

## Psoriasis'li Hastalarda Kalsipotriol ve Metilprednizolon Aseponat Topikal Tedavilerinin Klinik Değerlendirilmesi

Dr. Göknur TARIM, Dr. Tayyar CANTÜRK, Dr. Nilgün ŞENTÜRK,  
Dr. Ahmet Y. TURANLI

*Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, SAMSUN*

- ✓ İnflamatuar ve proliferatif deri hastalıklarının tedavisinde kortikosteroidlerin başarısı bu alanda yeni kortikosteroidlerin geliştirilmesine yol açmıştır. Fakat bu ilaçların özellikle uzun süreli kullanımı istenmeyen etkilere yol açabilir. Metilprednizolon aseponat (MPA) yeni geliştirilmiş bir kortikosteroiddir. Kalsipotriol ise hafif ve orta şiddetteki kronik plak psoriasislilerde etkinliği kanıtlanmış yeni vitamin D analogudur. Bu çalışmada vücutlarının en az %5'ini kapsayan, stabil plak tip psoriasis olan toplam 30 kişiden oluşan iki ayrı hasta grubunda, topikal kalsipotriol ile MPA tedavilerinin klinik değerlendirilmesi yapıldı. Kremler tüm lezyonlara sabah akşam şeklinde 8 hafta süreyle uygulanırken, skalp, yüz ve anogenital bölgedeki lezyonlar çalışmaya dahil edilmedi. Hastaların doktor kontrolü dışında başka bir topikal tedavi uygulamalarına izin verilmedi. Hastalık şiddeti tedavi öncesi ve sonrası psoriasis alan şiddet indeksi (PASI) skoru ile değerlendirildi. Sonuç olarak kalsipotriol'un metilprednizolon aseponat kadar plak tip psoriasisde etkili ve iyi tolere edilebilen bir ilaç olduğu kanısına varıldı.
- Anahtar kelimeler:** Kalsipotriol, metilprednizolon aseponat

- ✓ **The Clinical Assessment of Calcipotriol and methylprednisolone Ointments in The Treatment of Psoriasis Vulgaris**
- The success of corticosteroids in the therapy of inflammatory and proliferative disorders of the skin has led to vigorous development of new corticosteroids. The development of more potent corticosteroids has extended their usefulness in a wide variety of skin diseases, but especially with long term use, has led to unwanted effects. Methyl Prednisolone Aceponate (MPA) is a new corticosteroid diester developed for the topical treatment of steroid-responsive skin diseases. Calcipotriol is a new vitamin D analogue, which has proved a very effective topical treatment for mild to moderate chronic plaque psoriasis. Thirty patients with stable plaque psoriasis involving at least 5% of their body surface area were recruited. This trial compared calcipotriol with MPA ointment. The ointments were applied to all the lesions twice daily over a period of 8 weeks, apart from those on the scalp, face and anogenital region. No other treatment was permitted. The severity of the disease was evaluated in the pre-and post-treatment cases according to PASI scores. Calcipotriol ointment was as effective as Methylprednisolone aceponate ointment as measured by the PASI in patients with stable plaque psoriasis. Both treatments were well tolerated.
- Key words:** Calcipotriol, methylprednisolone aceponat

## GİRİŞ

D vitaminleri 1930'larda psoriasis tedavisinde sistemik olarak kullanılmıştır. Ancak toksik etkileri nedeniyle D vitaminine fazla ilgi gösterilmemiştir<sup>(1)</sup>. 1985 yılında Japonya'da senil osteoporoz nedeniyle 1- $\alpha$ -hidroksivitamin D3 tedavisi alan bir hastada psoriatik lezyonların hiç beklenmedik bir şekilde düzelmesi üzerine aktif vitamin D3 ve analoglarının psoriasis tedavisinde faydalı olabileceği düşünülmüştür<sup>(2)</sup>.

Psoriasisde vitamin D3 analoglarının kullanımını ile ilgili birçok çalışma yapılmıştır. Vitamin D3'ün topikal ve oral kullanımı psoriasis tedavisinde önemli bir gelişmedir. Psoriasisde lezyonlu deri epidermal proliferasyon, anormal keratinizasyon ve enflamasyonla karakterizedir. Vitamin D3 analoglarının bu işlemleri engellediği gösterilmiştir<sup>(1,2)</sup>.

Topikal kortikosteroidler psoriasis tedavisinde en yaygın kullanılan tedavi ajanlarından. Antienflamatuar, antiallerjik ve immunosüpresif etkileri nedeniyle sıklıkla kullanılan ilaçlardır. Fakat uzun kullanımlarda hipotalamus-hipofiz-adrenal eksenin baskılanması, deride atrofi, telenjektazi ve stria gibi esas olarak lokal uygulamaya bağlı yan etkilere sahip olması nedeniyle psoriasis tedavisinde minimal yan etkiler gösteren yeni rejimler arayışına gidilmiştir.

Bu çalışma ile psoriasis vulgaris'li olgularda kalsipotriol ve metilprednizolon aseponat topikal tedavilerinin klinik değerlendirilmesi yapılarak, birbirlerine üstünlük gösterip göstermediği araştırılmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma için vücutlarının en az %5'ini kapsayan lezyonlara sahip plak tip psoriasisli 30 kişiden oluşan iki grup randomize olarak seçildi. Hastalar yaş, cins, psoriasis tipi, psoriasis lezyonlarının lokalizasyon yüzdesi, hastalık süresi, daha önce aldığı tedaviler

yönünden değerlendirildi. Hastaların tedavi öncesi ve sonrası tam kan sayımı, kan biyokimyası ve idrar tetkikleri yapıldı.

Birinci gruptaki hastalara sabah ve akşam olmak üzere günde iki kez kalsipotriol, ikinci gruptaki hastalara da aynı şekilde MPA 8 hafta süre ile uygulandı. Yalnız skalp, yüz ve genital bölge lezyonları çalışmaya dahil edilmedi. Çalışmaya kabul edilen hastalar, tedavi sırasında doktoruna danışmadan başka herhangi bir ilaç tedavisi almamaları konusunda uyarıldı.

Hasta değerlendirimi PASI skorlaması ile yapıldı ve tedavi öncesi değerleri tedavi sonundaki değerlerle karşılaştırıldı. İkinci haftadan itibaren her klinik kontrolde serum kalsiyum ve fosfor düzeylerine bakıldı.

## BULGULAR

Araştırmamız için oluşturulan 15'er kişilik iki ayrı grup, vücutlarının en az %5'ini kapsayan lezyonlara sahip plak tip psoriasisli olgulardan randomize olarak seçilmişti. Ortalama yaş 39.4 $\pm$ 2.0 yıl, bu hastalardaki psoriasis süresi (3 ay - 40 yıl) ortalama 26.0 $\pm$ 1.9 ay idi. Hastaların 3'ü daha önce herhangi bir tedavi almamışken, diğerleri daha önce topikal steroid kullanmıştı. Ayrıca sistemik olarak daha önce 5 hasta metotreksat (Mtx), 4 hasta asitretin, 2 hasta siklosporin-A ve 5 hasta PUVA ile tedavi görmüştü (Tablo I).

Birinci grupta tedavi öncesi PASI<sub>1</sub> ve tedavi sonrası PASI<sub>2</sub> değerlerinde (PASI<sub>1</sub> 4.41 $\pm$ 0.55, PASI<sub>2</sub> 0.70 $\pm$ 0.20) istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş saptandı (P=0.0015). Kalsiyum ve fosfor değerlendirilmesinde tedavi öncesi ve sonrası (Ca<sub>1</sub> 9.54 $\pm$ 0.1 Ca<sub>2</sub> 9.31 $\pm$ 0.25, P<sub>1</sub> 3.90 $\pm$ 0.14 P<sub>2</sub> 3.72 $\pm$ 0.15) istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik saptanmadı (P=0.35, P=0.5). Günde iki kez MPA uygulanan ikinci grupta PASI<sub>1</sub> değerleri 4.62 $\pm$ 0.36 ve PASI<sub>2</sub> değerleri de 0.69 $\pm$ 0.34

Tablo I. Tedaviye Alınan Hastaların Özellikleri.

No.	Yaş (yıl)	Cins	Lokalizasyon yüzdesi	Hastalık süresi	Önceki tedaviler
1	37	K	10	15 yıl	Topikal steroidler
2	36	E	10	10 yıl	MTX ve topikal steroid
3	35	K	5	4 yıl	Topikal steroidler
4	36	E	5	17 yıl	Siklosporin-A, topikal steroidler
5	66	K	5	6 yıl	Topikal steroidler
6	14	K	5	5 yıl	Topikal steroidler
7	45	E	5	40 yıl	Topikal steroid ve PUVA
8	24	E	5	4 ay	Topikal steroidler
9	60	K	10	1 yıl	Topikal steroidler
10	60	K	5	5 yıl	Siklosporin-A, topikal steroidler
11	58	E	58	12 yıl	MTX, Asitretin, topikal steroid
12	17	K	20	4 ay	Yok
13	31	K	5	15 yıl	Topikal steroidler
14	40	E	5	18 yıl	PUVA ve topikal steroidler
15	29	E	5	4 yıl	Topikal steroidler
16	71	E	5	30 yıl	PUVA ve topikal steroidler
17	38	E	10	20 yıl	Asitretin ve topikal steroidler
18	39	E	10	16 yıl	PUVA ve topikal steroidler
19	50	E	10	20 yıl	Topikal steroidler
20	51	E	10	3 ay	Yok
21	36	E	10	6 yıl	MTX ve topikal steroidler
22	33	K	10	1 yıl	Asitretin
23	46	K	10	6 yıl	PUVA, topikal steroidler
24	12	E	10	3 ay	Topikal steroidler
25	24	E	5	1 yıl	Yok
26	20	E	20	1 yıl	MTX
27	54	E	10	10 yıl	Topikal steroidler
28	38	K	10	5 yıl	Topikal steroidler
29	22	K	10	1 yıl	Asitretin, topikal steroidler
30	66	E		40	MTX

olup aralarında  $P=0.0012$  düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç bulundu. Tedavi öncesi ve sonrası kalsiyum ve fosfor değerlendirilmesinde ise  $Ca_1$   $9.38\pm 0.40$   $Ca_2$   $9.9.28\pm 0.12$ ,  $P_1$   $3.88\pm 0.17$   $P_2$   $351\pm 0.10$ ) istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik saptanmadı ( $P=0.25$ ,  $P=0.5$ ) (Tablo II).

Her iki tedavi grubunda da ilaçların gövde ve üst ekstremitelerde, alt ekstremitelerden daha etkin olduğu gözlemlendi. Kalsipotriolün gövdedeki etkinliği üst ekstremitelere göre daha fazla olmakla birlikte fark önemsiz kabul edilebilir düzeyde bulundu. Lokalizasyonlara göre yapılan değerlendirmede de dikkati çeken özellik: her üç lokalizasyonda kalsipotriolün özellikle ilk 2 haftada hızlı bir iyileşme sağladığı, sonraki haftalarda iyileşmenin yavaşlayarak devam ettiği şeklinde idi. Yan etki açısından yapılan değerlendirmede her iki grupta da tedaviyi kesmeyi gerektirecek herhangi bir bulguya rastlanmazken, sadece kalsipotriol uygulanan birkaç hastada perilezyonel hafif eritem ve yakalık tarzında skuamasyon tespit edildi. MPA uygulanan grupta ise herhangi bir bulguya rastlanmamıştır.

### TARTIŞMA

Psoriasisın ideal tedavisi küratif, güvenilir ve de maliyeti ucuz olmalıdır. Fakat günümüzdeki mevcut tedavilerin hiçbiri ile tam kür sağlanamamaktadır. Bu yüzden de tedavilerin asıl amacı uzun süreli remisyon sağlayabilmektir.

Geçen son yüzyılda psoriasis tedavisinde birçok modaliteler geliştirilmiştir. Genetik araştırmalar ve immünolojide gerçekleşen yeniliklerle, farklı tedavi yöntemleri üretilmeye devam edilmektedir.

MPA kortikosteroidlere yanıt veren dermatozların lokal tedavisi için özel olarak geliştirilmiş yeni ve güçlü bir kortikosteroid preparattır. MPA'a lokal tolerans ve pre-

paratın sistemik yan etkileri sağlıklı gönüllüler ve hastalarda yoğun bir şekilde araştırılmıştır.

Osteoporozu ve beraberinde psoriasis olan senil bir hastada  $1-\alpha$ -hidroksi vitamin D3 kullanımı sonrası psoriasis lezyonlarının düzeldiğinin gözlenmesi, vitamin D3'ün bir çok yeni derivelerinin geliştirilmesine yol açmıştır<sup>(2)</sup>. Şimdilerde ise plak tip psoriasis olgularında ilk akla gelen etkili ve güvenilir bir ajan olmuştur.

Kalsipotriol ile kortikosteroid kullanımına bağlı gelişen yan etkilerin hiç birisi görülmemektedir<sup>(4,5)</sup>. Sadece kalsipotriolün allerjik kontak dermatit oluşturmaya bağlı olarak lezyonel ve perilezyonel alanda önemsenmeyecek düzeyde irritasyon oluşabilmektedir. Bu, çoğu hastada tedaviyi kesmeyi gerektirmez<sup>(6)</sup>.

Bu çalışmada kalsipotriolün tek başına uygulamasının etkinliğinin değerlendirilmesi yanında, topikal kortikosteroid tedavisine üstünlük gösterip göstermediği araştırılmıştır. Günde iki kez tek başına kalsipotriol uygulanan grup I'deki 15 hastada tedaviye yanıt ilk iki haftada belirginleşmişti. Bazı hastalarda perilezyonel ve lezyonel alanda hafif eritem ve yakalık tarzı skuamasyon gelişimi görüldü. Fakat bu bulgular hastaların hiçbirinin dikkatini çekmemiş ve tedaviyi kesmeyi gerektirmemiştir.

Vurgulanması gereken diğer bir nokta ise topikal kalsipotriol maliyeti konusundadır. Yan etkileri önemsenmeyecek kadar az olan bu tedavi yönteminin diğer tedavilere göre biraz daha yüksek bir maliyete sahip olduğu bilinmektedir.

Farber, psoriasis patogenezinde psikonöroimmunolojinin rolünü, yani stresin psoriasis hastaları üzerindeki olumsuz etkisini vurgulamıştır. Bu nedenle psoriasis hastalarının psikolojik stabilitesinin sağlanmasının önemli olduğu belirtilmiştir<sup>(3)</sup>.

Tablo II. Hastaların Tedavi Öncesi ve Sonrası Laboratuvar Özellikleri.

No.	Cinsiyeti	Tedavi tipi	Tutulmuş yüzdesi	PAS <sub>1</sub>	PAS <sub>2</sub>	Ca <sub>1</sub>	Ca <sub>2</sub>	P <sub>1</sub>	P <sub>2</sub>
1	K	1	10	2.7	0.9	9.5	9.2	4.8	4.3
2	E	4	10	4.5	1.8	9.8	9.3	4.1	3.9
3	K	3	5	4.5	0.4	8.7	8.9	3.5	3
4	E	3	5	3.2	0.6	9.6	9.3	4.4	4.1
5	K	2	5	2.4	0	9.8	9.1	4.1	3.9
6	K	4	5	2.8	0.2	9.3	8.8	5.2	3.9
7	E	2	5	6.4	0.4	10	9.8	3.4	3.5
8	E	3	5	2.4	0.6	10.3	10	4.5	4.4
9	K	3	15	4.1	0.2	9.4	12	3.3	3.5
10	K	4	5	4.2	0	9.8	9.6	4	4.4
11	E	4	20	7.5	4.5	9.4	10.4	3.8	3.4
12	K	1	20	2.7	0.3	9.3	8.7	3.8	3.4
13	K	4	5	3.6	0.6	8.9	8.9	3.2	3.5
14	E	2	5	2.7	0.6	8.9	8.4	3.8	3.5
15	E	1	5	1.8	0	9.2	9	2.9	3
16	E	2	5	2.8	0.2	9.2	9	3.9	3.8
17	E	4	10	6	4.3	9.2	9	4.2	4.5
18	E	4	10	4.8	0	8.4	8.8	3.6	3.8
19	E	4	10	8.5	0.6	10	11	3	3.5
20	E	3	10	4.5	0.9	8.6	8.5	3.6	3.4
21	E	3	10	3	0.4	8.7	8.9	3.5	3.2
22	K	4	10	3.1	0	9.7	9.3	4.3	4
23	K	3	10	3.6	2	9.9	10.8	4	3.9
24	E	4	10	6.3	0	9.7	9	4.9	4.5
25	E	4	5	3.6	0	9.7	9	3.7	4
26	E	4	20	7.5	4.2	9.5	9.4	2.7	3
27	E	1	10	2.7	0	9.1	9	4.1	4.3
28	K	2	5	3.6	0.6	9.2	8.8	4.2	4
29	K	4	10	3.6	1.4	8.9	8.6	3.6	2.9
30	E	1	10	6.3	2	8.9	9.1	3.6	3

Kalsipotriol tedavisinin çabuk cevap sağlaması, hastayı polikliniğe bağlamaması, kullanım kolaylığı ile hastanın yaşam dengesini bozmaması, hastalığının hastayı psikolojik strese sürüklemesine engel olması açısından da avantajlı olduğu kabul edilmektedir.

Yapılan bir çalışmada, kalsipotriolün klas II kortikosteroidlere göre kısa süreli tedavilerde daha az etkili olduğu, fakat uzun süreli kullanımlarda kortikosteroidlerden beklenen yan etkilerin kalsipotriolde görülmediği belirtilmiştir. Kalsipotriol deri kalınlığını artırırken, kortikosteroidlerde kutanöz atrofi gelişmektedir<sup>(7-9)</sup>. MPA kullanan hasta grubunda ise kortikosteroid kullanımına bağlı gelişen herhangi bir yan etkiye rastlanmamıştır.

Bugün pek çok yayında hafif ve orta şiddetteki plak tip psoriasis tedavisinde kalsipotriol ilk seçeneklerden birisi olarak kabul edilmektedir<sup>(1)</sup>. Ayrıca şiddetli ve diğer tip psoriasislerde kombinasyon tedavilerinde alternatif ajan olarak kullanılabilir. Kalsipotriolün psoriasisde uzun süreli kullanımı ve nüks gelişimi hakkında yeterli araştırmalar mevcut değildir<sup>(8)</sup>. Fakat bu ilaca bağlı önemli sistemik veya topikal yan etki görülmemesi bu ilacın uzun süreli tedavi programlarında cazip kılmaktadır.

Geliş tarihi : 07.12.1999

Yayına kabul tarihi : 22.08.2000

Yazışma adresi:

Dr. Göknur TARIM

Mimarsinan Mah. Atatürk Bulv. Yeşilyurt Ap. 139/11

Atakum, SAMSUN

## KAYNAKLAR

1. Bourke JF, Qbal SJ, Hutchinson PE. Vitamin D analogues in psoriasis. *Br J Dermatol* 1996; 135: 347-354.
2. Effendy I, Kwangsukstith C, Chiappe M, et al. Effects of calcipotriol on stratum corneum barrier function, hydration and cell renewal in humans. *Br J Dermatol* 1998; 135: 545-549.
3. Farber EM. History of the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1992; 27: 640-645.
4. Kragballe K, Barnes L, Hamberg KJ. Calcipotriol cream with or without concurrent topical corticosteroid in psoriasis: tolerability and efficacy. *Br J Dermatol* 1998; 139: 649-654.
5. Bleiker TO, Bourke JF, Mumford R, et al. Long-term outcome of severe chronic plaque psoriasis following treatment with high-dose topical calcipotriol. *Br J Dermatol* 1998; 139: 285-286.
6. Perez A, Raab R, R Chen TC, et al. Safety and Efficacy of oral calcitriol (1,25-dihydroxyvitamin D3) for the treatment of psoriasis. *Br J Dermatol* 1996; 134: 1070-1078.
7. William J, John-Berth J, Alain C. Comparative study of calcipotriol ointment and betametasone 17-valerate ointment in patients with psoriasis vulgaris. *J Am Acad Dermatol*. 1992; 26: 736-743
8. Bleiker TO, Bourke JF, Mumford R, et al. Long-term outcome of severe chronic plaque psoriasis following treatment with high-dose topical calcipotriol. *Br J Dermatol* 1998; 139: 285-286.
9. Ruzicka T, Lorenz B. Comparison of calcipotriol monotherapy and a combination of calcipotriol and betamethasone valerate after 2 weeks' treatment with calcipotriol in the topical therapy of psoriasis vulgaris: a multicentre, double-blind, randomized study. *Br J Dermatol* 1998; 138: 254-58.

