

Psoriasis Vulgarisin Topikal Tedavisinde Kalsipotriol Monoterapisi ile Kalsipotriol ve Klobetazol Propiyonat Kombinasyon Tedavisinin Karşılaştırılması

COMPARISON OF CALCIPOTRIOL MONOTHERAPY WITH COMBINATION THERAPY OF CALCIPOTRIOL AND CLOBETASOL PROPIONATE IN TOPICAL TREATMENT OF PSORIASIS VULGARIS

Pınar Yüksel BAŞAK*

* Yrd.Doç.Dr., Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji AD, ISPARTA

Özet

Amaç: Bu çalışmada psoriasis tedavisinde tek başına kalsipotriol ile klobetazol propiyonat ardından uygulanan kalsipotriol tedavilerinin klinik etkinlik ve güvenilirlik açısından karşılaştırılmaları amaçlandı.

Materyel ve Metod: Kronik plak tip psoriasis tanısı alan 24 hastanın herbirinde 2 simetrik lezyon belirlenerek sağdakine toplam 6 hafta süreyle günde 2 kez kalsipotriol, soldakine ise günde 2 kez, ilk 2 hafta klobetazol propiyonat ve sonraki 4 hafta kalsipotriol uygulandı.

Bulgular: Tedavinin 4. haftasında kombinasyon tedavisi kullanılan lezyonlarda diğer gruba göre anlamlı derecede düzelme saptandı ($p<0.05$).

Sonuç: Klobetazol propiyonat ile kombine edilen topikal kalsipotriol tedavisinin, psoriasis vulgariste tek başına uygulanan kalsipotriolden daha etkili ve güvenilir olduğu sonucuna varıldı.

Anahtar Kelimeler: Psoriasis, Kalsipotriol, Kombine tedaviler, Klobetazol propiyonat

T Klin Dermatoloji 2001, 11:137-140

Summary

Purpose: In this study, it was aimed to compare calcipotriol monotherapy with combination of clobetasol propionate in the treatment of psoriatic patients in means of clinical efficacy and safety.

Materials and Methods: Twenty-four patients with chronic plaque type psoriasis were recruited. Two symmetrical lesions were selected for each patient and calcipotriol, bd was applied to the right side for 6 weeks whereas the left side was treated with clobetasol propionate, bd for 2 weeks, followed by calcipotriol, bd up to 4 weeks.

Results: Significant improvement was detected with the combination therapy at the end of 4 weeks ($p<0.05$).

Conclusion: Combination of calcipotriol with clobetasol propionate was superior to calcipotriol monotherapy in the treatment of chronic plaque type psoriasis.

Key Words: Psoriasis, calcipotriol, Combination therapies, Clobetasol propionate

T Klin J Dermatol 2001, 11:137-140

Psoriasis toplumda %1-3 sıklıkta görülen, kronik, inflamatuvar ve tekrarlayıcı bir hastalıktır (1,2). Etyopatogenezi konusundaki bilgilerin sınırlı olması nedeniyle uygulanan tedaviler sonucu geçici iyileşme dönemleri sağlanabilmekte-

dir. Güçlü to-pikal kortikosteroidlerin psoriatik lezyonları hızla iyileştirici etkilerine rağmen 2 haftadan uzun süreli uygulamalarda ortaya çıkan yan etkiler, tolerans ve hızlı nüks gelişimi, tedavideki kullanımlarını kısıtlamaktadır (3). Bir vitamin D analogu olan kalsipotriolün (K) psoriasis vulgaris tedavisinde etkili ve emniyetli bir seçenek olduğu bildirilmektedir (4-8). Etki mekanizması tam olarak bilinmemesine rağmen in vitro çalışmalarda antiproliferatif, immünomodülatör etkileri ve keratinosit diferansiyasyonuna neden olduğu

Geliş Tarihi: 18.09.2000

Yazışma Adresi: Dr.Pınar Yüksel BAŞAK
Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi
Dermatoloji AD, ISPARTA

gösterilmiştir (6,8,9). K uygulama yerinde yanma, kaşıntı, follikülit yanında hiperkalsemi riski oluşturabilir (10).

Son yıllarda orta şiddette ve şiddetli psoriasis uzun süreli tedavisinde çeşitli yöntemlerin kombinasyonu ile yeni yaklaşımlar denenmektedir. Kombinasyon tedavilerinin amacı etkinliğin artırılması, yan etkilerin azaltılması ve tedavi süresinin kısaltılmasıdır (2,3,11,12). Çalışmamızda kronik plak tip psoriasis tedavisinde 1,25 dihidroksikolekalsiferol içeren topikal K tek başına ve güçlü bir topikal steroid olan klobetazol propiyonat (KP) ile kombine kullanılarak her iki tedavinin etkinlik ve güvenilirliklerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Materyel ve Metod

Çalışmaya Aralık 1998-Eylül 1999 tarihleri arasında Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Bölümü'ne başvuran ve kronik plak tip psoriasis tanısı alan 24 hasta katıldı. Olguların yaş, cins, psoriasis süresi ve yerleşimi kaydedildi. Hastaların 2 hafta önce topikal ve 4 hafta önce oral anti-psoriatik ilaç kullanmamalarına dikkat edildi. Jeneralize lezyonu olan olgular, karaciğer/böbrek fonksiyon bozukluğu saptananlar, gebeler, alkol veya psoriasis alevlendirecek ilaç kullananlar çalışma dışı bırakıldı.

Hastalara tedavi öncesinde 1 hafta süreyle %5 salisilik asit/%10 üre içeren topikal preparat önerildi. Her hastada çapı 2cm'den büyük ve simetrik 2 adet psoriatik plak belirlenerek sağdakine toplam 6 hafta süreyle günde 2 kez K pomad (0.05mg/g), soldakine ise yine günde 2 kez olmak üzere ilk 2 hafta KP pomad (0.5mg/g) ve sonraki 4 hafta K uygulandı. Herbir taraf için haftada en fazla 25g K kullanılması önerildi. Hastalar tedavinin 2., 4., 6. haftalarında ve tedaviden 1 ay sonra kontrol edildiler. Lezyonların şiddeti eritem, skuam, infiltrasyon ve kaşıntı açısından (0:yok, 1:hafif, 2:orta, 3:şiddetli) değerlendirildi. Eritem, skuam ve infiltrasyon skorlarının toplamı ESI skoru olarak kabul edildi. Tedavi öncesi ve sonrasında serum kalsiyum düzeyleri incelendi. Yan etkiler ve nüks oranları kaydedildi. ESI skorlarının karşılaştırılacağı grupların varyans analizi için Kruskal Wallis ve gruplar arasındaki farkın incelenmesinde Mann Whitney U testleri kullanıldı. Hastalık şiddetinde

belirlenen değişiklikler ile yaş ve hastalık süresi arasındaki ilişki Pearson korelasyon testi ile değerlendirildi. İstatistiksel hata payı (p) <0.05 olan değerler için anlamlı olarak kabul edildi.

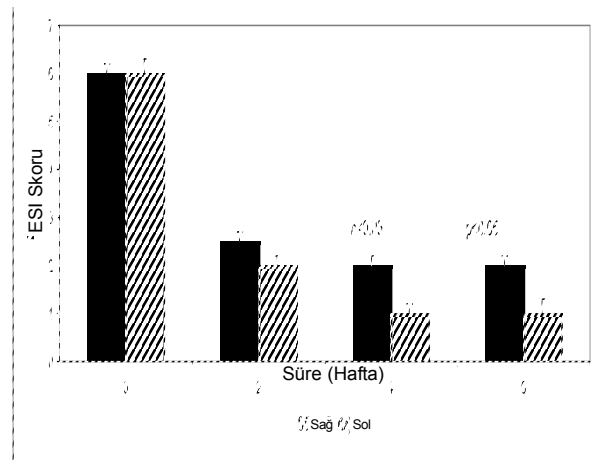
Bulgular

Psoriasisli hastaların 6'sı (%25) erkek, 18'i (%75) kadın olup yaşları 14-56 (ortalama: 31.9±2.9) arasında değişmekte idi. Psoriasis süresi 1-20 (ortalama: 10.2±1.4) yıl olarak belirlendi. Seçilen her lezyon için eritem, skuam ve infiltrasyon skorlarının toplanmasıyla elde edilen ESI indekslerinin tedavi başı, 2., 4. ve 6. haftalardaki ortalamaları ve tedavi başlangıcına göre iyileşme yüzdeleri Tablo 1'de görülmektedir. ESI skorları değerlendirildiğinde tedavinin 4. haftasında kombinasyon tedavisi kullanılan lezyonlarda diğer lezyonlara göre anlamlı derecede düzleşme saptandı (p<0.05) (Şekil 1). Kaşıntı skorları açısından 2 lezyon arasında fark yoktu (p>0.05). Tedavinin 4.

Tablo 1. Sağ ve sol lezyon gruplarında ESI skorlarındaki düşüş oranları

Hafta	Sağ (K) (ort± SEM)	Sol (KP+K) (ort± SEM)	Sağ Değişim(%)	Sol Değişim(%)
0	6±0.2	6±0.3	0	0
2	2,5±0.2	2±0.2	58.3	66.6
4	2±0.2	1±0.2	66.6	83.3*
6	2±0.2	1±0.3	66.6	83,3*

*p<0.05



Şekil 1. ESI skorlarının tedavi gruplarındaki dağılımı.

haftasında kombinasyon tedavisi uygulanan tarafta hastalık şiddetinde belirlenen değişiklikler ile yaş ($r=0.039$), cins ve hastalık süresi ($r=0.038$) arasında ise ilişki saptanmadı ($p>0.05$).

Kombinasyon tedavisi verilen 9 lezyonda tam iyileşme sağlanırken, K ile tedavi edilen lezyonlarda 6. hafta sonunda sadece 1 lezyonun ESI skorları 0'a indi. Kombinasyon tedavisi kullanılan tarafta tedavi kesildikten 1 ay sonra nüks oranlarında belirgin azalma saptandı ($p<0.05$). K monoterapisi alan lezyonlardan birinde irritasyon, 3 lezyonda kaşıntı ve 1 lezyonda kızarıklık saptanırken KP'nin ardından K uygulanan lezyonlarda hiçbir yan etki bildirilmedi. Tüm olgularda tedavi öncesi ve sonrasında serum kalsiyum düzeyleri normal sınırlarda idi.

Tartışma

Son yıllarda D3 vitamininin biyoaktif formlarının deri hücrelerine afinitelerinin dikkat çektiği ve araştırmacıları bu vitamin grubunun fonksiyonlarıyla ilgili buluşlara yönelttiği bildirilmektedir¹³. Aktaş ve ark.¹⁴ K ile plaseboyu karşılaştırdıkları 20 psoriazisli hastada K'un klinik olarak anlamlı derecede iyileşme sağladığını bildirmişlerdir. Aynı araştırmada K tedavisinden sonra AgNORs sayılarındaki azalmanın plaseboya göre anlamlı derecede belirgin olduğu bulunmuştur. Farklı topikal steroidler ile K'un etkinliğinin karşılaştırıldığı çalışmalarda ise K'un orta güçlü kortikosteroidler ile aynı derecede etkili olduğu saptanmıştır (6,7,15).

Psoriaziste kombine ya da dönüşümlü topikal tedaviler ile steroid etkisi hızla başlarken yan etkilerinin en az düzeye indirilmesi amaçlanmaktadır¹⁰⁻¹². Austad ve ark.⁽¹²⁾ 2 hafta KP ardından K tedavisi ile devam edilmesinin, tek başına K'e göre belirgin iyileşme sağladığını bildirmişlerdir. Kragballe ve ark.'nın yaptıkları çok merkezli bir çalışmada¹⁶ psoriazis tedavisinde günde 2 kez, 8 hafta süreyle uygulanan K'un, K/Klobetazol 17 bütirat ve K/Betametazon 17 valerat kombine tedavileri ile aynı etkinlikte olduğu bildirilmiştir. Aynı çalışmada kombine tedavi rejimi alan hastalarda K'e bağlı irritasyon riskinin azaldığı ve K'un orta derecede güçlü bir kortikosteroid ile kombine edilmesinin yeterli olduğu izlenmiş, bununla birlikte etkinliğin artması için K'un güçlü bir kor-

tikosteroid ile kombine edilmesi gerektiği öne sürülmüştür. Lebwohl ve ark. (17) K/Halobetazol kombinasyonunun, her iki ilacın tek başına uygulanmasına göre daha etkili olduğu sonucuna varmışlar ve 3 hastada izlenen hafif pruritus dışında kombine tedavi alan grupta yan etki gözlelenmemişlerdir. Başka bir çalışmada haftanın 5 günü K, 2 günü halobetazol tedavisinin, haftanın 5 günü aktif madde içermeyen taşıyıcı ve 2 günü halobetazol uygulaması ile karşılaştırıldığında, psoriazisin remisyon süresini uzattığı bildirilmiştir (18). Altı haftalık K tedavisinin, 2 haftalık K uygulaması ardından 4 hafta K/ Betametazon 17 valerat kombinasyonu ile karşılaştırıldığı çift-kör, çok merkezli bir çalışmada da kombine tedavilerin daha etkili olduğu ve atrofi, rebound gibi steroid yan etkileri yanında K'un irritatif etkisini azalttığı saptanmıştır (19). Kurumlu ve ark. (20) herbiri 20 hastadan oluşan 3 grup psoriazislide yaptıkları sağ/sol karşılaştırmalı çalışmada, 8 haftalık tedavi sonrası K'un plaseboya göre belirgin klinik iyileşme sağladığını, K/Ditranol ve K/K-UVB kombinasyonu arasında ise fark bulunmadığını bildirmişlerdir. Tedavi sonrası hiçbir grupta patolojik laboratuvar bulgusu gözlenmemiştir.

Çalışmamızda tedavinin 4. haftasında, kombinasyon tedavisi kullanılan lezyonlarda sadece K uygulanan lezyonlara karşı izlenen anlamlı derecede düzelme yanında, kombine tedavi rejimi kullanılan lezyonlarda hiçbir yan etki saptanmadığı ve nükslerin belirgin oranda azaldığı bulunmuştur. Psoriazis vulgariste tedavi seçeneklerinin zenginleştirilmesi amacıyla çeşitli tedavi kombinasyonları ile yapılacak karşılaştırmalı çalışmalara gerek olduğu düşüncesindeyiz.

KAYNAKLAR

1. Aydemir EH. Psoriazis ve benzeri dermatozlar. In: Tüzün Y, Kotoğyan A, Aydemir EH, Baransü O, eds. Dermatoloji, 2. baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 1994: 315-32.
2. Christophers E, Mrowietz U. Psoriasis. In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI, Fitzpatrick TB, eds. Dermatology in General Medicine, 5th ed. New York: McGraw-Hill, 1999: 495-521.
3. Lebwohl M. Topical application of calcipotriene and corticosteroids: Combination regimens. J Am Acad Dermatol 1997; 37: S55-58.
4. Kazeruni H, Gürgey E. 1,25-Dihidroksikolekalsiferolün

- topik kullanılmasının psoriasisdeki etkisi. *T Klin Dermatoloji* 1992; 2: 53-8.
5. Orbay HÇ, Saraçoğlu N, Sabuncu İ, Paşaoğlu Ö, Ürer SM. Psoriasis vulgaris tedavisinde kalsipotriol pomatın etkinliğinin klinik ve histopatolojik olarak değerlendirilmesi. *T J Dermatopathol* 1997; 3-4: 85-8.
 6. Kragballe K, Gjertsen BT, de Hoop D, Karlsmark T, Van de Kerkhof PCM, Larkö O et al. Double-blind, right/left comparison of calcipotriol and betamethasone valerate in treatment of psoriasis vulgaris. *Lancet* 1991; 337: 193-6.
 7. Cunliffe WJ, Berth-Jones J, Claudy A, Fairiss G, Goldin D, Gratton D et al. Comparative study of calcipotriol (MC 903) ointment and betamethasone 17-valerate ointment in patients with psoriasis vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 1992; 26: 736-43.
 8. Kragballe K, Fogh K, Sogaard H. Long-term efficacy and tolerability of topical calcipotriol in psoriasis. *Acta Derm Venereol* 1991; 71: 475-8.
 9. Kragballe K, Iversen L. Calcipotriol. A new topical antipsoriatic. *Dermatol Clin* 1993; 11: 137-41.
 10. Kundakçı N. Psoriasis tedavisi. In: Erdem C, ed. XII. Prof. Dr. A. Lütfü Tat Simpozyumu; Ana Konular, Ankara: Ayrıntı Ofset, 1995: 148-77.
 11. Kundakçı N. Psoriaziste kombine tedavi yöntemleri. In: Gürgey E, ed. XIII. Prof. Dr. A. Lütfü Tat Simpozyumu; Ana Konular, Ankara: Nurol Matbaacılık, 1997: 1-11.
 12. Austad J, Bjerke JR, Gjertsen BT, Helland S, Livden JK, Morken T et al. Clobetasol propionate followed by calcipotriol is superior to calcipotriol alone in topical treatment of psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1998; 11: 19-24.
 13. Or AN. Psoriasis vulgarisin tedavisinde yeni gelişmeler. In: Taşpınar A, ed. XI. Prof. Dr. A. Lütfü Tat Simpozyumu; Ana Konular, Ankara: Yargıcı Matbaası, 1994: 123-9.
 14. Aktaş E, Deniz C, Okumuş Y, Öztürk F, Ünver Ü. Psoriasis vulgariste topikal kalsipotriol tedavisi ve proliferatif indeksin Agnor ile gösterilmesi. In: Erdem C, ed. XII. Prof. Dr. A. Lütfü Tat Simpozyumu; Serbest Bildiriler, Ankara: Ayrıntı Ofset, 1995: 194-204.
 15. Bruce S, Epinette WW, Funicella T, Ison A, Jones EL, Loss R Jr, et al. Comparative study of calcipotriene (MC 903) ointment and fluocinonide ointment in the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1994; 31: 755-9.
 16. Kragballe K, Barnes L, Hamberg KJ, Hutchinson P, Murphy F, Moller S et al. Calcipotriol cream with or without concurrent topical corticosteroid in psoriasis: tolerability and efficacy. *Br J Dermatol* 1998; 139: 649-54.
 17. Lebwohl M, Siskin SB, Epinette W, Breneman D, Funicella T, Kalb R et al. A multicenter trial of calcipotriene ointment and halobetasol ointment compared with either agent alone for the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1996; 35: 268-9.
 18. Lebwohl M, Yoles A, Lombardi K, Lou W. Calcipotriene ointment and halobetasol ointment in the long-term treatment of psoriasis: Effects on the duration of improvement. *J Am Acad Dermatol* 1998; 39: 447-50.
 19. Ruzicka R, 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: 254-8.
 20. Kurumlu Z, Taştan HB, Gür AR, Aras N. Psoriasis vulgaris'te calcipotriol'ün tedavideki yeri. In: Güneş AT, Avcı O, Özkan Ş, Fetil E, eds. XV. Ulusal Dermatoloji Kongresi 1996, Bildiri Kitabı: 260-2.