

SİKLOSPORİN

Nahide Onsun

Bezmialem Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Giriş

Genel Bilgiler

Siklosporin, immünsüpresyon sağlayan, oral yolla kullanılan bir kalsinörin inhibitörüdür. Psoriasis tedavisinde ilk kez 1979 yılında kullanılmış ancak psoriasis tedavi onayı 1990'lı yılların başında verilmiştir¹.

Etki Mekanizması

Siklosporin, T hücrelerinin interlökin-2 yapımını bloke eden bir kalsinörin inhibitörüdür. Siklosporinin limfokin sentezini azaltarak T hücre aktivasyonu engellediğine ve dolaylı yoldan keratinosit proliferasyonunu inhibe ettiğine inanılmaktadır.

Siklosporin lipofilik bir molekül olup konvansiyonel biçimde hazırlanmış oral preparatların emilimi son derece zayıftır. Hidrofilik özelliği artırılmış mikroemülsiyonların emilimi ve biyoyararlılığı çok daha fazladır².

Dozaj ve Tedavi Şeması

Psoriasis tedavisinde önerilen başlangıç dozu 2,5 mg/kg/gündür. Günde iki kez 1,25 mg/kg olarak kullanılır. Gerekirse, doz 2. haftadan itibaren 0,5-1,0 mg/kg şeklinde artırılabilir. Beklenen yanıt en az %50 Psoriasis Alan Şiddet İndeksi düzelmisidir. Uzun süreli remisyon için 3 mg/kg/gün dozun daha etkili olduğu kabul edilmektedir. İntermittan kısa dönem kullanımda en fazla 12 hafta etkili dozda kullanılır daha sonra azaltılıp kesilir veya hafta sonu tedavisi şeklinde devam edilebilir. Kümülatif toplam sürenin 2 yılı geçmemesi önerilmektedir³.

Etkinlik

Siklosporinin psoriasis tedavisindeki etkinliği randomize klinik çalışmalarla kanıtlanmıştır^{1,4-6}. Bu çalışmalar, 2,5-5 mg/kg/gün dozla 12-16 haftalık tedavi sonunda siklosporinin süratli bir remisyon sağladığını göstermiştir. Siklosporin etkinliğinin metotreksatla eşdeğer olduğu belirlenmiştir⁷. Siklosporin, plak psoriasis dışında püstüler psoriasis, eritrodermik psoriasis ve tırnak psoriasisinde de etkili bulunmuştur⁸⁻¹⁰.

Gebelikte Kullanım

Gebelikte kullanım güvenilirlik düzeyi C olup, şiddetli püstüler psoriasisde kullanılabileceği bildirilmiştir¹¹.

Pediyatrik Kullanım

Çocuklarda dirençli psoriasis olgularında maksimum doz 3,5 mg/kg/gün şeklinde kullanılabilir¹². On iki haftalık kürlerle aralıklı (intermittan) tedavi hem etkin hem de güvenilir bulunmuştur^{13,14}.

Rotasyon-Kombinasyon-Ardışık Tedavilerde Siklosporin

Siklosporin güçlü immünsüpresif etkisinden dolayı kombinasyondan çok rotasyonel ve ardışık tedavinin temizleme aşamasında tercih edilir. Fototerapi ile kombinasyon kontrendikedir. Asitretin ile kombinasyon ardışık tedavinin geçiş fazında kullanılabilir. Metotreksatla kombinasyon ise immünsüpresif etkinin artmasına yol açar. Biyolojik ajanlarla kombinasyonu da pek önerilmemektedir. Tablo 1'de siklosporinin asitretin ile ardışık tedavisi özetlenmektedir.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Nahide Onsun, Bezmialem Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
Tel.: +90 532 396 52 36 E-posta: nonarir2011@hotmail.com

*Türkderm-Deri Hastalıkları ve Frengi Arşivi Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.
Turkderm-Archives of the Turkish Dermatology and Venerology, published by Galenos Publishing.*

Tablo 1. Siklosporinin asitretin ile ardışık tedavi şeması

Faz 1 (1 ay)	Faz 2a (2-3 ay)	Faz 2b (4-7ay)	Faz 3
Siklosporin maksimum 5 mg/kg/gün	Siklosporin+asitretin (düşük doz)	Siklosporin dozu azaltılır+asitretin (normal doz)	Asitretin ile devam

İzlem/İlaç Reaksiyonları/Güvenlik

Siklosporin tedavisinin en önemli yan etkileri nefrotoksisite, hipertansiyon ve immünsüpresyondur. Diğer yan etkileri; hiperlipidemi, gingival hiperplazi, hipertrikoz, bulantı, kusma, karın ağrısı, baş ağrısı, enfeksiyon ve malinite gelişimidir. Nefrotoksisite, süre ve yüksek dozla ilişkili olup süre uzadıkça toksisite riski artar. Siklosporin, renal fonksiyonlarda akut değişikliklere neden olabilir. Böbreklerde afferent arteriollerde vazokonstriksiyona neden olarak glomerül filtrasyon oranını azaltır; serum üre, kreatinin düzeyleri yükselirken kreatinin klirensi azalır^{15,16}. Siklosporin dozunun düşürülmesi veya tedaviye ara verilmesiyle genelde değerler normale döner. Ancak sıklıkla görülmesi de proksimal tübül veya afferent arteriolde düzemesi mümkün olmayan yapısal değişikliklere neden olabilir. Hipertansiyon siklosporin tedavisi sırasında gelişebilecek diğer önemli bir yan etkidir. Hipertansiyon gelişme riski doz ve tedavi süresi ile yakından ilişkilidir¹⁷. Hipertansiyon genellikle ilacın kesilmesiyle geriler. Hipertansif tedavi gerekirse, siklosporinle birlikte anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri ve tiazid grubu diüretikler tercih edilmemelidir. Önerilen antihipertansif ajanlar kalsiyum kanal antagonistleridir (örneğin; nifedipin), ancak diltiazem, nikardipin ve verapamil gibi bazı kalsiyum kanal blokerleri siklosporin metabolizmasında değişikliğe yol açabilir. Siklosporin tedavisi sırasında magnezyum (Mg²⁺) ve potasyum (K⁺) düzeyleri izlenmeli, Mg eksikliği durumunda takviye yapılmalıdır. K⁺ düzeyi 5,5 mg üzerine çıkarsa tedaviye ara verilmelidir.

İlaç etkileşimleri

Etkiyi artıranlar	Etkiyi azaltanlar
-Eritromisin	-Fenobarbital
-Metil prednisolon	-Orlistat
-Amiodaron	-St. John's wort

Ayrıca P-450 sitokrom enzim düzeyini etkileyen ilaç ve yiyecek içecekler (örneğin; greyfurt suyu) ile birlikte alınmamalıdır. Bir immünsüpresif olan siklosporin, enfeksiyon ve malinite riskini artırabilir. Siklosporin kullanan hastalar deri kanserleri ve lenfoproliferatif hastalıklar açısından takip edilmelidir^{18,19}.

KANITLAR IŞIĞINDA TEDAVİ ÖNERİLERİ**Siklosporin**

- Orta-şiddetli psoriasis olgularında etkili bir immünsüpresiftir,
- 2,5-5 mg/kg/gün doz aralığında kullanılır,
- En önemli yan etkisi renal toksisite ve hipertansiyondur,
- Obez, hipertansif, böbrek yetmezliği olan yaşlı hastalarda kullanılmamalıdır,
- ACE inhibitörleri ve tiazid grubu diüretiklerle birlikte kullanılmamalıdır,
- Fototerapi ile birlikte kesinlikle kullanılmamalı, yaz aylarında tercih edilmemelidir,
- Kısa sürede etkisi başladığından hızlı etki beklenen durumlarda tercih sebebidir,
- Enfeksiyon ve malinite açısından hastalar dikkatli takip edilmelidir,
- İntermitan tedavi, sürekli kullanımdan daha güvenlidir,
- Sürekli tedavide tedavi süresi 2 yılı geçmemelidir.

Kaynaklar

1. 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;324:277-84.
2. Colombo D, Egan CG: Bioavailability of Sandimmun® versus Sandimmun Neoral®: a meta-analysis of published studies. Int J Immunopathol Pharmacol 2010;23:1177-83.
3. Maza A, Montaudie H, Sbidian E, et al: Oral cyclosporin in psoriasis: a systematic review on treatment modalities, risk of kidney toxicity and evidence for use in non-plaque psoriasis. J Eur Acad Dermatol Venereol 2011;25(Suppl 2):9-27.
4. Christopher E, Mrowietz U, Henneicke HH, Farber L, Welzel D: Cyclosporine in psoriasis: a multicenter dose-finding study in severe plaque psoriasis. The German Multicenter Study. J Am Acad Dermatol 1992;26:86-90.
5. No authors listed: Cyclosporin versus etretinate: Italian multicenter comparative trial in severe plaque-form psoriasis. Italian Multicenter Study Group on Cyclosporin in Psoriasis. Dermatology 1993;187(Suppl 1):8-18.
6. Laburte C, Grossman R, Abi-Rached J, Abeywickrama KH, Dubertret L: Efficacy and safety of oral cyclosporin A (CyA; Sandimmun) for long-term treatment of chronic severe plaque psoriasis. Br J Dermatol 1994;130:366-75.
7. Heydendael VM, Spuls PI, Opmeer BC, et al: Methotrexate versus cyclosporine in moderate-to-severe chronic plaque psoriasis. N Engl J Med 2003;349:658-65.
8. Reitamo S, Erkko P, Remitz A, Lauerma AI, Montonen O, Harjula K: Cyclosporine in the treatment of palmoplantar pustulosis. A randomized, double-blind, placebo-controlled study. Arch Dermatol 1993;129:1273-9.
9. No authors listed: Management of erythrodermic psoriasis with low-dose cyclosporin. Studio Italiano Multicentrico nella Psoriasis (SIMPSO). Dermatology 1993;187(Suppl 1):30-7.
10. Feliciani C, Zampetti A, Forleo P, et al: Nail psoriasis: combined therapy with systemic cyclosporin and topical calcipotriol. J Cutan Med Surg 2004;8:122-5.

11. Hazarika D: Generalized pustular psoriasis of pregnancy successfully treated with cyclosporine. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2009;75:638.
12. Perrett CM, Ilchyshyn A, Berth- Jones J: Cyclosporin in childhood psoriasis. *J Dermatolog Treat* 2003;14:113-8.
13. Ho VC, Griffiths CE, Albrecht G, et al: Intermittent short courses of cyclosporin (Neoral®) for psoriasis unresponsive to topical therapy: a 1-year multicenter, randomized study. The PISCES Study Group. *Br J Dermatol* 1999;141:283-91.
14. Chaidemenos GC, Mourellou O, Avgoustinaki N, et al: Intermittent vs. continuous 1-year cyclosporin use in chronic plaque psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007;21:1203-8.
15. Zachariae H, Kragballe K, Hansen HE, Marcussen N, Olsen S: Renal biopsy findings in long-term cyclosporin treatment of psoriasis. *Br J Dermatol* 1997;136:531-5.
16. Maza A, Montaudie H, Sbidian E, et al: Oral cyclosporin in psoriasis: a systemic review on treatment modalities, risk of kidney toxicity and evidence for use in non-plaque psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011;25(Suppl 2):19-27.
17. Feutren G, Abeywickrama K, Friend D, von Graffenried B: Renal function and blood pressure in psoriasis patients treated with cyclosporine. *Br J Dermatol* 1990;122(Suppl 36):57-69.
18. Jensen P, Hansen S, Moller B, et al: Skin cancer in kidney and heart transplant recipients and different long-term immunosuppressive therapy regimens. *J Am Acad Dermatol* 1999;40:177-86.
19. Paul CF, Ho VC, McGeown C, et al: Risk of malignancies in psoriasis patients treated with cyclosporine: a 5 y cohort study. *J Invest Dermatol* 2003;120:211-6.