

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 Köseoğlu¹, 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

Şiddetli 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 nedenler, bu çalışmada, psoriasis tanısı ile 6 ay ve daha uzun süreli siklosporin kullanımının etkinliğinin ve güvenliğinin araştırılması planlanmıştır.

Gereç-Yöntem: Ocak 2005 ile Şubat 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 amacı ile kaydedilmiştir.

Bulgular: Plak veya eritrodermik psoriasis tanısı almış olan 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 ılımlı hipertansiyon gelişmiştir.

Sonuç: Bulgular eşliğinde, psoriasis hastalarında siklosporinin hızlı yanıt elde edebilme açısından etkin bir ajan olduğu söylenebilir. Çalışmaya dahil edilen hasta grubunda ciddi yan etki gelişimi gözlenmemiş olmasına karşın, hastalar, 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 was 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**

Psoriasis; prevalansı % 1-2 arasında değişen, immün aracılıklı kronik inflamatuvar bir hastalıktır (1). Etiyolojiye yönelik tedavisi yapılamayan psoriastikte genel yaklaşım, hafif ve orta şiddetli hastalığı olan hastalarda topikal ve fototerapi yöntemleri, bunlara uygun olmayan veya cevap vermeyen

hastalarda ise sistemik tedavilerin kullanılması şeklindedir. Orta ve şiddetli psoriasis hastalarının tedavisinde kullanılan konvansiyonel tedavi ajanları metotreksat, asitretin ve siklosporindir. Siklosporinin psoriastikte kullanımını, 1997 yılında onaylanmıştır. Nefrotoksisite, hipertansiyon ve immün-

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 Hastalıkları Anabilim Dalı

supressif yan etkiler başta olmak üzere siklosporine ait yan etkiler bu ajanın uzun süreli idame tedavisinde kullanımını sınırlandırmaktadır ancak etkisinin hızlı ortaya çıkması nedeniyle kısa süreli indüksiyon tedavisinde diğer konvansiyonel tedaviler arasında öne çıkmaktadır. Son yıllarda konvansiyonel tedavi ajanları ile ilgili klinik gözlemlere ait çalışmaların az olması nedeni ile bu çalışmada, 6 aydan uzun süre siklosporin ile tedavi ettiğimiz şiddetli psoriasis hastalarının tedavi yanıtlarını 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 sırasındaki tansiyon arteryel değerleri, kreatinin düzeylerindeki değişimler, başlangıç PASI'leri, 4 ve 12. Haftadaki PASI yanıtları ve nüks durumları dosya bilgilerinden elde edildi. Veriler SPSS 15.0 programı kullanılarak değerlendirildi.

BULGULAR

Çalışmamıza; 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 katılmış 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), hastalık 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 (BKİ) (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 başlanmıştı. Hastaların toplam tedavi süresi (min: 24, max: 44), ortalama 29,9 ($\pm 6,76601$ SD, ortanca 26,5) haftaydı. Hastaların toplam siklosporin dozunu, kullanım 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 kullanımına bağlı olarak 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)'di. 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 haftalarına göre değişim tablo-2'de belirtilmiştir. 4. hafta PASI yanıtı %64 ve 12. hafta PASI yanıtı %90 olarak hesaplanmıştır. PASI değerlerindeki düşüş, Wilcoxon işaretli sıralar testi ile karşılaştırılmış ve anlamlı düşüş saptanmıştır ($p<0,05$).

Hastaların toplam izlem süresi (min: 6, max: 72), ortalama 32,4 ($\pm 15,408$ SD, ortanca: 28,5) aydı. Hastaların ikisinde siklosporin dozu azaltılırken relaps geliştiği ve her iki hastada da siklosporin dozunda hafif artış yapılarak yanıt alındığı görüldü. Hastaların biri haricinde tamamında siklosporin tedavisi sonlandırılmıştı. İki hastada tedaviye yanıtızsızlık nedeni ile tedavi sonlandırılmışken diğer 17 hastada tedavi takviminin tamamlanması nedeni ile tedavi kesilmişti. İzlemde hastaların 14'ünde nüks gelişti. Bu hastalarda nüks zamanı (min: 1, max: 33), ortalama 9,07 ($\pm 9,595$ SD, ortanca: 7) aydı.

TARTIŞMA

Siklosporin özellikle plak tip psoriasis tedavisinde, etkinliği çalışmalar ile gösterilmiş bir ajandır. Diğer psoriasis tiplerinde de etkin olduğu gösterilmiştir. Etkinliğinin, T hücre inhibisyonu ve IL2 düzeylerinde azalma sağlayarak ortaya çıktığı düşünülmektedir. Kalsinörin inhibisyonu ile diğer sitokinlerde de düşüş sağlar (2). Çalışmalarda interseleüler adezyon molekülü-1'i azaltarak inflamatuvar hücrele-

Tablo 1: Hastaların siklosporin öncesi aldıkları sistemik tedaviler

	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

Tablo 2: Hastaların PASI değerlerinin tedavi haftalarına göre değişimi

	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 yolunun çalışmasını azaltarak, indüklenbilir nitrik oksit sentetaz, IL-23p, IL-17 ve IL-22 TNF alfa düzeylerinde de düşüş dendritik hücreler üzerine de etki eder (4). Çalışmamızda plak tip psoriazisli 19 ve eritrodermik psoriazisli bir hastaya siklosporinin verildiği ve bu tedavinin plak tip psoriazis hastalarından 17'sinde ve eritrodermik psoriazisli 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 kullanılabilir. Siklosporinin diğer tedavi ajanları ile (topikal veya sistemik) kombine kullanımının da etkin olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Uzun süreli kullanımını öneren çalışmalar da bulunmaktadır (6). Ancak kılavuzlarda siklosporinin 2 seneden uzun sürelerde psoriazis için kesintisiz kullanımı önerilmemektedir. Çalışmaya 6 ay ve daha uzun süre ile siklosporin alan hastaları dahil ettik. Çalışmamızda hastaların başlangıç sik-

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

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 arındığı gösterilmişti (5). Çalışmamızda ortalama başlangıç siklosporin dozu 3,9 iken, 8. haftada hastaların %25'inde, 12. haftada ise hastaların %40'nda tam düzelme elde edildiği gözlemlendi.

Siklosporin tedavisinin kesilmesinin ardından relaps beklenen bir olgudur Ho ve arkadaşları, siklosporin tedavisinin hızlıca kesilmesi ile relapsın, tedavin kesilmesinin 4. ayı 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. Çalışmamıza dahil edilen hastalar şiddetli psoriazis hastaları idi ve ortalama PASI değerleri tedavi başlangıcında 13,315 olarak hesaplanmıştı. Bizim hastalarımızda relapsın ortalama 9. ayda ortaya çıktığını

gözlemledik. Bunun siklosporin dozunu etkinliği elde ettikten sonra kademeli olarak azaltmamıza ve düşük dozda uzun süreli tedavi uygulamamıza bağladık.

Siklosporin kullanan hastalar, hipertansiyon, nefrotoksisite ve diğer yan etkiler açısından yakın takip altında tutulmalıdır (8). Renal fonksiyonda %30'an fazla bozulma ilaç dozunun azaltulmasını, doz azaltulmasıyla fonksiyonlarda düzelme olmadığında da ilacın bırakılmasını gerektirmektedir. Bizim hastalarımızın hiçbirinde ilaç kesilmesine yol açacak renal toksisite gelişmediği gözlemlendi. Hipertansiyon gelişmesi halinde ise, ilaç dozunda %25-50 düşüş ile antihipertansif tedavi eklenmesi önerilmektedir. İki hastada hipertansiyon geliştiği, bu hastalarda %25 doz düşümü ile antihipertansif tedavi eklendiğinde, tedaviyi sürdürebildiği gözlemlendi.

Çalışmada siklosporinin, yan etkilerin yakın gözlem altında tutulması halinde, hastalarda hızlı yanıt elde edilen etkin bir tedavi ajanı 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 JI, 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.

