

Topikal Immunomodulatorların Yeni Endikasyonları

İnci Mevlitoğlu

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı

Aralık 2000'de yeni sınıf topikal immunomodulatorlar (TİM) atopik dermatit tedavisi için FDA tarafından onaylanmışlardır. Bu makrolaktam immunomodulatorların siklosporine benzer selektif antilenfositik aktiviteleri vardır. Bu ilaçlar Takrolimus pomad ve Pimekrolimus kremdir. Atopik dermatit tedavisi için formüle edilmiş olmalarına rağmen klinik kullanımları genişletilmiştir. Bu TİM'ler ne deri atrofisine, ne de sistemik toksisiteye yol açar. Avantajları, yüz ve intertrijinal alanlar gibi hassas bölgelerde, çocuklarda ve yaşlılarda kullanılmalarıdır. İnflamatuvar deri reaksiyonlarını inhibe ederken topikal steroidlere göre çok daha az yan etkileri vardır^{1,2}.

Antiinflamatuvar aktiviteleri ve immunomodulatorlar özellikleri yüksek, sistemik immünsüpresif potansiyelleri ise düşüktür. T hücre aktivasyonunu bloke ederek etkiler. Siklosporin analogu olan takrolimus ve pimekrolimus, sitokin transkripsiyonunu, antiijen prezentasyonunu ve lenfosit sitoplazmasında immunofilin proteinlerini bağlayarak lenfosit fonksiyonunu bloke eder ve kalsinörin fosfataz aktivitesini durdurur. Antiinflamatuvar aktivitede önemli rolü olan mast hücreleri de hedefleridir. Mast hücrelerinden sitokin salınımı ve transkripsiyonunu engellemekle kalmayıp seretonin ve b-heksosaminidaz salınımını da inhibe ederler¹⁻⁵.

Topikal takrolimus ve pimekrolimusun kullanıldığı bazı hastalıklar Tablo I'de gösterilmiştir¹.

Takrolimusun %0,03 (2-15 yaş arası) ve %0,1 (erişkin) formları vardır. 2 yaş altında endikasyonu yoktur.

Pimekrolimusun %1 kremi vardır, yaş grubu takrolimus ile aynıdır².

Yan etki: Topikal kullanımda sistemik sirkülasyona minimal geçerler, tekrarlanan kullanımlarda dokulara akümüle olmazlar, sistemik yan etkileri minimaldir, kan seviyeleri pek çok hastada 0,5ng/ml'nin altındadır, ölçülemez. Böylece sistemik kullanımda görülen nefrotoksisite, hipertansiyon, nörotoksisite gibi yan etkileri görülmez¹.

Topikal şikayetler yanma hissi ve kaşıntı ile sınırlıdır, tedaviden kısa bir süre sonra azalır. Özellikle atopik dermatitlilerin aldıkları tedavi ne olursa olsun, bakteriyel ve viral enfeksiyon riskleri artmıştır. Akne, follikülit, baş ağrısı, nezle benzeri yan etkiler görülebilir^{1,2,6}.

Topikal steroidlerin aksine takrolimus ve pimekrolimus deri atrofisine sebep olmaz, keratinosit proliferasyonu ve dermal kolla-jen sentezini etkilemez⁷.

Hamileler ve emzirenler kullanmamalıdır.

Atopik dermatit dışında yapılan çalışmalar genellikle olgu sunumları şeklindedir.

ΣKutane Lupus Eritematozus: (LE), çeşitli organ sistemlerinde bulgu veren bir otoimmün hastalıktır. Antimalaryal ilaçlar

sistemik tedavide ilk seçenek olarak düşünülmektedir. Topikal tedavide kullanılan potent glukokortikosteroidler uzun sürede kollajen sentezini etkileyerek atrofi ve telenjektaziye neden olabilirler. Yapılan çalışmalarda günde 2 kere TİM uygulanması ile hastalarda belirgin iyileşme görülmüş, özellikle subakut kutane LE ve LE tumidus'un DLE'ye göre daha iyi cevap verdiğini bildirmişlerdir. Ancak randomize plasebo kontrollü çalışmalara gereksinim olduğu belirtilmiştir^{8,9}.

Σ Vulvar Liken sklerozus: Etiyolojisi bilinmeyen, özellikle vulvayı tutan kronik, kutane hastalıktır. T-lenfosit ilişkili bir hastalık olduğundan topikal makrolid immunomodülatörlerin güvenilir ve etkili bir alternatif tedavi olabileceği düşünülmüştür. Yapılan çalışmalarda likenifikasyonun iyileştiği, bazı olgularda ülserasyon ve eritemin devam ettiği gözlenmiştir^{10,11}. Anogenital liken sklerozda da atrofi yapmamasının avantaj olduğu, bu bulguların başka klinik çalışmalarla desteklenmesi gerektiği bildirilmiştir^{12,13}.

Σ Rozase: Rozasenin patofizyolojisinde vasküler sistemi ve immunolojik kaynaklı inflamasyonu içerdiği düşünülmektedir. Bir çok inflamatuvar deri hastalığında topikal immunsupresiflerin yararlı etkilerinden dolayı rozase tedavisinde de TIM kullanılmışlardır. Eritemde düzelme görülürken papülopüstüler lezyonlarda değişiklik olmamıştır. Yan etkilerinin fazlalığı rozasede artmış fasiyel hassasiyetle açıklanmıştır⁵.

Σ Sikatriyel pemfigoid: Sikatriyel pemfigoid otoimmün, büllöz bir hastalıktır. Tedavi, konjonktival skarlaşmaya eşlik eden görme kaybına veya vajinal skarlaşmada oluşan lümen obliterasyonuna göre düzenlenir. Topikal tedavi için yeni ve etkili ilaçlar büyük önem taşımaktadır. Yapılan çalışmada sistemik 40mg/gün prednizolon ile kombine tedavi uygulanmış, sistemik tedavi kademeli kesilmiş ve lokal tedavi ile tek başına devam edilmiş, yan etki gözlenmemiştir¹⁴.

Σ Kronik aktinik dermatit: UV ve görünür ışığa karşı gelişen nadir görülen bir reaksiyondur, tedavisi zordur. TİM, güneşten koruyucu ile birlikte kullanılmış, kısa ve lokalize irritasyondan başka yan etki görülmemiştir^{15,16}.

Σ Sirsine eroziv balanit: Reiter's sendromunun klasik bulgusudur. Lokal steroidlerin uzun süre kullanımı ve yan etkilerinden korunmak için topikal immunomodülatörlerin bir seçenek olabileceği düşünülmüştür¹⁷.

Σ Liken aureus: Pigmente purpurik dermatozlar grubunda nadir ve kronik bir hastalıktır, kabul edilmiş bir tedavisi yoktur. Yapılan bir çalışmada 3 haftada belirgin gerileme bildirilmiştir¹⁸.

Σ Hemodializ nedenli pruritus: Hemodializ hastalarında pruritus, sık görülen ve çok rahatsız eden bir bulgudur. Yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar bildirilmiştir¹⁹.

Tablo 1:

TOPIKAL TAKROLİMUS VEYA PİMEKROLİMUSUN KULLANILDIĞI HASTALIKLAR

1) İyi cevap veren hastalıklar

Atopik dermatit
Alerjik kontakt dermatit
İktiyozis linearis sirkumfleksa
Kronik kutanöz GVHD
Pyoderma gangrenozum
Romatoid artrit bacak ülseri
Kronik el dermatiti
Oral ve perineal Crohn hastalığı
Liken planus
Psoriasis
Deri grefti
Steroid rozasesi
Eosinofilik püstüler follikülit

2) Ümit vaat eden hastalıklar

Kutane lupus eritematozus
Diğer inflamatuvar hastalıklar
Ürtiker ve diğer mast hücre bağlantılı hastalıklar

3) Ümit vaat eden, ancak klinik kanıtı olmayan hastalıklar

Alopesi areata

Σ **Alopesi areata:** İki hayvan modelinde yapılan çalışmalarda (alopesik rat ve C3H/HeY fare), topikal takrolimusun otoimmün hastalıkların tedavisinde faydalı olabileceği görülmüştür. Ancak sonuçlar başarılı bulunmamıştır. Bu başarısızlık hasta seçimine, ilacın penetrasyonunun azlığına bağlanmıştır. Peribulbar T-hücre infiltratı yoğun olan aktif, progressif alopesi areata olgularında cevabın daha iyi olabileceği bildirilmiştir^{20,21}.

Σ **Seboreik dermatit:** Kronik, rekürren bir hastalık olan seboreik dermatit tedavisinde non-steroid topikal ilaçların alternatif olduğu görüşüne varılmıştır. Kortikosteroidlere göre etkisinin geç başladığı ancak daha emin bir tedavi olduğu, nükslerin steroide göre daha geç olduğu bildirilmiştir²²⁻²⁴.

Σ **Akrodermatitis kontinua suppurativa:** Tedavisi zor ve hayal kırıklığı yaratan bir hastalıktır. Kullanılan ilaçların hiçbiri uzun dönem remisyon sağlamamıştır. Deri lezyonunda T-lenfosit ve nötrofilik granülosit infiltrasyonunun major patofizyolojik rol oynadığı bir hastalık olmasından dolayı tedavide TİM kullanılmış ve iyi sonuçlar bildirilmiş, idame tedavi önerilmiştir²⁵.

Σ **Liken planus:** Etiyolojisi bilinmeyen, mukozayı da tutabilen bir hastalıktır. İmmunolojik patogenezi karışıktır. T-lenfositler, mast hücreleri, ICAM-1 ve MHC klas II antijenleri rol oynamaktadır. TİM'in, uzun süreli kullanımda bile atrofi yapmadığı, yüksek oranda deriye selektif antiinflamatuvar etkiye sahip olduğu, sistemik immün yanıtı düşük oranda etkili olduğu bildirilmiştir^{4,26-28}. TİM tedavisi esnasında mukozada pigmentasyon bildirilen bir çalışma vardır²⁹.

Σ **Vitiligo:** Patogenezinde lokal sitokin salınımindaki dengesizliğin rol oynayabileceği öne sürülmüş ve tedavide TİM kullanılmıştır. TİM uygulamasından sonraki repigmentasyon TNF- μ supresyonuna bağlanmıştır^{3,30}. Yüz, boyun ve gövde lezyonlarında cevabın daha iyi olduğu, daha fazla sayıda çalışmaya gereksinim olduğu bildirilmiştir^{31,32,33}.

Σ **Kronik kutanöz GVHD:** Yaygın GVHD'lı bir olguda, sistemik immunsupresyona yol açmadığı için TİM'ler tercih edilmiş, 2 hafta sonra belirgin iyileşme ve ilaç kesilince nüks görülmüştür³⁴.

Σ **Eozinofilik püstüler follikülit:** Topikal immunomodulatorlerin, T-helper tip I (Th 1) ve tip II (Th2) ara-

sındaki dengesizliği normale döndürdüğü düşünülmektedir. Oral indometazin ile tedavi esnasında nüks eden bir olguda TİM eklenmiş, 1 haftada iyileşme görülüp lokal tedavi sonlandırıldıktan 1 ay sonra hastalık tekrarlayınca TİM tedavisine başlanarak 5 günde cevap alınmıştır. İndometazin tedavisi sonlandırıldıktan sonra 6 aylık takipte 2 nüks görülmüştür. Sistemik indometazin+ TİM'in etkili bir kombinasyon olduğu ve erken lezyonlarda topikal immunomodulatorlerin tek başına etkili olabileceği bildirilmiştir³⁵.

Σ **İktiyozis linearis sirkumfleksa:** Topikal immunomodulatorlerle iyi sonuçlar bildirilmiştir³⁶.

Σ **Staz dermatiti:** Tedavisinde yüksek potent kortikosteroidler kullanılmaktadır. TİM tedavisi ile iyi sonuçlar bildirilmiştir³⁷.

Σ **Pyoderma Gangrenozum:** Non-enfeksiyöz, reaktif ve nötrofilik bir dermatozdur. Tedavisi şiddetine, yaygınlığına, kronikliğine ve önce uygulanan tedavilere göre düzenlenir. Kortikosteroidler, siklosporin, takrolimus, metotreksat kullanılır. Bir çalışmada sistemik ve topikal takrolimus ile güzel sonuç bildirilmiştir. Bazı çalışmalarda TİM'ler tek başlarına başarılı bulunmuşlardır.

Topikal immunomodulatorlerin kullanımında belirgin yan etki görülmediği, iyi tolere edildiği, daha geniş, kontrollü, çift kör çalışmalara gereksinim olduğu sonucuna varılmıştır^{38,39}.

Kaynaklar

1. Burkhart CN, Gottwald L, Nelson L: Tacrolimus and Pimecrolimus : Revolutionary New Topical Immunomodulators for Skin Disorders. International Pediatrics, 2004; 19(1),7-11.
2. Gupta AK, Chov M: Pimecrolimus: A Review J EADV 2003;17,493-503.
3. Mayoral FA, Gonzalez C, Shah NS : Repigmentation of vitiligo with pimecrolimus cream: A case report Dermatology 2003;207:322-323.
4. Esquivel-Pedraza L, Fernandez- Cuevas L, Pedroza G et all: Treatment of oral lichen planus with topical pimecrolimus 1% cream.Br J Dermatol 2004;150,771.
5. Bamford JTM,Elliott BA, Haller IV: Tacrolimus effect on rosacea. J Am Acad Dermatol,2004;50(1),107.
6. Papp KA, W erfel T, Fölster-Holst R et all: Long-term control of atopic dermatitis with pimecrolimus cream 1% in infants and young children: A two-year study. J Am Acad Dermatol,2005 ; 52(2),240-246.

7. Kyllönen H, Rem,tz A, Mandelin JM: Effects of 1 year intermittent treatment with atopic dermatitis.Br J Dermatol 2004;150,1174-1181.
8. Kreuter A, Gambichler T, Breucklmann F et all: Pimecrolimus 1% cream for cutaneous lupus erythematosus. J Am Acad Dermatol,2004; 51(3),407-410.
9. Druke A, Gambichler T, Altyemer P et all:0,1 % Tacrolimus ointment in a patient with subacute cutaneous lupus erythematosus. J Dermatol Treat,2004; 15,63-64.
10. Goldstein AT, Marinoff SC, Christopher K: Pimecrolimus for the teratment of vulvar lichen sclerosus. J Reproductive Medicine, 2004; 49(10): 778-780.
11. Assmann T, Becker- Wegerich P, Grewe M et all: Tacrolimus ointment for the treatment of vulvar lichen sclerosus. J Am Acad Dermatol, 2003;48(6); 935-937.
12. Böhm M, Frieling U, Luger TA et all: Succesfull treatment of anogenital lichen sclerosus with topical tacrolimus. Arch Dermatol 2003; 139(7): 922-24.
13. Kunsfeld R, Kirnbauer R, Stingl G, et all. Successful teratment of vulvar lichen sclerosus with topical tacrolimus. Arch Dermatol 2003;139:850-852.
14. Shen JT, Pedvis-Leftick A: Topical Tacrolimus treatment for cicatricial pemfigoid. J Am Acad Dermatol 2004;50(2):325.
15. Almeida HL : Successful treatment of chronic actinic dermatitis with topical pimecrolimus (correspondence). Int J Dermatol,2005.
16. Uetsu N, Okamoto H, Fujii K et all: Treatment of chronic actinic dermatitis with tacrolimus ointment J Am Acad Dermatol 2003;49(4):775.
17. Almeida HL; Topical pimecrolimus is an effective treatment for balanitis circinata erosiva (correspondence) Int J dermatol,2004.
18. Bohm M, Bonsmann G , Luger TA: Resolution of lichen aureus in a 10 year-old child after topical pimecrolimus Br J Dermatol 2004; 150,519-20.
19. Duque MT, Yosipovitch G, Fleischer AB et all: Lack of efficacy of tacrolimus ointment 0,1 % for teratment of hemodialysis-related pruritus: a randomized, double-blind, vehicle-controlled study. J Am Acad Dermatol 2005;52(3 Pt 1): 519-52.
20. Price VH, Willey A, Chen BK: Topical tacrolimus in alopecia areata. J Am Acad Dermatol, 2005;52(1): 138-139.
21. Thiers BH, Topical tacrolimus:Treatment failure in a patient with alopecia areata. Arch Dermatol 2000;136(1): 124.
22. Crutchfield CE: Pimecrolimus: A new treatment for seborrheic dermatitis. Cutis 2002; vol 70,207.
23. Rigopoulos D, Ionnides D: Pimecrolimus cream 1% vs. betamethasone 17-valerate0,1%cream in the treatment of seborrheic dermatitis. A randomized open-label clinical trial.Br Dermatol 2004;151:1071-1075.
24. Braza TJ, Di Carlo JB, Soon SL: Tacrolimus 0,1% ointment for seborrheicdermatitis: an open label pilot study.Br J Dermatol 2003;148: 1242-44.
25. Willsman-Theis D, Hagemann T, Dederer H : Successful treatment of acrodermatitis continua suppurativa with topical tacrolimus 0,1 % ointment. Br J Derm 2004; 150:1194-1197.
26. Byrd JA, Davis MD, Bruce AJ: Response of oral lichen planus to topical tacrolimus in 37 patients. Arch Dermatol: 140(12): 1508-12.
27. Dissemmond J, Schröter S, Franckson T: Pimecrolimus in an adhesive ointment as a new treatment option for oral lichen planus. Br J Dermatol 2004;150:782.
- 28- Meyer S , Burgdorff T, Szeimies R et all: Management of erosive lichen planus with topical tacrolimus recurrence secondary to metoprolol. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2005; 19(2): 236-239.
29. Fricain JC , Sibaud V, Campana F: Mucosal pigmentation after oral lichen planus treatment with topical tacrolimus . Dermatology, 2005;210-3.
30. Grimes PE, Morris R , Avannis -Aghajani E et all: Topical tacrolimus therapy for vitiligo: therapeutic responses skin messenger RNA expression of proinflammatory cytokine. J Am Acad Dermatol 2004; 51(1):52-61.
31. Coşkun B, Saral Y, Turgut D: Topical 0,05% clobetasol propionate versus 1% pimecrolimus ointment in vitiligo. Eur J Dermatol 2005;15(2): 88-91.
32. Kostavic K, Pasic A : New Treatment modalities for vitiligo: focus on topical immunomodulators: Drugs 2005;65(4);447-59.
33. Silverberg NB, Lin P, Travis L et al: Tacrolimus ointment promotes repigmentation of vitiligo in children: A review of 57 cases. J Am Acad Dermatol online 2004;part 1, vol51,number5.
34. Ziemer M, Gruhn B, Thiele JJ, et all.Treatment of extensive chronic cutaneous graft-versus-host disease in an infant with topical pimecrolimus. J Am Acad Dermatol 2004 50(6):946.
35. Hara D , Kuroda K, Mieno H et all: Treatment of eosinophilic pustuler folliculitis with tacrolimus ointment. J Am Acad Dermatol online 2004,part2,vol 51,number 5.
36. Suga Y, Tsuboi R , Hashimoto Y: A case of ichthyosis linearis circumflexa successfully treated with topical tacrolimus. J Am Acad Dermatol.2000; 42(3):520-2.
37. Dissemmond J, Knab J, Lehnen M et al: Successfull treatment of stasis dermatitis with topical tacrolimus. Vasa.2004; 33(4): 260-2.
38. Baig MK, Marquez H, Noguerras JJ: Topical tacrolimus (FK 506) in the treatment of recalcitrant parastomal pyoderma gangrenosum associated with Crohn's disease; report of two cases. Colorectal Disease 2004; 6(4): 250-53.
39. Deckers-Kocken JM, Pasmans SGMA: Successful tacrolimus (FK 506) therapy in a child with pyoderma gangrenosum. Arch Disease in childhood 2005;90:531.