

Η κυκλοσπορίνη στη θεραπεία των αυτοάνοσων δερματοπαθειών πλην της ψωρίασης - Σύγχρονες απόψεις

Ξανθινάκη Α.Α.
Σταυρόπουλος Π.Γ.

Δερματολογική Κλινική, Νοσοκομείο Αφροδισίων και Δερματικών Νόσων "Α. Συγγρός"

Περίληψη

Οι αυτοάνοσες δερματοπάθειες προσβάλλουν ένα σημαντικό ποσοστό του γενικού πληθυσμού και παρότι στις περισσότερες περιπτώσεις δεν εγκυμονούν κινδύνους για τη ζωή των ασθενών, επιβαρύνουν σημαντικά την ποιότητα ζωής των ασθενών και των οικείων τους. Η χορήγηση συστηματικής αγωγής, όπως η κυκλοσπορίνη, ενδείκνυται για τις πιο σοβαρές και επίμονες περιπτώσεις, οι οποίες δεν ανταποκρίνονται στην τοπική αγωγή. Ενώ η αποτελεσματικότητα της κυκλοσπορίνης στην αντιμετώπιση της ψωρίασης έχει από καιρό τεκμηριωθεί, σύγχρονα βιβλιογραφικά δεδομένα βεβαιώνουν την αποτελεσματικότητά της και στην ατοπική δερματίτιδα, αλλήλα και σε άλλες σπανιότερες αυτοάνοσες δερματοπάθειες, όπως το γαγγραινώδες πυόδερμα, τον ομαλό λειχήνα, τις πομφολυγώδεις αυτοάνοσες δερματοπάθειες, την ανθεκτική χρόνια ιδιοπαθή κνίδωση και τη χρόνια δερματίτιδα των χεριών και των ποδιών. Ο κίνδυνος εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών από τη χρήση κυκλοσπορίνης ελαττώνεται σε μεγάλο βαθμό με την τήρηση των διεθνών οδηγιών για τη θεραπεία και την παρακολούθηση του ασθενούς.

Current Views on the Use of Cyclosporine in the Management of Autoimmune Dermatoses other than Psoriasis

Xanthinaki A.A., Stavropoulos P.G.

Summary

Immune mediated dermatoses affect a significant proportion of the population. Although most cases are not life threatening, these diseases can have a profound effect on the sufferers' quality of life and that of their family. Systemic therapy, such as ciclosporin, is often indicated for severe or recalcitrant disease. The efficacy of ciclosporin in the treatment of psoriasis has long been established but current clinical data also demonstrate its efficacy in treating atopic dermatitis, as well as less common but equally challenging conditions, such as pyoderma gangrenosum, lichen planus, autoimmune bullous diseases, recalcitrant chronic idiopathic urticaria and chronic dermatitis of the hands and feet. The risk of potential adverse events associated with ciclosporin is greatly reduced if current treatment and monitoring guidelines are followed.

ΛΕΞΕΙΣ ΚΥΡΙΑΡΧΙΟΥ • Κυκλοσπορίνη, αυτοάνοσες δερματοπάθειες

KEY WORDS • Cyclosporin, autoimmune dermatoses

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Aπό το 1979 που πρωτοχρησιμοποιήθηκε η κυκλοσπορίνη στη θεραπεία των ασθενών με ψωρίαση, πολυάριθμες μελέτες έχουν αποδείξει την ασφάλεια, αλλά και την αποτελεσματι-

κότητα του φαρμάκου στην αντιμετώπιση της νόσου.¹ Σύγχρονα βιβλιογραφικά δεδομένα ωστόσο, επιβεβαιώνουν την αποτελεσματικότητα της κυκλοσπορίνης και σε άλλες αυτοάνοσες δερματοπάθειες όπως την ατοπική δερματίτιδα, το γαγγραινώδες πυόδερμα, τον ομαλό λειχήνα, τις πομφολυγώδεις

αυτοάνοσες δερματοπάθειες, την ανθεκτική χρόνια ιδιοπαθή κνίδωση και τη χρόνια δερματίτιδα των χεριών και των ποδιών.¹

Στην συγκεκριμένη ανασκόπηση γίνεται αναφορά στην χρήση της κυκλοσπορίνης στις αυτοάνοσες δερματοπάθειες πλνν της ψωρίασης, μελετάται η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του φαρμάκου και παραθέτονται οι σύγχρονες οδηγίες για την εργαστηριακή παρακολούθηση των ασθενών που τη λαμβάνουν.

ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΔΡΑΣΗΣ ΤΗΣ ΚΥΚΛΟΣΠΟΡΙΝΗΣ ΣΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΩΝ ΑΥΤΟΑΝΟΣΩΝ ΔΕΡΜΑΤΟΠΑΘΕΙΩΝ

Η κυκλοσπορίνη είναι ένας ανοσοκατασταλτικός παράγοντας με άμεση δράση στα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος. Η αποτελεσματικότητά του φαρμάκου στην πρόληψη της απόρριψης του μοσχεύματος οδήγησε τους δερματολόγους στη χρήση του σε μια ποικιλία δερματοπαθειών με αυτοάνοσο υπόστρωμα. Η δράση της κυκλοσπορίνης στις αυτοάνοσες δερματοπάθειες είναι διττή, δεδομένου ότι στοχεύει τόσο στις ανοσολογικές, όσο και στις φλεγμονώδεις παραμέτρους της παθογένεσης των νοσημάτων αυτών. Παρά το γεγονός ότι η δράση της κυκλοσπορίνης παρουσιάζει μια εκλεκτικότητα ως προς το Τ-λεμφοκυτταρικό σκέλος της ανοσιακής απάντησης, το φάρμακο στοχεύει και σε πολλά άλλα σημεία-κλειδιά του ανοσοποιητικού συστήματος, όπως τα μαστοκύτταρα, τα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα και τα μόρια προσκόλλησης.¹

Η κυκλοσπορίνη είναι ένα βραχύ πεπτίδιο που προέρχεται από ένα μύκητα του εδάφους, τον *Tolypocladium Inflatum* Gams. Η κυκλοσπορίνη έχει την ιδιότητα να συνδέεται με μία ενδοκυττάρια ανοσοφυλλίνη, την κυκλοφυλλίνη, με αποτέλεσμα το σχηματισμό ενός συμπλέγματος που παρεμποδίζει τη δράση του ενζύμου φωσφατάση της καλσινευρίνης, το οποίο ενεργοποιεί την καλσινευρίνη. Η ενεργοποιημένη καλσινευρίνη πυροδοτεί την ενεργοποίηση του μεταγραφικού παράγοντα NFAT (Nuclear Factor of Activated T cells), ο οποίος με τη σειρά του προάγει τη μεταγραφή ενός αριθμού γονιδίων των κυτταροκινών και κυρίως της ιντερλευκίνης 2 (IL 2).^{2,3}

Η IL 2 αποτελεί τον κύριο παράγοντα ενεργοποίησης των Τ λεμφοκυττάρων σε μία πλειάδα ανοσολογικών διεργασιών και συνεπώς η αναστολή της συνιστά τον κύριο άξονα της ανοσοκατασταλτικής δρά-

σης της κυκλοσπορίνης. Έτσι, η αναστολή της δράσης της IL 2 παρεμποδίζει την ενεργοποίηση των Τ βοηθητικών (T helpers) και των Τ ρυθμιστικών (T regulators) λεμφοκυττάρων, αλλά και των κυττάρων φυσικών φονέων (Natural Killers) και των μονοκυττάρων. Η κυκλοσπορίνη αναχαιτίζει επίσης τη δράση των αντιγονοπαρουσιαστικών κυττάρων όπως τα δενδριτικά κύτταρα και τα κύτταρα του Langerhans, τα οποία αποτελούν τους κύριους ενεργοποιητές των Τ-λεμφοκυττάρων.⁴ Επιπρόσθετα, η κυκλοσπορίνη αναστέλλει την απελευθέρωση της ισταμίνης από τα μαστοκύτταρα και ελαττώνει την έκφραση των διαφόρων μορίων προσκόλλησης, γεγονός που επιτείνει την αντιφλεγμονώδη δράση της.⁴

Το γεγονός ότι οι φλεγμονώδεις αυτοάνοσες δερματοπάθειες διαμεσολαβούνται από Τ-λεμφοκυτταρικές οδούς ευαίσθητες στη δράση της κυκλοσπορίνης εξηγεί ακριβώς την αποτελεσματικότητά του φαρμάκου στα νοσήματα αυτά.¹ Πράγματι, είναι πλέον καλά τεκμηριωμένο ότι η ψωρίαση αποτελεί, σε μεγάλο βαθμό, μία δερματοπάθεια⁵ διαμεσολαβούμενη από τα Τ λεμφοκύτταρα.⁵ Μέχρι πρότινος, η κυριαρχία της Τ helper 1 ανοσολογικής απόκρισης στην αιτιοπαθογένεια της ψωρίασης, με παραγωγή των αντίστοιχων Th1 κυτταροκινών (IFN γ , IL2, IL12), θεωρούνταν αδιαμφισβήτητη.⁵ Η αναστολή της IL2 των Th1 λεμφοκυττάρων από την κυκλοσπορίνη φαινόταν να αιτιολογεί και την αποτελεσματικότητά του φαρμάκου στην αντιμετώπιση της ψωρίασης.¹

Σύμφωνα ωστόσο με νεώτερα δεδομένα, στην παθογένεια πολλών, μέχρι πρόσφατα Th1 θεωρούμενων, αυτοάνοσων φλεγμονωδών νόσων, φαίνεται να εμπλέκεται και μία «νέα» υποκατηγορία των Τ λεμφοκυττάρων, τα Τ helper 17 (Th17) λεμφοκύτταρα.⁶⁻¹¹ Στις καταστάσεις αυτές, η IL23 εμφανίζεται ως η βασική κυτταροκίνη με τη δυνατότητα να ενεργοποιεί τη διαφοροποίηση των Τ helper λεμφοκυττάρων προς την Th17 κατεύθυνση. Τα ενεργοποιημένα Th17 λεμφοκύτταρα παράγουν μία πλειάδα κυτταροκινών, τις Th17 κυτταροκίνες (IL17A, IL17F, IL22, TNF α και IL6).⁶⁻¹¹ Από τις κυτταροκίνες αυτές των Th17 λεμφοκυττάρων, η IL22 μάλλον, αντί της ομώνυμης IL17, φαίνεται να είναι η κατεξοχήν χαρακτηριστική Th17 κυτταροκίνη.¹²

Σε πρόσφατες μελέτες σε ψωριασικούς ασθενείς διαπιστώθηκε υπερπαραγωγή της IL23 από τα δενδριτικά, αλλά και τα επιδερμικά κύτταρα των ψωριασικών πλακών, με αποτέλεσμα την ώθηση της διαφοροποίησης των Τ helper λεμφοκυττάρων προς την Th17 κατεύθυνση.¹³⁻¹⁷ Επιπρόσθετα, η παραγωγή της IL22 από τα Th17 λεμφοκύτταρα οδηγεί σε φλεγμονή

και πάχυνση της επιδερμίδας και φαίνεται να δραματίζει σημαντικό ρόλο στην παθογένεια της ψωρίασης.^{18,19} Οι Lowes et al ταυτοποίησαν ένα διακριτό Th17 κυτταρικό πληθυσμό, διαφορετικό από τα Th1 κύτταρα, στο χόριο των ψωριασικών βλαβών, ενώ επίσης διαπίστωσαν αύξηση του mRNA των κυτταροκινών IL17 και IL22. Η αύξηση αυτή φαινόταν να οδεύει παράλληλα με τη δραστηριότητα της νόσου, ενώ τα mRNA των δύο κυτταροκινών επανήλθαν στα φυσιολογικά επίπεδα μετά από θεραπεία με κυκλοσπορίνη.²⁰ Σύμφωνα λοιπόν με τα νεότερα δεδομένα, η αναστολή της Th17 ανοσολογικής οδού πιθανόν να κατέχει κεντρική θέση στο μηχανισμό δράσης της κυκλοσπορίνης στην αντιμετώπιση της ψωρίασης.²⁰

Σε αντίθεση με την ψωρίαση, ωστόσο, όπου ο μηχανισμός της δράσης της κυκλοσπορίνης στην παθογένεια του νοσήματος είναι ενδελεχώς μελετημένος, στις υπόλοιπες δερματοπάθειες ο τρόπος δράσης του φαρμάκου δεν είναι τόσο ξεκάθαρος.¹ Στην ατοπική δερματίτιδα πάντως, ο μηχανισμός δράσης της κυκλοσπορίνης φαίνεται να περιλαμβάνει, εκτός από την αναστολή της IL2, και την παρεμπόδιση της μετανάστευσης των CD8 (κυτταροτοξικών) λεμφοκυττάρων στο δέρμα.²¹ Τέλος, περαιτέρω έρευνες απαιτούνται για να αποσαφηνιστεί τυχόν συμμετοχή των Th17 λεμφοκυττάρων στην παθογένεια της ατοπικής δερματίτιδας, αλλά και των άλλων αυτοάνοσων δερματοπαθειών.

ΑΤΟΠΙΚΗ ΔΕΡΜΑΤΙΤΙΔΑ

Η ατοπική δερματίτιδα (ΑΔ) ή ατοπικό έκζεμα είναι μία χρόνια υποτροπιάζουσα φλεγμονώδης δερματοπάθεια που χαρακτηρίζεται από κνησμό και ξηρότητα του δέρματος. Λόγω της έντονης συμπτωματολογίας της, η ΑΔ επιδρά δυσμενώς στην ποιότητα ζωής, τόσο των ίδιων των ασθενών, όσο και των οικείων τους. Ο παθογενετικός μηχανισμός της νόσου δεν είναι πλήρως αποσαφηνισμένος: από ορισμένους θεωρείται νόσος των επιδερμικών κυττάρων, ενώ από άλλους λεμφοκυτταρικής αρχής. Η συχνότητα της ατοπικής δερματίτιδας κυμαίνεται από 10 έως 20% στα παιδιά και από 1 έως 3% στους ενήλικες.^{22,25}

Η αντιμετώπιση της ΑΔ προσανατολίζεται κυρίως στην ανακούφιση των συμπτωμάτων, με τη χορήγηση τοπικών κορτικοστεροειδών και ενυδατικών μαλακτικών σκευασμάτων. Παρά το γεγονός ότι τα τοπικά κορτικοστεροειδή στη ΑΔ χαρακτηρίζονται από τα-

χεία και αποτελεσματική δράση, οι πιθανές παρενέργειες από τη μακροχρόνια χρήση τους (δερματική ατροφία, πιθανή συστηματική δράση)^{26,27} οδήγησαν στην καθιέρωση μιας νέας κατηγορίας φαρμάκων για την αντιμετώπιση της ΑΔ, των αναστολέων καλσινευρίνης.²⁸

Η πλειοψηφία των παιδιατρικών ασθενών με ήπια ή και μέτρια συμπτωματολογία ανταποκρίνεται ικανοποιητικά στην τοπική αγωγή. Ένα σημαντικό ποσοστό όμως των πασχόντων εμφανίζουν σοβαρής μορφής ΑΔ, ανθεκτική στην τοπική αγωγή, η οποία εμμένει και ταλαιπωρεί τον ασθενή και στην ενήλικη ζωή.²⁹ Στις περιπτώσεις αυτές, η χρήση συστηματικής αγωγής είναι επιβεβλημένη, ενώ η επιλογή του κατάλληλου σκευάσματος είναι μείζονος σημασίας. Η χορήγηση αζαθειοπρίνης για παράδειγμα, αν και χαρακτηρίζεται από αυξημένη αποτελεσματικότητα και μικρό κόστος, συνοδεύεται συνήθως από ελαττωμένη συμμόρφωση του ασθενούς, καθώς το μεγάλο χρονικό διάστημα που μεσολαβεί μέχρι την επίτευξη κλινικού αποτελέσματος οδηγεί συχνά τον ασθενή να διακόψει την αγωγή.¹

Η κυκλοσπορίνη αντίθετα, έχει εδώ και καιρό αποδειχτεί εξαιρετικά αποτελεσματική στην αντιμετώπιση της σοβαρής μορφής ΑΔ, ελαττώνοντας τη δραστηριότητα της νόσου από τις πρώτες ήδη εβδομάδες χορήγησής της.³⁰ Σε μία διπλή-τυφλή μελέτη με 33 ενήλικες ασθενείς, η κυκλοσπορίνη σε δόση 5 mg/kg/ημέρα για 8 εβδομάδες ελάττωσε σημαντικά την έκταση και τη βαρύτητα της ΑΔ. Τα κύρια συμπτώματα, όπως ο κνησμός και η δυσχέρεια στον ύπνο, βελτιώθηκαν σημαντικά από την 2^η εβδομάδα ($p < 0.001$). Επιπρόσθετα, μειώθηκε η αναγκαιότητα της χρήσης των τοπικών κορτικοστεροειδών στο 93% των ασθενών. Μετά τη διακοπή του φαρμάκου ωστόσο, παρατηρήθηκε υποτροπή της νόσου.³¹

Παρόμοια αποτελέσματα αναφέρονται και από άλλους συγγραφείς. Σε μία μελέτη από τους Czech et al χορηγήθηκε κυκλοσπορίνη σε δοσολογικό σχήμα ανεξάρτητο του σωματικού βάρους.²⁴ Σε σύνολο 106 ασθενών χορηγήθηκε εναρκτήρια δόση κυκλοσπορίνης των 150 mg (χαμηλή) ή των 300 mg (υψηλή) ανά ημέρα, με τυχαία επιλογή. Αξιολογη βελτίωση των βλαβών παρατηρήθηκε από την 2^η εβδομάδα. Η μέση τιμή στην κλίμακα βαρύτητας των συμπτωμάτων ελαττώθηκε από 59 σε 35 στην ομάδα της χαμηλής και από 61 σε 33 στην ομάδα της υψηλής δόσης ($p < 0.05$). Η δόση κατόπιν ελαττώθηκε κατά το ήμισυ στους ασθενείς στους οποίους η βαρύτητα των συμπτωμάτων μειώθηκε κατά 50% ή περισσότερο. Μετά από χορήγηση 8 εβδομάδων ακολούθησε μία

φάση παρακολούθησης 4 εβδομάδων για όσους ασθενείς ανταποκρίθηκαν. Παρατηρήθηκε περαιτέρω ύφεση των συμπτωμάτων ως την 8^η εβδομάδα, μεγαλύτερη στην ομάδα υψηλής δόσης, με αντίστοιχη βελτίωση στο BSA (Body Surface Area affected) και στο DLQI (Dermatology Life Quality Index score). Η κρεατινίνη του ορού στη 2^η εβδομάδα χορήγησης αυξήθηκε κατά 0.6% στην ομάδα χαμηλής δόσης και 5.8% στην ομάδα υψηλής δόσης ($p < 0.01$), ενώ στην 8^η εβδομάδα χορήγησης οι τιμές κρεατινίνης ήταν 1.1% και 6.0% αντίστοιχα.²⁴

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της κυκλοσπορίνης στους ενήλικες στη θεραπεία της ΑΔ έχει επίσης δείξει και σε άλλες μελέτες.^{25,31} Ανάλογα αποτελέσματα έχουν διαπιστωθεί και από μελέτες σε παιδιατρικούς ασθενείς. Σε μία παιδιατρική μελέτη χορηγήθηκε κυκλοσπορίνη σε 10 παιδιά με σοβαρού βαθμού ΑΔ για 8 εβδομάδες. Διαπιστώθηκε σημαντική ελάττωση στην ένταση των συνολικών συμπτωμάτων ($p = 0.005$), καθώς και του κνησμού ($p = 0.024$) μετά από 2 εβδομάδες θεραπείας, ενώ η δυσχέρεια στον ύπνο βελτιώθηκε μετά από 8 εβδομάδες αγωγής ($p = 0.008$). Η κυκλοσπορίνη ήταν καλά ανεκτή από τους παιδιατρικούς ασθενείς: δεν παρατηρήθηκαν περιπτώσεις υπέρτασης, ενώ η κρεατινίνη του ορού παρέμεινε σταθερή σε 9 από τα δέκα παιδιά. Επιπρόσθετα, διαπιστώθηκε σημαντική βελτίωση στο δείκτη ποιότητας ζωής των μπτέρων (QoL – Quality of Life – score).^{32,33}

Η μακροχρόνια χορήγηση της κυκλοσπορίνης σε παιδιά με σοβαρή ΑΔ έχει επίσης διερευνηθεί. Σε μία μελέτη όπου έλαβαν μέρος 40 παιδιατρικοί ασθενείς έγινε, με τυχαία επιλογή, χορήγηση βραχέος ή συνεχούς σχήματος κυκλοσπορίνης. Το βραχύ σχήμα χορήγησης περιελάμβανε επαναλαμβανόμενους κύκλους των 12 εβδομάδων με δόση έναρξης 5 mg/kg/ημέρα. Στο συνεχές σχήμα η κυκλοσπορίνη χορηγήθηκε σε δόση 5 mg/kg/ημέρα για διάστημα έως 1 έτος. Οι συγγραφείς παρατήρησαν σημαντική κλινική βελτίωση και στις δύο ομάδες των ασθενών. Η βελτίωση ήταν μεγαλύτερη στην ομάδα της συνεχούς χορήγησης, αλλά η διαφορά δεν ήταν στατιστικά σημαντική. Επιπρόσθετα, δεν καταγράφηκαν μεταβολές στις τιμές κρεατινίνης του ορού και αρτηριακής πίεσης σε καμία από τις δύο ομάδες.³²

Συμπερασματικά, για τη χρήση της κυκλοσπορίνης στην ατοπική δερματίτιδα:

- Η θεραπεία με κυκλοσπορίνη ενδείκνυται για ενήλικες με σοβαρή ΑΔ, η οποία δεν ελέγχεται με τη χρήση τοπικής αγωγής, καθώς και για παιδιά με σοβαρή, ανθεκτική νόσο.

- Η χορήγηση κυκλοσπορίνης ελαττώνει σημαντικά την κλινική βαρύτητα και την έκταση της νόσου, τον κνησμό και τη δυσχέρεια στον ύπνο και βελτιώνει την ποιότητα ζωής των ίδιων των ασθενών και των οικείων τους.
- Η συνιστώμενη δοσολογία κυκλοσπορίνης περιλαμβάνει εναρκτήρια δόση 5 mg/kg/ημέρα για τις δύο πρώτες εβδομάδες, οπότε αναμένεται και η κλινική ανταπόκριση. Κατόπιν, η δόση ελαττώνεται σταδιακά τους επόμενους 2-3 μήνες, ανάλογα με το βαθμό κλινικής ανταπόκρισης του ασθενούς και τα επίπεδα της κρεατινίνης. Η συνολική διάρκεια της αγωγής είναι συνήθως 6-12 μήνες (Πίνακας 1).
- Η χορήγηση κυκλοσπορίνης παρέχει στον κλινικό ιατρό τη δυνατότητα να ελέγξει τη σοβαρή, ανθεκτική ΑΔ, εφαρμόζοντας κατόπιν θεραπεία συντήρησης με χαμηλές δόσεις κυκλοσπορίνης ή μεταβαίνοντας σε άλλες, λιγότερο ισχυρές, θεραπείες συντήρησης.

Η κυκλοσπορίνη στη θεραπεία του δυσιδρωσικού εκζέματος

Το δυσιδρωσικό έκζεμα είναι ένας τύπος εκζέματος που χαρακτηρίζεται από φυσαλιδοπομορφολογικές συμμετρικές εξάνθημα των παλαμών και των πελμάτων, με έντονο κνησμό. Στην οξεία φυσαλιδώδη φάση χρησιμοποιούνται ισχυρά τοπικά κορτικοστεροειδή, ενώ στη ρωγμώδη φάση ενδείκνυται η χρήση ενυδατικών, μαλακτικών παραγόντων. Σε σοβαρές περιπτώσεις δυσιδρωσικού εκζέματος έχει δοκιμαστεί η μεθοτρεξάτη με αμφιλεγόμενα αποτελέσματα. Η κυκλοσπορίνη φαίνεται να είναι αποτελεσματική σε εναρκτήρια δόση 5 mg/kg/ημέρα με σταδιακή ελάττωση, για ένα χρονικό διάστημα που κυμαίνεται συνήθως από 1 έως 2 έτη.¹

ΓΑΓΓΡΑΙΝΩΔΕΣ ΠΥΟΔΕΡΜΑ

Το γαγγραινώδες πυόδερμα (ΓΠ) είναι μία χρόνια, υποτροπιάζουσα, ελκωτική, φλεγμονώδης δερματοπάθεια με άγνωστη αιτιοπαθογένεια, η οποία προσβάλλει κυρίως ενήλικες. Εμφανίζεται με τέσσερις διαφορετικές κλινικές μορφές: το ελκωτικό, το φλυκταινώδες, το πομοφολυγώδες και το επιφανειακό κοκκιωματώδες πυόδερμα. Στους μισούς περίπου ασθενείς με ΓΠ συνυπάρχει κάποια συστηματική νόσος, όπως ρευματοειδής αρθρίτις, κακοήθεια του αι-

Πίνακας 1	Σύνοψη της χρήσης της κυκλοσπορίνης στις αυτοάνοσες δερματοπάθειες (πλην της ψωρίασης)	
	Νόσος	Δόση κυκλοσπορίνης*
	Ατοπική Δερματίτις	Εναρκτήρια δόση 5 mg/kg/ημέρα Σταδιακή ελάττωση σε 1,5-3 mg/kg/ημέρα Συνολική διάρκεια θεραπείας: 6-12 μήνες
	Γαγγραινώδες Πυόδερμα	Δόση <5 mg/kg/ημέρα Κλινική ανταπόκριση μέσα σε 1-3 εβδομάδες
	Παλαμοπελματιαία Φλυκταίνωση	Δόση 4-5 mg/kg/ημέρα Διάρκεια θεραπείας <12 μήνες
	Κοινή Πέμφιγα	Εναρκτήρια δόση 5 mg/kg/ημέρα + πρεδνιζολόνη 60-80 mg/ημέρα Επίτευξη κλινικής ύφεσης μέσα σε περίπου 3 εβδομάδες
	Ομαλός Λειχήνας	Εναρκτήρια δόση <5 mg/kg/ημέρα
	Χρόνια Ιδιοπαθής Κνίδωση	Δόση 4-5 mg/kg/ημέρα Κλινική ανταπόκριση σε περίπου 4 εβδομάδες

*Η ημερήσια δόση της κυκλοσπορίνης (Neoral) πρέπει να χορηγείται διαιρεμένη σε 2 δόσεις (δύο ημερησίως)
Τροποποιημένο από: Griffiths CE, Katsambas A, Dijkmans BA et al: Update on the use of ciclosporin in immune-mediated dermatoses. Br J Dermatol. 2007; 156(2):390-1

μοποιητικού ή φλεγμονώδης εντεροπάθεια. Η αντιμετώπιση του ήπιου ΓΠ βασίζεται κυρίως στην τοπική αγωγή, ενώ για τις σοβαρότερες μορφές απαιτείται συστηματική θεραπεία.¹ Η κυκλοσπορίνη θεωρείται πολύ αποτελεσματική στη θεραπεία του ΓΠ και η αποτελεσματικότητά της θεωρείται συγκρίσιμη με αυτή των συστηματικών κορτικοστεροειδών.³⁴

Σε μία μελέτη του 2004, οι Vidal et al διαπίστωσαν την αποτελεσματικότητα της κυκλοσπορίνης σε 22 ασθενείς με ΓΠ. Η κυκλοσπορίνη χορηγήθηκε σε δόση <5 mg/kg/ημέρα και οδήγησε σε σημαντική βελτίωση μέσα σε λίγες εβδομάδες και πλήρη ύφεση μετά από έναν έως τρεις μήνες. Το 31% των ασθενών εμφάνισε ανεπιθύμητες ενέργειες που ήταν, ωστόσο, αντιστρεπτές. Το 66% των ασθενών παρουσίασε υποτροπή μετά από ελάττωση της δόσης ή διακοπή της κυκλοσπορίνης, ενώ στο 41% των πασχόντων απαιτήθηκε μακροχρόνια θεραπεία συντήρησης.³⁵

Σε μία μελέτη 11 ασθενών με ΓΠ και συνυπάρχουσα φλεγμονώδη εντεροπάθεια, οι ασθενείς είχαν λάβει ανεπιτυχώς συστηματικά κορτικοστεροειδή και ανοσοκατασταλτική θεραπεία με αζαθειοπρίνη και 6-μερκαπτοπουρίνη. Στους ασθενείς αυτούς χορηγήθηκε κυκλοσπορίνη ενδοφλεβίως σε δόση 4 mg/kg/ημέρα για διάστημα έως και τρεις εβδομάδες. Στη συνέχεια η ίδια δόση κυκλοσπορίνης χορηγήθηκε per os. Παρατηρήθηκε ύφεση του ΓΠ σε όλους τους ασθενείς, με μέσο χρόνο επούλωσης τους 1.4 μήνες.³⁶

Τέλος, σε μία ανασκόπηση περισσότερων από 350 περιπτώσεων ΓΠ, οι συγγραφείς διατύπωσαν το συμπέρασμα ότι η συστηματική θεραπεία με κορτικοστεροειδή και κυκλοσπορίνη πρέπει να θεωρείται ως θεραπεία πρώτης γραμμής για το ΓΠ.³⁷

Συμπερασματικά, το ΓΠ συνήθως ανταποκρίνεται σε δόσεις κυκλοσπορίνης χαμηλότερες των 5 mg/kg/ημέρα, μέσα σε μία έως τρεις εβδομάδες, ενώ τυχόν ανεπιθύμητες ενέργειες είναι γενικά ήπιες και παροδικές (Πίνακας 1).

ΠΑΛΑΜΟΠΕΛΜΑΤΙΑΙΑ ΦΛΥΚΤΑΙΝΩΣΗ

Η Παλαμοπελματιαία Φλυκταίνωση (ΠΦ) είναι μία διακριτή νοσολογική οντότητα που μπορεί να συνυπάρχει με την ψωρίαση. Η κυκλοσπορίνη χρησιμοποιείται με επιτυχία στη θεραπεία των ασθενών με ΠΦ.

Μία μελέτη από τους Erkko et al διερεύνησε την αποτελεσματικότητα της κυκλοσπορίνης σε ασθενείς με ΠΦ που δεν είχαν ανταποκριθεί σε προηγούμενη θεραπεία με μεθοιρεξάτη, PUVA ή ρεινοειδή.³⁸ Οι ασθενείς (n=58) ελάμβαναν με τυχαία επιλογή κυκλοσπορίνη (1 mg/kg/ημέρα) ή placebo για διάστημα ενός μηνός. Κατόπιν, όσοι ασθενείς από την ομάδα του placebo δεν ανταποκρίθηκαν, έλαβαν επί-

σης κυκλοσπορίνη. Σε όσους από τους ασθενείς της ομάδας της κυκλοσπορίνης δεν παρατηρήθηκε κλινική ανταπόκριση, η δόση της κυκλοσπορίνης αυξήθηκε μέχρι την επίτευξη του επιθυμητού αποτελέσματος ή μέχρι μέγιστη δόση 4 mg/kg/ημέρα. Η διάρκεια της αγωγής ήταν 12 μήνες. Επιτυχία της χορηγούμενης αγωγής στον 1 μήνα (οριζόμενη ως ελάττωση των φλυκταινιδίων τουλάχιστον στο 50% σε σχέση με την έναρξη της αγωγής) παρατηρήθηκε στο 48% της ομάδας της κυκλοσπορίνης και στο 19% της ομάδας του placebo ($p < 0.02$). Δώδεκα μήνες μετά από την ολοκλήρωση της θεραπείας με κυκλοσπορίνη, ο μέσος αριθμός φλυκταινιδίων είχε μειωθεί από 64 που ήταν αρχικά σε 20 ($p < 0.001$), ενώ 11 ασθενείς δεν είχαν καθόλου φλυκταινίδια. Οι κύριες ανεπιθύμητες ενέργειες περιελάμβαναν άνοδο της κρεατινίνης του ορού περισσότερο από το 30% της αρχικής τιμής ($n=2$), υπέρταση ($n=7$) και υπερτριχώση ($n=6$).³⁸

Άλλοι συγγραφείς ωστόσο θεωρούν ότι η θεραπεία πρέπει να αρχίζει με υψηλότερες δόσεις κυκλοσπορίνης (4 με 5 mg/kg/ημέρα) και κατόπιν να ελαττώνεται, ανάλογα με την κλινική ανταπόκριση¹ (Πίνακας 1).

ΚΟΙΝΗ ΠΕΜΦΙΓΑ

Η κοινή πέμφιγα είναι μία σοβαρή, χρόνια πομφολυγώδης αυτοάνοση νόσος που προσβάλλει το δέρμα και τους βλεννογόνους. Η πλειοψηφία των ασθενών αντιμετωπίζονται με συστηματικά κορτικοστεροειδή, ενώ και άλλα συστηματικά φάρμακα χορηγούνται επικουρικά σε συνδυασμό με τα κορτικοστεροειδή, με στόχο την ελάττωση της απαιτούμενης δόσης των χορηγούμενων κορτικοστεροειδών και των ανεπιθύμητων ενεργειών τους.³⁹

Τα σύγχρονα βιβλιογραφικά δεδομένα συνηγορούν υπέρ της χορήγησης της κυκλοσπορίνης ως επικουρικού φαρμάκου στη θεραπεία της πέμφιγας.⁴⁰ Η ομάδα της κυκλοσπορίνης ($n=16$) ελάμβανε κυκλοσπορίνη σε δόση έναρξης 5 mg/kg/ημέρα σε συνδυασμό με πρεδνιζολόνη σε δόση 60-80 mg/ημέρα για 12 μήνες, ενώ στην ομάδα ελέγχου ($n=15$) χορηγήθηκε μονοθεραπεία με πρεδνιζολόνη 120 mg/ημέρα. Όλοι οι ασθενείς της ομάδας της κυκλοσπορίνης παρουσίασαν κλινική ύφεση και μάλιστα σε συντομότερο χρόνο (<25 ημέρες) από την ομάδα ελέγχου. Η συνδυασμένη αγωγή με κυκλοσπο-

ρίνη και κορτικοστεροειδή οδήγησε επίσης σε αναστολή της εμφάνισης νέων βλαβών σε συντομότερο χρονικό διάστημα (11.1 ημέρες κατά μέσο όρο, έναντι 20.5 ημερών, $p=0.004$) αλλά και σε βραχύτερο χρόνο νοσηλείας (33 ημέρες κατά μέσο όρο, έναντι 51 ημερών αντίστοιχα, $p=0.003$) απ' ότι η μονοθεραπεία με κορτικοστεροειδή. Συμπερασματικά, η κυκλοσπορίνη μπορεί να θεωρηθεί μία χρήσιμη εναλλακτική λύση σε ασθενείς με κοινή πέμφιγα που δεν μπορούν να λάβουν άλλους ανοσοκατασταλτικούς παράγοντες (π.χ. αζαθειοπρίνη)¹ (Πίνακας 1).

ΟΜΑΛΟΣ ΛΕΙΧΗΝΑΣ

Ο ομαλός λειχήνας είναι μία ιδιοπαθής φλεγμονώδης δερματοπάθεια που η συχνότητά του δεν φαίνεται να ξεπερνά το 1% του γενικού πληθυσμού κατά μέσο όρο. Ο ομαλός λειχήνας του δέρματος είναι συνήθως αυτοπεριοριζόμενη νόσος, ενώ οι βλάβες του στοματικού βλεννογόνου διαδράμουν χρόνια πορεία με υφέσεις και εξάρσεις και μπορεί να συνοδεύονται από σημαντική νοσηρότητα.³⁴

Η συστηματική χορήγηση κυκλοσπορίνης (<5 mg/kg/ημέρα) έχει χρησιμοποιηθεί για την αντιμετώπιση τόσο των δερματικών, όσο και των βλαβών των βλεννογόνων.^{41,42} Σε γενικές γραμμές, οι δερματικές βλάβες ανταποκρίνονται καλά στη χορήγηση κυκλοσπορίνης, ενώ οι στοματικές και οι βλάβες των γεννητικών οργάνων ανταποκρίνονται δυσκολότερα και απαιτούν χορήγηση υψηλότερων δόσεων¹ (Πίνακας 1).

Για τον ομαλό λειχήνα του στόματος (ΟΛΣ) έχει δοκιμαστεί με καλά αποτελέσματα και η τοπική χρήση κυκλοσπορίνης με τη μορφή στοματικού εκπλύματος (oral rinse), 1 ως 3 φορές ημερησίως, χρησιμοποιώντας 5 ml από το κλασσικό διάλυμα κυκλοσπορίνης 100 mg/ml (Sandimmune Neoral).⁴³⁻⁴⁸

Έχει επίσης δοκιμαστεί με επιτυχία η τοπική εφαρμογή σκευάσματος κυκλοσπορίνης σε ειδική βάση συγκόλλησης.^{49,52} Άλλοι συγγραφείς ωστόσο, αναφέρουν μικρή μόνο αποτελεσματικότητα από την τοπική χρήση της κυκλοσπορίνης στη θεραπεία του ΟΛΣ.^{53,60}

Η συστηματική απορρόφηση της κυκλοσπορίνης μετά από τοπική χρήση είναι περιορισμένη και οι περισσότερες μελέτες ανίχνευσαν χαμηλά έως μηδενικά επίπεδα του φαρμάκου στο αίμα. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν δυσγευσία και παροδικό αίσθημα καύσου στην έναρξη της τοπικής εφαρμογής.^{42,45,46,54}

Η συστηματική χορήγηση κυκλοσπορίνης αποτελεί μια ασφαλή και αποτελεσματική θεραπεία και για τον **θυλακικό λειχήνα**. Οι Mirmirani et al περιέγραψαν τρεις ασθενείς με διάρκεια νόσου 1, 2 και 8 μήνες, οι οποίοι είχαν προηγουμένως αντιμετωπιστεί με υδροξυχλωροκίνη και ενδοβλαβικά κορτικοστεροειδή. Στους ασθενείς αυτούς χορηγήθηκε κυκλοσπορίνη σε δόση 300 mg/ημέρα, για μία περίοδο 3 έως 5 μηνών. Η αγωγή είχε σαν αποτέλεσμα σημαντική ελάττωση του κνησμού, του πόνου και της καυσalgίας, αλλά και της απώλειας τριχών, του περιθυλακικού ερυθρήματος και της απολέπισης, ενώ δεν παρατηρήθηκαν αξιοσημείωτες ανεπιθύμητες ενέργειες.⁶¹

ΧΡΟΝΙΑ ΙΔΙΟΠΑΘΗΣ ΚΝΙΔΩΣΗ

Οι ασθενείς με επίμονη χρόνια ιδιοπαθή κνίδωση (ΧΙΚ) φαίνεται να ανταποκρίνονται καλά στη θεραπεία με κυκλοσπορίνη⁶² (Πίνακας 1). Δύο διαφορετικές μελέτες στη βιβλιογραφία κατέδειξαν την αποτελεσματικότητα της κυκλοσπορίνης σε δόση 4-5 mg/kg/ημέρα σε ασθενείς με ΧΙΚ ανθεκτική στις συμβατικές θεραπείες.^{63,64} Οι Grattan et al διεξήγαγαν μια διπλή τυφλή μελέτη σε ασθενείς με ΧΙΚ όπου η ομάδα των ασθενών (n=20) ελάμβανε κυκλοσπορίνη σε δόση 4 mg/kg/ημέρα και η ομάδα των μαρτύρων (n=10) placebo, ενώ όλοι οι ασθενείς ελάμβαναν επιπλέον και ένα αντισταμινικό φάρμακο, για 4 εβδομάδες. Μετά την τέταρτη εβδομάδα, όσοι ασθενείς από τις δύο ομάδες δεν ανταποκρίθηκαν έλαβαν κυκλοσπορίνη σε δόση 4 mg/kg/ημέρα για άλλες 4 εβδομάδες. Την 4^η εβδομάδα της μελέτης διαπιστώθηκε σημαντική κλινική ανταπόκριση σε 8 από τους 19 ασθενείς από την ομάδα της κυκλοσπορίνης και σε κανέναν από τους 10 ασθενείς της ομάδας των μαρτύρων (p=0.005). Επιπρόσθετα, η μέση τιμή στην κλίμακα βαρύτητας της ΧΙΚ ελαττώθηκε σημαντικά στην ομάδα της κυκλοσπορίνης (ελάττωση κατά 13 έναντι 2 για την ομάδα των μαρτύρων, p=0.005). Από τους 17 ασθενείς που δεν ανταποκρίθηκαν στην πρώτη φάση της μελέτης και συνέχισαν στη δεύτερη φάση (7 από την ομάδα της κυκλοσπορίνης και 10 από την ομάδα του placebo), 11 ασθενείς βελτιώθηκαν μετά από τη χορήγηση της κυκλοσπορίνης στη δεύτερη φάση της μελέτης. Από τους 19 ασθενείς που ανταποκρίθηκαν τελικά στην κυκλοσπορίνη (8 από την πρώτη φάση της μελέτης και 11 από τη δεύτερη) οι 5 (26%) δεν εμφάνισαν υποτροπή μέχρι το τέλος της μελέτης (20^η εβδομάδα).⁶⁴

ΕΚΖΕΜΑ ΧΕΡΙΩΝ ΚΑΙ ΑΛΛΕΡΓΙΚΗ ΕΞ ΕΠΑΦΗΣ ΔΕΡΜΑΤΙΤΙΣ

Περιστατικά εκζέματος χεριών και αλλεργικής εξ επαφής δερματίτιδας που δεν ανταποκρίνονται στη συμβατική τοπική αγωγή ή στην τοπική PUVA απαντώνται συχνά στην καθημερινή κλινική πράξη. Η κυκλοσπορίνη μπορεί να φανεί χρήσιμη και σε αυτές τις περιπτώσεις, αν και στις σοβαρές μορφές εκζέματος των χεριών συχνά απαιτείται ο συνδυασμός της με άλλα ανοσοκατασταλτικά π.χ. μυκοφαινολάτη σε χαμηλές δόσεις. Ο συνδυασμός αυτός φαίνεται να προσφέρει αποτελεσματικό και μεγάλης διάρκειας έλεγχο της νόσου.¹

ΕΠΙΚΤΗΤΗ ΠΟΜΦΟΛΥΓΩΔΗΣ ΕΠΙΔΕΡΜΟΛΥΣΗ

Η επίκτητη πομφολυγώδης επιδερμόλυση (ΕΠΕ) είναι μια σπάνια επίκτητη πομφολυγώδης δερματοπάθεια που χαρακτηρίζεται από την ανάπτυξη πομφολύγων και διαβρώσεων στο δέρμα και στους βλεννογόνους, μετά από ήπιο μηχανικό τραυματισμό. Ο παθογενετικός μηχανισμός σχετίζεται με την ανάπτυξη αυτοανοσίας έναντι του κολλαγόνου τύπου VII που αποτελεί το κύριο συστατικό των ινιδίων αγκυροβόλησης στη δερμοεπιδερμική ένωση.⁶⁵ Η κυκλοσπορίνη έχει δοκιμαστεί για τις περιπτώσεις σοβαρής, ανθεκτικής επίκτητης πομφολυγώδους επιδερμόλυσης. Σε μία μελέτη των Engineer et al περιελήφθησαν 9 ασθενείς με ΕΠΕ με διάρκεια νόσου που κυμαινόταν από 6 μήνες έως 11 έτη.⁶⁶ Οι ασθενείς είχαν λάβει στο παρελθόν στεροειδή, αζαθειοπρίνη, μεθοτρεξάτη, κυκλοφωσφamide, δαψόνη και άλατα χρυσού, με πτωχά αποτελέσματα. Στους ασθενείς χορηγήθηκε κυκλοσπορίνη σε δόση 5-9 mg/kg/ημέρα (με ή χωρίς πρεδνιζολόνη) για 1 έως 12 μήνες. Σε όλους τους ασθενείς παρατηρήθηκε σημαντική βελτίωση της νόσου με αξιοσημείωτη ελάττωση του σχηματισμού πομφολύγων και επούλωση των ήδη υπαρχουσών. Η αγωγή με κυκλοσπορίνη ήταν γενικά καλά ανεκτή: σε 5 από τους 9 ασθενείς δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες, ενώ 2 ασθενείς εμφάνισαν ήπια υπέρταση. Δύο ασθενείς ωστόσο διέκοψαν τη θεραπεία λόγω επιπλοκών (ο ένας λόγω αύξησης της κρεατινίνης του ορού και ο άλλος λόγω παγκρεατίτιδας) και σε έναν ασθενή διαπιστώθηκε καρκίνος των πνευμόνων.⁶⁶

ΣΚΛΗΡΟΔΕΡΜΙΑ

Η σκληροδερμία είναι μία αυτοάνοση νόσος του

κολλαγόνου αγγειακού ιστού, η οποία χαρακτηρίζεται από συμμετρική σκλήρυνση και πάχυνση του δέρματος, ενώ μπορεί να προσβάλλει και τον οισοφάγο, τους πνεύμονες, την καρδιά και τους νεφρούς. Η αντιμετώπιση των δερματικών βλαβών είναι κυρίως συμπτωματική. Τα ανοσοκατασταλτικά, μεταξύ των οποίων και η κυκλοσπορίνη, έχουν δοκιμαστεί για τη θεραπεία της νόσου, αλλά ο ακριβής μηχανισμός δράσης στη σκληροδερμία παραμένει άγνωστος.¹

Σε μία μελέτη των Morton et al συμμετείχαν 16 ασθενείς με προϊούσα σκλήρυνση, στους οποίους χορηγήθηκε κυκλοσπορίνη σε δόση από 2.4 έως 4.1 mg/kg/ημέρα, ενώ ένας ασθενής έλαβε επιπλέον πρεδνιζολόνη.⁶⁷ Διαπιστώθηκε σημαντική βελτίωση στη σκλήρυνση του δέρματος στο 50% των ασθενών, ενώ παράλληλα παρατηρήθηκε και υποστροφή των εμφράκτων των δακτύλων. Δεκατέσσερις ασθενείς ωστόσο, εμφάνισαν ανεπιθύμητες ενέργειες, με αποτέλεσμα τη διακοπή της θεραπείας σε 12 από αυτούς.⁶⁷

ΟΖΩΔΗΣ ΚΝΗΦΗ

Η οζώδης κνήφη είναι μία χρόνια δερματοπάθεια που χαρακτηρίζεται από την παρουσία ποικίλου μεγέθους βλατίδων με κεντρική εφελκίδα και έντονο κνησμό. Οι βλάβες κατανέμονται αρχικά στις εκτατικές επιφάνειες των άκρων και στη συνέχεια στον κορμό.⁶⁵

Η κυκλοσπορίνη μπορεί να αποδειχθεί χρήσιμη στη θεραπεία της οζώδους κνήφης στις περιπτώσεις που οι συνήθεις θεραπείες (τοπική αγωγή, PUVA) έχουν αποτύχει. Οι Griffiths et al προτείνουν τη χρήση κυκλοσπορίνης σε δόση 2.5 mg/kg/ημέρα και υποστηρίζουν ότι με την αγωγή αυτή επιτυγχάνεται κλινική ανταπόκριση μετά από την πάροδο 4 εβδομάδων περίπου και πλήρη ύφεση σε 6 με 7 μήνες.¹

ΑΣΦΑΛΕΙΑ ΚΑΙ ΑΝΟΧΗ ΤΗΣ ΚΥΚΛΟΣΠΟΡΙΝΗΣ ΣΤΗΝ ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΡΑΞΗ

Οι κύριες ανεπιθύμητες ενέργειες της κυκλοσπορίνης περιλαμβάνουν την νεφροτοξικότητα, την αύξηση της αρτηριακής πίεσης και την ανάπτυξη καρκίνων του δέρματος εκτός κακοήθους μελανώματος. Σπανιότερα παρατηρούνται κόπωση, γαστρεντερικές διαταραχές (ναυτία, έμετοι, διάρροια), διαταραχές του ΚΝΣ και του ΠΝΣ (κεφαλαλγία, παραισθησίες),

καθώς και υπερπλασία των ούλων, οι οποίες είναι συνήθως ήπιες και αυτοπεριοριζόμενες.⁶⁸

Η σημαντικότερη ανεπιθύμητη ενέργεια της κυκλοσπορίνης είναι η νεφροτοξικότητα, που είναι κοινή σε όλους τους αναστολείς της καλσινευρίνης (όπως π.χ. και στο τακρόλιμους) και όχι μόνο στην κυκλοσπορίνη.⁶⁸ Η κυκλοσπορίνη προκαλεί αγγειοσπασμό με αποτέλεσμα ελαττωμένη νεφρική αιματική ροή, ελαττωμένη κάθαρση της ενδογενούς κρεατινίνης και αύξηση της τιμής της κρεατινίνης του ορού. Η νεφροτοξικότητα της κυκλοσπορίνης συσχετίζεται με τη δόση και τη διάρκεια χορήγησης του φαρμάκου και εμφανίζεται σχεδόν αποκλειστικά σε παρατεταμένη χορήγηση υψηλών δόσεων (περισσότερο από 5 mg/kg/ημέρα).^{69,70}

Η νεφροτοξικότητα της κυκλοσπορίνης απαιτεί την τακτική παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας του ασθενούς. Αυτό επιτυγχάνεται με τη μέτρηση της κρεατινίνης του ορού αρχικά πριν από την έναρξη της αγωγής και κατόπιν κάθε δύο εβδομάδες για τους τρεις πρώτους μήνες της θεραπείας και άπαξ μηνιαίως στη συνέχεια. Όταν η χορήγηση της κυκλοσπορίνης υπερβαίνει τους 12 μήνες, συνιστάται ακριβής εκτίμηση της νεφρικής λειτουργίας μέσω μέτρησης του ρυθμού κάθαρσης της κρεατινίνης (GFR) επίσης.^{1,71} (Πίνακας 2) Σε περίπτωση που η τιμή της κρεατινίνης του ορού αυξηθεί πάνω από το 30% της αρχικής (προ της έναρξης της θεραπείας) τιμής, επιβάλλεται μείωση της δόσης της κυκλοσπορίνης, ακόμα και αν αυτή η αύξηση κυμαίνεται εντός φυσιολογικών ορίων.^{69,72} Οι οξείες αυτές μεταβολές της νεφρικής λειτουργίας είναι συνήθως λειτουργικής φύσης και αντιστρεπτές μετά από μείωση της δόσης ή διακοπή της κυκλοσπορίνης.⁷³

Αύξηση της αρτηριακής πίεσης είναι επίσης πιθανή κατά τη διάρκεια της αγωγής με κυκλοσπορίνη. Μελέτες σε ψωριασικούς ασθενείς έχουν δείξει εμφάνιση νέων περιστατικών υπέρτασης σε ποσοστό 12-14% των ασθενών.^{74,75} Στην πλειοψηφία των περιπτώσεων η υπέρταση ελέγχεται με μείωση της δόσης της κυκλοσπορίνης ή χορήγηση αντιυπερτασικής αγωγής. Η παρακολούθηση της αρτηριακής πίεσης των ασθενών που λαμβάνουν κυκλοσπορίνη γίνεται με καταμέτρηση αυτής προ της έναρξης της αγωγής και κατόπιν ανά δεκαπενθήμερο τον πρώτο μήνα και ανά μήνα στη συνέχεια¹ (Πίνακας 2).

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

- Τα σύγχρονα βιβλιογραφικά δεδομένα υπογραμ-

Πίνακας 2	Παράμετροι παρακολούθησης των ασθενών που λαμβάνουν κυκλοσπορίνη
	Νεφρική λειτουργία
	(i) Μέτρηση της κρεατινίνης του ορού πριν από την έναρξη της αγωγής και ανά 2 εβδομάδες για τους πρώτους 3 μήνες. Μέτρηση ανά μήνα στη συνέχεια. (ii) Για ασθενείς που λαμβάνουν κυκλοσπορίνη >12 μήνες συνεχώς, απαιτείται μέτρηση GFR ετησίως.
	Αρτηριακή πίεση
	<ul style="list-style-type: none"> • Μέτρηση της ΑΠ πριν από την έναρξη της αγωγής, και ανά 2 εβδομάδες για τον πρώτο μήνα. • Μέτρηση ανά μήνα στη συνέχεια.
	Τροποποιημένο από: Griffiths CE, Katsambas A, Dijkmans BA et al: Update on the use of ciclosporin in immune-mediated dermatoses. Br J Dermatol. 2007; 156(2):390-1.

μίζουν την αποτελεσματικότητα και ασφάλεια της κυκλοσπορίνης στη θεραπεία και πολλών άλλων αυτάνοσων δερματοπαθειών πλην της ψωρίασης.

- Στην ατοπική δερματίτιδα η κυκλοσπορίνη ενδείκνυται για τις περιπτώσεις αποτυχίας της τοπικής αγωγής, αλλά και στη θεραπεία του δυσιδρωσικού εκζέματος. Η χρήση της κυκλοσπορίνης στην ατοπική δερματίτιδα επιτυγχάνει γρήγορη και παρατεταμένη ανακούφιση του ασθενούς από τα βασανιστικά συμπτώματα της νόσου, ενώ βελτιώνει ραγδαία την ποιότητα ζωής του ασθενούς και των οικείων του.
- Η κυκλοσπορίνη θεωρείται σήμερα ως θεραπεία πρώτης γραμμής για την αντιμετώπιση του γαγγραινώδους πυοδέρματος και της παλαμοπελματικής φλυκταίνωσης.
- Η χορήγηση κυκλοσπορίνης ελέγχει επιτυχώς τον ομαλό λειχήνα, ενώ ο συνδυασμός της με κορτικοστεροειδή είναι αποτελεσματικός στην αντιμετώπιση των αυτοάνοσων πομφολυγωδών δερματοπαθειών. Η τοπική χρήση κυκλοσπορίνης βοηθά στη θεραπεία των βλαβών των βλεννογόνων, ειδικά στον ομαλό λειχήνα.
- Η κυκλοσπορίνη μπορεί επίσης να φανεί χρήσιμη σε ανθεκτικές περιπτώσεις χρόνιας δερματοπάθειας των χεριών και των ποδιών, χρόνιας ιδιοπαθούς κνίδωσης και οζώδους κνήφης, ενώ έχει δοκιμαστεί και στη θεραπεία της σκληροδερμίας.
- Η χορήγηση της κυκλοσπορίνης για την αντιμετώπιση των αυτοάνοσων δερματοπαθειών έχει αποδειχτεί ασφαλής και καλά ανεκτή, ενώ η πιθανότητα ανεπιθύμητων ενεργειών από τη χρήση της ελαττώνεται σε μεγάλο βαθμό με την τήρηση των διεθνών οδηγιών για τη θεραπεία και την παρακολούθηση του ασθενούς.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Griffiths C, Katsambas A, Dijkmans B et al. Update on the use of ciclosporin in immune-mediated dermatoses. Br J Dermatol 2006; 155: Suppl 2:1-16.
2. Kaminska B, Gaweda W, Walerych Z, Zawadzka M. Molecular mechanisms of neuroprotective action of immunosuppressants: facts and hypotheses. J Cell Mol Med 2004; 8:45-58.
3. Stein C, Murray J, Wood A. Inhibition of stimulated interleukin-2 production in whole blood: a practical measure of cyclosporine effect. Clin Chem 1999; 49:1477-84.
4. Mrowietz U, Ruzicka T. Cyclosporin A for psoriasis. Dermatologic Ther 1999; 11:60-6.
5. Bowcock A, Krueger J. Getting under the skin: immunogenetics of psoriasis. Nat Rev Immunol 2005; 5:699-711.
6. Harrington L, Hatton R, Mangan P et al. Interleukin 17-producing CD4+ effector T cells develop via a lineage distinct from the T helper type 1 and 2 lineages. Nat Immunol 2005; 6:1123-32.
7. Park H, Li Z, Yang X et al. A distinct lineage of CD4 T cells regulates tissue inflammation by producing interleukin 17. Nat Immunol 2005; 6:1133-41.
8. Wynn T. T(H)-17: a giant step from T(H)1 and T(H)2. Nat Immunol 2005; 6:1069-70.
9. Yen D, Cheung J, Scheerens H et al. IL-23 is essential for T cell-mediated colitis and promotes inflammation via IL-17 and IL-6. J Clin Invest 2006; 116: 1310-6.
10. Bailey S, Schreiner B, McMahon E et al. CNS myeloid DCs presenting endogenous myelin peptides "preferentially" polarize CD4+ T(H)-17 cells in relapsing EAE. Nat Immunol 2007; 8:172-80.
11. Bettelli E, Oukka M, Kuchroo V. T(H)-17 cells in the circle of immunity and autoimmunity. Nat Immunol 2007; 8:345-50.
12. Liang S, Tan X, Luxenberg D et al. Interleukin (IL)-22 and IL-17 are coexpressed by Th17 cells and cooperatively enhance expression of antimicrobial peptides. J Exp Med 2006; 203:2271-9.
13. Lee E, Trepicchio W, Oestreicher J et al. Increased ex-

- pression of interleukin 23 p19 and p40 in lesional skin of patients with psoriasis vulgaris. *J Exp Med* 2004; 199: 125-30.
14. Wilson N, Boniface K, Chan J et al. *Nat Immunol* 2007; 8:950-7.
 15. Piskin G, Sylva, Steenland R, Bos J et al. In vitro and in situ expression of IL-23 by keratinocytes in healthy skin and psoriasis lesions: enhanced expression in psoriatic skin. *J Immunol* 2006; 176:1908-15.
 16. Fitch E, Harper E, Skorcheva I et al. Pathophysiology of psoriasis: recent advances on IL-23 and Th17 cytokines. *Curr Rheumatol Rep* 2007; 9: 461-7.
 17. Kastelein R, Hunter C, Cua D. Discovery and biology of IL-23 and IL-27: related but functionally distinct regulators of inflammation. *Annu Rev Immunol* 2007; 25: 221-42.
 18. Wolk K, Witte E, Wallace E et al. IL-22 regulates the expression of genes responsible for antimicrobial defense, cellular differentiation, and mobility in keratinocytes: a potential role in psoriasis. *Eur J Immunol* 2006; 36: 1309-23.
 19. Zheng Y, Danilenko D, Valdez P et al. Interleukin-22, a T(H)17 cytokine, mediates IL-23-induced dermal inflammation and acanthosis. *Nature* 2007; 445:648-51.
 20. Lowes M, Kikuchi T, Fuentes-Duculan J et al. Psoriasis vulgaris lesions contain discrete populations of Th1 and Th17 T cells. *J Invest Dermatol* 2008; 128:1207-11.
 21. Bang K, Lund M, Mogensen S et al. In vitro culture of skin-homing T lymphocytes from inflammatory skin diseases. *Exp Dermatol* 2005; 14:391-7.
 22. Finlay A. Measures of the effect of adult severe atopic eczema on quality of life. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1996; 7:149-54.
 23. Kiebert G, Sorensen S, Revicki D. Atopic dermatitis is associated with a decrement in health-related quality of life. *Int J Dermatol* 2002; 41:151-8.
 24. Czech W, Brutigam M, Weidinger G et al. A body-weight-independent dosing regimen of cyclosporine microemulsion is effective in severe atopic dermatitis and improves quality of life. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42:653-9.
 25. Granlund H, Erko P, Remitz A. Comparison of cyclosporin and UVAB phototherapy for intermittent one-year treatment of atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol* 2001; 81:22-7.
 26. Schiffner R, Schiffner-Rohe J, Landthaler M et al. Treatment of atopic dermatitis and impact on quality of life: a review with emphasis on topical non-corticosteroids. *Pharmacoeconomics* 2003; 21:159-79.
 27. Ellison J, Patel L, Ray D. Hypothalamic-pituitary-adrenal function and glucocorticoid sensitivity in atopic dermatitis. *Paediatric* 2000; 105:794-9.
 28. Ellis C, Luger T. on behalf of the ICCAD II Faculty. International consensus conference in atopic dermatitis II (ICCAD II): clinical update and current treatment strategies. *Br J Dermatol* 2003; 148:(Suppl. 63):3-10.
 29. Olesen A, Bang K, Juul S, Thestrup-Pedersen K. Stable incidence of atopic dermatitis among children in Denmark during the 1990s. *Acta Derm Venereol* 2005; 85:244-7.
 30. VanJoost T, Stolz E, Heule F. Efficacy of low-dose cyclosporin in severe atopic skin disease. *Arch Dermatol* 1987; 123:166-7.
 31. Sowden J, Berth-Jones J, Ross J. Double-blind controlled crossover study of cyclosporin in adults with severe atopic dermatitis. *Lancet* 1991; 338:137-40.
 32. Harper J, Ahmed I, Barclay G. Cyclosporin for severe childhood atopic dermatitis: short course versus continuous therapy. *Br J Dermatol* 2000; 142:52-8.
 33. Von Ruden U, Bunikowski R, Brautigam M et al. Cyclosporin A treatment of children with severe atopic dermatitis improves quality of life of their mothers. *Dermatol Psychosom* 2002; 3:14-8.
 34. Bologna J, Jorizzo J, Rapini R. *Dermatology* (on.Line). In: Amsterdam: Elsevier 2003 <http://www.dermtext.com>.
 35. Vidal D, Puig L, Gilaberte M et al. Review of 26 cases of classical pyoderma gangrenosum: clinical and therapeutic features. *J Dermatol Treat* 2004; 15:146-52.
 36. Friedman S, Marion J, Scherl E. Intravenous cyclosporine in refractory pyoderma gangrenosum complicating inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2001; 7:1-7.
 37. Reichrath J, Bens G, Bonowitz A et al. Treatment recommendations for pyoderma gangrenosum: an evidence-based review of the literature based on more than 350 patients. *J Am Acad Dermatol* 2005; 53:273-83.
 38. Erko P, Granlund H, Remitz A. Double-blind placebo-controlled study of long-term low-dose cyclosporin in the treatment of palmoplantar pustulosis. *Br J Dermatol* 1998; 139:997-1004.
 39. Harman K, Albert S, Black M. Guidelines for the management of pemphigus vulgaris. *Br J Dermatol* 2003; 159:926-37.
 40. Lapidot M, David M, Ben-Amitai D. The efficacy of combined treatment with prednisone and cyclosporine in patients with pemphigus: preliminary study. *J Am Acad Dermatol* 1994; 30:752-7.
 41. Thorne J, Jabs D, Nikolskaia O. Lichen planus and cicatrizing conjunctivitis: characterization of five cases. *Am J Ophthalmol* 2003; 136:239-43.
 42. Eisen D, Ellis C, Duell E. Effect of topical cyclosporine rinse on oral lichen planus: a double-blind analysis. *N Engl J Med* 1990; 323:290-4.
 43. Eisen D, Griffiths C, Ellis C et al. Cyclosporin wash for oral lichen planus. *Lancet* 1990; 335:535-6.
 44. Eisen D, Ellis C, Duell E et al. Effect of topical cyclosporine rinse on oral lichen planus. A double-blind analysis. *N Engl J Med* 1990; 323:290-4.
 45. Harpenau L, Plemons J, Rees T. Effectiveness of a low dose of cyclosporin in the management of patients with oral erosive lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1995; 80:161-7.
 46. Eisen D, Ellis C. Topical cyclosporine for oral mucosal disorders. *J Am Acad Dermatol* 1990; 23:1259-63.
 47. Pacor M, Biasi D, Urbani G et al. [The efficacy of cyclosporin for topical use in oral lichen planus]. *Minerva Stomatol* 1994; 43:129-32.
 48. Lopez-Lopez J, Rosello-Llabres X. Cyclosporine A, an alternative to the oral lichen planus erosive treatment. *Bull Group Int Rech Sci Stomatol Odontol* 1995; 38:33-8.

49. Frances C, Boisnic S, Etienne S et al. Effect of the local application of ciclosporine A on chronic erosive lichen planus of the oral cavity. *Dermatologica* 1988; 177:194-5.
50. Gaeta G, Serpico R, Femiano F. Cyclosporin bioadhesive gel in topical treatment of erosive oral lichen planus. *Int J Immunopathol Pharmacol* 1994; 7:125-36.
51. Gombos F, Cappello B, Gaeta G et al. [Cyclosporin in a bioadhesive formulation in the therapy of oral erosive lichen planus. A clinico.experimental evaluation]. *Minerva Stomatol* 1992; 41:385-9.
52. Epstein J, Truelove E. Topical cyclosporine in a bioadhesive for treatment of oral lichenoid mucosal reactions: an open label clinical trial. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1996; 82:532-6.
53. Levell N, Macleod R, Marks J. Lack of effect of cyclosporin mouthwash in oral lichen planus. *Lancet* 1991; 337:796-7.
54. Porter S, Scully C, Eveson J. The efficacy of topical cyclosporin in the management of desquamative gingivitis due to lichen planus. *Br J Dermatol* 1993; 129:753-5.
55. Becherel P, Chosidow O, Boisnic S et al. Topical cyclosporine in the treatment of oral and vulvar erosive lichen planus: a blood level monitoring study. *Arch Dermatol* 1995; 131:495-6.
56. Veller F, Catalano P. Effect of local applications of ciclosporin in chronic ulcerative lichen planus. *Dermatologica* 1991; 182:65.
57. Ho V, Conklin R. Effect of topical cyclosporine rinse on oral lichen planus. *N Engl J Med* 1991; 325:435.
58. Itin P, Surber C, Buchner S. Lack of effect after local treatment with a new ciclosporin formulation in recalcitrant erosive oral lichen planus. *Dermatology* 1992; 185:262-5.
59. Voute A, Schulten E, Langendijk P et al. Cyclosporin A in an adhesive base for treatment of recalcitrant oral lichen planus. An open trial. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1994; 78:437-41.
60. Jungell P, Malmstrom M. Cyclosporin A mouthwash in the treatment of oral lichen planus. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1996; 25:60-2.
61. Mirmirani P, Willey A, Price V. Short course of oral cyclosporine in lichen planopilaris. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49:667-71.
62. Fradin M, Ellis C, Goldfarb M. Oral ciclosporine for severe chronic idiopathic urticaria and angioedema. *J Am Acad Dermatol* 1991; 25:1065-7.
63. Di Gioacchino M, Di Stefano F, Cavallucci E. Treatment of chronic idiopathic urticaria and positive autologous serum skin test with cyclosporine: clinical and immunological evaluation. *Allergy Asthma Proc* 2003; 24:285-90.
64. Grattan C, O'Donnell B, Francio D. Randomized double-blind study of cyclosporin in chronic "idiopathic" urticaria. *Br J Dermatol* 2000; 143:365-72.
65. Bologna J, Jorizzo J, Rapini R. *Dermatology*, Vol. one: Elsevier. 2008.
66. Engineer L, Ahmed A. Emerging treatment for epidermolysis bullosa acquisita. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44:818-28.
67. Morton S, Powell R. Cyclosporin and tacrolimus: their use in a routine clinical setting for scleroderma. *Rheumatology* 2000; 39:865-9.
68. Serkova N, Christians U. Transplantation: toxicokinetics and mechanisms of toxicity of cyclosporine and macrolides. *Curr Opin Invest Drugs* 2003; 4:1287-96.
69. Mihatsch M, Wolff K. A consensus report: cyclosporin A therapy for psoriasis. *Br J Dermatol* 1990; 122:(Suppl. 26):1-3.
70. Young E, Ellis C, Messana J. A prospective study of renal structure and function in psoriasis patients treated with ciclosporin. *Kidney Int* 1994; 46:1216-22.
71. Griffiths C, Dubertret L, Ellis C. Ciclosporin in psoriasis clinical practice: an international consensus statement. *Br J Dermatol* 2004; 150:(Suppl. 67):S11-23.
72. Feutren G, Mihatsch M. Risk factors for cyclosporin-induced nephropathy in patients with autoimmune diseases. *International Kidney Biopsy Registry of Cyclosporin in Autoimmune Diseases. Engl J Med* 1992; 326:1654-60.
73. Lowe N, Wieder J, Rosenbach A. Long-term low-dose cyclosporine therapy for severe psoriasis. Effects on renal function and structure. *J Am Acad Dermatol* 1996; 35:710-9.
74. Ho V, Griffiths C, Albrecht G. Intermittent short courses of cyclosporin (Neoral) for psoriasis unresponsive to topical therapy: a 1-year multicentre, randomised study. *Br J Dermatol* 1999; 141:283-91.
75. Faerber L, Braeutigam M, Weidinger G. Cyclosporine in severe psoriasis: results of a meta-analysis. *Am J Clin Dermatol* 2001; 2:41-7.

Αθήνηλογραφία: Α. Ξανθινάκη

Νοσοκομείο "Α. Συγγρός"

Ι. Δραγούμη 5, 161 21 Καισαριανή, Αθήνα

Τηλ.: 697 655 3630

E-mail: xanthinaki@yahoo.gr

Η ΠΙΟ ΔΥΝΑΤΗ Φωτοπροστασία UVA-UVB



FROÏKA®

SUNCARE

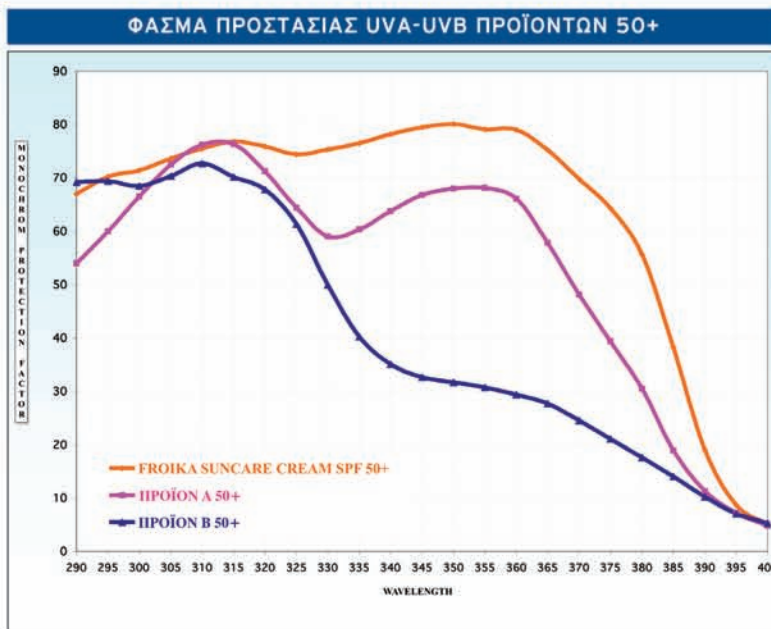
Αντιλιακή
ΠΡΟΣΤΑΣΙΑ
SPF 30 40 50+

AFTER SUN

- ☀ ΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΠΡΟΣΤΑΣΙΑ
- ☀ ΙΣΧΥΡΗ ΕΝΥΔΑΤΩΣΗ
ΜΕ ΥΑΛΟΥΡΟΝΙΚΟ ΟΞΥ
- ☀ ΝΕΑ ΦΩΤΟΣΤΑΘΕΡΑ ΦΙΛΤΡΑ
ΑΔΙΑΒΡΟΧΕΣ ΣΥΝΘΕΣΕΙΣ
- ☀ ΧΩΡΙΣ PARABEN



M. ΠΙΤΣΙΛΙΔΗΣ Α.Ε.



Η ΜΕΓΑΛΥΤΕΡΗ ΠΡΟΣΤΑΣΙΑ UVA
UVA=ULTRA (5★)



FROÏKA SUNCARE
50+ CREAM

FROÏKA® Α.Β.Ε.Ε.

ΑΘΗΝΑ: Αγηολάου 36, 166 75, τηλ.: 210 9605610-15, Fax: 210 9620097. ΘΕΣ/ΝΙΚΗ: Αριστοτέλους 28, τηλ.: 2310 243746, Fax: 2310 243747
Web site: www.froika.com, E-mail: info@froika.com, Τηλ. Επικοινωνίας: 210 9605610