinde %30'dan fazla yükselme görülmemiştir. 2 hastada antihipertansiflere yanıtı olmayan hipertansiyon gelişmiştir.

Sonuç: Bulgular ışığında, psoriasis hastalarında siklosporinin hızlı yanıt elde edilebilirliği açısından etkin bir ajan olduğu söylenebilir. Çalışmaya dahil edilen hasta grubunda ciddi yan etki gelişimi gözlenmemiştir. Olumsuz sonuçlar, hastaların yan etki gelişimi açısından yakın takip altında tutulmalıdır.

Anahtar Sözcükler: Psoriasis, Siklosporin, PASI

Background: Cyclosporine is used in recalcitrant patients with psoriasis to obtain rapid healing. In recent years, only few studies have been published about conventional therapeutic agents such as cyclosporine. Herein, we aim to investigate efficacy and safety of cyclosporine therapy for a duration of 6 months or more, retrospectively.

Materials and Methods: Psoriasis vulgaris or erythrodermic psoriasis patients routinely examined and used cyclosporine for 6 months or more between January 2005 and February 2013 at Ankara University Faculty of Medicine, Department of Dermatology and Venereology and were included in this study. PASI score was used to measure clinical efficacy and adverse effects were used to measure safety of cyclosporine.

Results: Twenty patients with either plaque or erythrodermic psoriasis were included in the study. The mean pre-treatment PASI scores of patients were 13.3 (± 4.8 SD), while 4. weeks PASI scores were 4.9 (± 2.5 SD), 8 weeks PASI scores were 2.8 (± 1.9 SD) and 12 weeks PASI scores were 1.3 (± 1.5 SD). Significant decrease in PASI score was observed after initiation of cyclosporine therapy. All patients were examined by blood creatinine levels and blood pressure values. None of the patients had elevated creatinine levels more than 30% of normal values. Two patients developed moderate hypertension which was responsive to antihypertensive treatment.

Conclusion: Cyclosporine is an effective therapeutic agent which provides rapid healing in patients with psoriasis vulgaris and erythrodermic psoriasis with acceptable relapse rate. No serious adverse effects were observed in patients included in this study, however patients on cyclosporine therapy should be monitored closely in terms of side effects.

Key Words: Psoriasis, Cyclosporine, PASI

Geliş tarihi: 30.04.2015 ; Kabul tarihi: 26.02.2016

İletişim

Uz. Dr. Seçil Saral

Tel: 0 312 508 28 36

E-posta: secilsaral@gmail.com

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı

Psoriasis; prevalans % 1-2 arasında değişen, immün aracılı kronik inflamatuvar bir hastalıktır (1). Etiyolojisiyle ilgili olarak yapılan çalışmalar psoriasisde genel olarak hafif ve orta şiddetli hastalar olan hastalarda topikal ve fototerapi yöntemleri, bunlara uygun olmayan veya cevap vermeyen

hastalarda ise sistemik tedavilerin kullanılması önerilmektedir. Orta ve şiddetli psoriasis hastalarının tedavisinde kullanılan konvansiyonel tedavi ajanları metotreksat, asitretin ve siklosporindir. Siklosporinin psoriasisde kullanımı, 1997 yılında onaylanmış ve nefrotoksikite, hipertansiyon ve immün-

supressif yan etkiler baüta olmak üzere siklosporine ait yan etkiler bu ajanın uzun süreli idame tedavisinde kullanılmaması nedeniyle kısıtlıdır. Bu nedenle kısa süreli indüksiyon tedavisinde diğer konvansiyonel tedaviler arasında tercih edilmektedir. Son yıllarda konvansiyonel tedavi ajanları ile ilgili klinik gözlemlere ait çalışmaların az olması nedeniyle bu çalışmada, 6 aydan uzun süre siklosporin ile tedavi ettiğimiz üddetli psoriasis hastalarının tedavi yanıtı ve yan etkilerini retrospektif olarak analiz etmeyi hedefledik.

GEREÇ VE YÖNTEM

2005 ve 2013 tarihleri arasında psoriasis tanısı ile kliniğimizde izlenen, 6 ay ve daha uzun süre ile siklosporin kullanan hastaların verileri retrospektif olarak incelendi. Bu hastaların beden kitle indeksleri, tedavi öncesi ve sonrasında tansiyon arteryel değerleri, kreatinin düzeylerindeki değişimler, baülangıç PASI'leri, 4 ve 12. Haftadaki PASI yanıtı ve nüks durumları dosya bilgilerinden elde edildi. Veriler SPSS 15.0 programı kullanılarak değerlendirildi.

BULGULAR

Çalışmamızda; 2005 ve 2013 tarihleri arasında psoriasis tanısı ile 6 ay ve daha uzun süre ile siklosporin kullanan, dosyalarında PASI değerleri ve ayrıntılı muayene notları bulunan ve takiplere düzenli olarak katılmı olan 20 hasta alındı.

Çalışmaya alınan hastaların 2'si kadın, 18'i ise erkekti, yaşları (min: 22, max: 69), ortalama 38,75 ($\pm 13,860$ SD, ortanca 37), hastaların süreleri ise (min: 18, max: 960 ay) ortalama 221,60 ($\pm 210,488$ SD, ortanca 216) idi.

Siklosporin başlama kararı verildiğinde hastaların beden kitle indeksi (BKÜ) (min: 19, max: 40,25), ortalama 27,4235 ($\pm 5,22273$ SD, ortanca 25,710) idi. PASI skoru ise; (min: 7,6, max: 27,9) ortalama 13,315 ($\pm 4,8787$ SD, ortanca 11,75) idi.

Hastaların 7'sine 3 mg/kg dozu ile 8'ine 4 mg/kg dozu ile ve 5'ine 5 mg/kg dozu ile siklosporin başlandı. Hastaların toplam tedavi süresi (min: 24, max: 44), ortalama 29,9 ($\pm 6,76601$ SD, ortanca 26,5) haftaydı. Hastaların toplam siklosporin dozunu, kullanma süresine bölerek elde ettiğimiz ortalama günlük siklosporin dozu ise, ortalama (min: 1,64, max: 3,66), 2,55 ($\pm 0,53618$ SD, ortanca 2,4349) idi.

Tedavi öncesi tüm hastalarda tansiyon değerleri normal aralıktaydı. Siklosporin kullanıma başlanarak 2 hastada hipertansiyon gelişti. Hastaların tedavi öncesi kreatinin değerleri ortalama (min: 0,55, max: 1,16), 0,82 ($\pm 0,166$ SD, ortanca 0,785) iken, tedavi altında ortalama (min: 0,68, max: 1,19), 0,85 ($\pm 0,129$ SD, ortanca 0,83) idi. Hastaların hiçbirinde siklosporinin kesilmesini gerektirecek renal fonksiyon bozukluğu veya diğer yan etkilerin gelişmediği görüldü.

Yan etki gelişimi ile hastaların beden kitle indeksini karşılaştırdığımızda (Fisher's exact test kullanılarak), beden

kitle indeksi 30 ve üzerinde olanlarda yan etki gelişimi anlamlı olarak sonuçlanmadı ($p=0,405$).

Hastaların PASI değerlerinde tedavi haftaları na göre değişim tablo-2'de belirtilmiştir. 4. hafta PASI yanıtı %64 ve 12. hafta PASI yanıtı %90 olarak hesaplandı. PASI değerlerindeki değişim, Wilcoxon işaretli sıralar testi ile karşılaştırılmı ve anlamlı değişim saptandı ($p<0,05$).

Hastaların toplam izlem süresi (min: 6, max: 72), ortalama 32,4 ($\pm 15,408$ SD, ortanca: 28,5) aydır. Hastaların ikisinde siklosporin dozu azaltılarak relaps gelişti ve her iki hastada da siklosporin dozunda hafif artış yapılarak yanıt alındı. Hastaların biri haricinde tamamında siklosporin tedavisi sonlandırıldı. İki hastada tedaviye yanıtı kısıtlı nedeni ile tedavi sonlandırıldı. Üç hastada tedavi takviminin tamamlanması nedeniyle tedavi kesildi. İzlemde hastaların 14'ünde nüks gelişti. Bu hastalarda nüks zamanı (min: 1, max: 33), ortalama 9,07 ($\pm 9,595$ SD, ortanca: 7) aydır.

TARTIKMA

Siklosporin özellikle plak tipi psoriasis tedavisinde, etkinliği çalışmaları ile gösterilmiş bir ajandır. Diğer psoriasis tiplerinde de etkin olduğu gösterilmiştir. Etkinliğinin, T hücre inhibisyonu ve IL2 düzeylerinde azalma sağlayarak ortaya çıkardığı düşünülmektedir. Kalsinörin inhibisyonu ile diğer sitokinlerde de değişim sağlanır (2). Çalışmalarında interselüler adezyon molekülleri azaltarak inflamatuvar hücrele-

7DEOR+DVWDODUÖQVLNORVSRULQIQFHVLDGÖNODUÖVLVWHPLNWHGDYLOHU

	PUVA	dbUVB	MTX	siklosporin	retinoid	infliksimab	efalizumab
Tedavi alan	4	3	15	1	13	2	3
Tedavi almayan	16	17	2	19	7	18	17

7DEOR+DVWDODUÖQ3\$6,GH÷HUOHULQLQWHGDYLDKIWDODUÖQDJUHGHL÷L÷LPL

	Başlangıç PASI	4. hafta PASI	8. hafta PASI	12. hafta PASI
Ortalama	13.315 (± 4.8787)	4.905 (± 2.5451)	2.845 (± 1.9691)	1.390 (± 1.5963)
Ortanca	11.750 (min: 7.6, max: 27.9)	4.650 (min: 0, max: 10.8)	2.950 (min: 0, max: 6.8)	1.100 (min: 0, max: 6.6)

rin deriye göçünü engellediği de gösterilmiştir (3). Ayrıca, Th17 gen yolağına ilişkin çalışmalar azaltarak, indüklenbilir nitrik oksit sentetaz, IL-23p, IL-17 ve IL-22 TNF alfa düzeylerinde de düşük dendritik hücreler üzerine de etki eder (4). Çalışmamızda plak tip psoriasisli 19 ve eritrodermik psoriasisli bir hastaya siklosporinin verildiği ve bu tedavinin plak tip psoriasis hastalarından 17'sinde ve eritrodermik psoriasisli bir hastada etkili olduğu görüldü.

Siklosporin tedavisi genelde 2,5-5 mg/kg/gün olarak başlanır. 3 ile 6 ay sürelerde aralıklı tedavi etkin klinik yanıtın gözlenmesinde genellikle yeterli olur. Bazı vakalarda ise daha uzun tedavi süreleri gerekmektedir (5). Hastalık kontrolü veya idame tedavi için haftanın birkaç günü ilaç verilerek pulse tedavi de kullanılabılır. Siklosporinin diğer tedavi ajanları ile (topikal veya sistemik) kombine kullanımı da etkin olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Uzun süreli kullanımı öneren çalışmalar da bulunmaktadır (6). Ancak klinik lavuzlarda siklosporinin 2 seneden uzun sürelerde psoriasis için kesintisiz kullanımı önerilmemektedir. Çalışmaya 6 ay ve daha uzun süre ile siklosporin alan hastalar dahil ettik. Çalışmamızda hastaların başlangıç sik-

losporin dozu (min: 3, max: 5), ortalama 3,9 ($\pm 0,788$ SD, ortanca: 4) aydır. Hastalara ortalama 29,9 hafta siklosporin verilmiştir ve etkinliğin elde edilmesinden sonra dozu azaltarak kesilmiştir.

Çalışmalarda 3 mg/kg/gün dozu ile 8 haftalık tedavide hastaların %36'sının, 5 mg/kg/gün dozu ile ise 8 haftalık tedavide hastaların %65'inin lezyonlarından arındırıldığı gösterilmiştir (5). Çalışmamızda ortalama başlangıç siklosporin dozu 3,9 iken, 8. haftada hastaların %25'inde, 12. haftada ise hastaların %40'ında tam düzelme elde edildiği gözlemlendi.

Siklosporin tedavisinin kesilmesinin ardından relaps beklenen bir olgudur. Ho ve arkadaşları, siklosporin tedavisinin hızlı kesilmesi ile relapsın, tedavinin kesilmesinin 4. ay gibi erken dönemde ortaya çıktığını göstermişlerdir (7). Ho ve arkadaşları aynı zamanda, siklosporinin kesilmesinin ardından relapsın süresi ile hastalığın şiddeti ve dirençli seyrini de ilişkilendirmişlerdir. Çalışmamızda dahil edilen hastalar şiddetli psoriasis hastaları idi ve ortalama PASI değerleri tedavi başlangıcında 13,315 olarak hesaplanmıştır. Bizim hastalarımızda relapsın ortalama 9. ayda ortaya çıktığını

gözlemledik. Bunun siklosporin dozunun etkinliği elde ettikten sonra kademesi olarak azaltmamız ve düşük dozda uzun süreli tedavi uygulamamızla başarılı olduk.

Siklosporin kullanan hastalar, hipertansiyon, nefrotoksisite ve diğer yan etkiler açısından yakından takip altında tutulmalıdır (8). Renal fonksiyonda %30'ın fazla bozulma ilaç dozunun azaltılması, doz azaltılmasıyla fonksiyonlarda düzelme olmadıkça da ilaç bırakılması gerekmektedir. Bizim hastalarımızdan hiçbirinde ilaç kesilmesine yol açacak renal toksisite gelişmediği gözlemlendi. Hipertansiyon gelişmesi halinde ise, ilaç dozunda %25-50 düşümü ile antihipertansif tedavi eklenmesi önerilmektedir. Üçü hastada hipertansiyon geliştiği, bu hastalarda %25 doz düşümü ile antihipertansif tedavi eklendiğinde, tedaviyi sürdürebildiği gözlemlendi.

Çalışmada siklosporinin, yan etkilerin yakından gözlem altında tutulması halinde, hastalarda hızlı yanıt elde edilen etkin bir tedavi ajan olduğunu, şiddetli olgularda etkinliğin elde edilmesinin ardından dozun azaltılarak 6 ay ve daha uzun sürelerde ilaç kesilmesi ile relapsın daha geç dönemde ortaya çıktığını gözlemledik.

KAYNAKLAR

1. Nestle FO, Kaplan DH, Barker J: Psoriasis. *N Engl J Med* 2009, 361:496-509.
2. Gottlieb AB, Grossman RM, Khandke L, et al: Studies of the effect of cyclosporine in psoriasis in vivo: combined effects on activated T lymphocytes and epidermal regenerative maturation. *J Invest Dermatol* 1992, 98:302-309.
3. Horrocks C, Duncan JJ, Oliver AM, et al: Adhesion molecule expression in psoriatic skin lesions and the influence of cyclosporin A. *Clin Exp Immunol* 1991, 84:157-162.
4. Haider AS, Lowes MA, Suarez-Farinas M, et al: Identification of cellular pathways of "type 1," Th17 T cells, and TNF- and inducible nitric oxide synthase-producing dendritic cells in autoimmune inflammation through pharmacogenomic study of cyclosporine A in psoriasis. *J Immunol* 2008, 180:1913-1920.
5. Ellis CN, Fradin MS, Messana JM, et al: Cyclosporine for plaque-type psoriasis. Results of a multidose, double-blind trial. *N Engl J Med* 1991, 324:277-284.
6. Mrowietz U, Farber L, Henneicke-von Zepelin HH, et al: Long-term maintenance therapy with cyclosporine and posttreatment survey in severe psoriasis: results of a multicenter study. German Multicenter Study. *J Am Acad Dermatol* 1995, 33:470-475.
7. Ho VC, Griffiths CE, Albrecht G, et al: Intermittent short courses of cyclosporin (Neoral(R)) for psoriasis unresponsive to topical therapy: a 1-year multicentre, randomized study. The PISCES Study Group. *Br J Dermatol* 1999, 141:283-291.
8. Chapman JR, Nankivell BJ: Nephrotoxicity of cyclosporin A: short-term gain, long-term pain? *Nephrol Dial Transplant* 2006, 21:2060-2063.

