

ALOPESİ AREATADA PİMEKROLİMUS, KALSİPOTRİOL, PİMEKROLİMUS + KALSİPOTRİOL VE KALSİPOTRİOL + BETAMETAZON DİPROPIYONATIN ETKİNLİĞİ

THE EFFICACY OF PIMECROLIMUS, CALCIPOTRIOL, PIMECROLIMUS + CALCIPOTRIOL AND CALCIPOTRIOL + BETAMETHASONE DIPROPIONATE IN THE TREATMENT OF IN ALOPECIA AREATA

Tuncer SAÇAR¹, Handan SAÇAR²

¹ Özel BucaDoruk Tıp Merkezi Dermatoloji Bölümü, İzmir

² Bornova Şifa Hastanesi Dermatoloji Bölümü, İzmir

Abstract

To investigate the effects of topical pimecrolimus (1% cream), calcipotriol (0.05mg/1gm cream), pimecrolimus + calcipotriol and calcipotriol + betamethasone dipropionate (50 microgram calcipotriol + 0.5 mg betamethasone dipropionate) on hair re-growth in the treatment of alopecia areata and to determine whether there is a presence of superiority of any of these treatment methods. The study group was consisting of 36 patients with alopecia areata referred to our dermatology policlinic between September 2008 and November 2009. All were not previously treated. During the study, hair re-growth was evaluated clinically in 1., 3. and 6. months. For clinical evaluation the hair density was scored between 0-3. The classification was accepted as: 0- no hair is present, 1- light velluses are present, 2- distinctive velluses are present, 3- distinctive velluses and terminal hair are present, Erythema, pruritus and irritation as side effects were also scored between 0-3 as 0- not present, 1- light, 2- moderate and 3- severe. The side effects seen during the treatment were also recorded. In the statistical evaluation Kruskal-Wallis test was applied and SPSS 13 was used. In all analyses 0.05 was accepted as the level of significance. From the patients included in the study 50% (18) were male, 50%(18) were female, the patients ages' varied between 19-54 years old. When the effects of pimecrolimus, calcipotriol, pimecrolimus + calcipotriol and calcipotriol + betamethasone dipropionate on hair regrowth ratio in 1.,3. and 6. months were evaluated. A statistically significant difference was found after 3. and 6. months ($p<0.05$). In the pimecrolimus + calcipotriol group, the hair re-growth ratio was statistically higher after 3. and 6. months. This group was followed by calcipotriol alone and calcipotriol + betamethasone dipropionate. When an evaluation according to erythema was made between 4 groups, it was found that erythema total score after 1. and 3. months was statistically higher in pimecrolimus + calcipotriol group. There was not a significant difference between the groups at the end of 6. months . When an evaluation according to pruritus was made between 4 groups, it was found that pruritus was statistically higher in calcipotriol applied group at the end of the first month, but there was not a significant difference between the groups at the end of 3. and 6. months. Although the pruritus score at the end of 6. months was not statistically important, it was found to be higher in pimecrolimus + calcipotriol group. When an evaluation according to irritation between 4 groups was made, it was found that there is a statistically important difference between all groups at the end of first, third and sixth months. Irritation score was found to be highest in pimecrolimus + calcipotriol group. We suggest that pimecrolimus + calcipotriol may be thought as the first option in the local treatment of alopecia areata. In our opinion, in order to enrich the treatment options of alopecia areata, there is a need of more comprehensive comparative studies with different treatment combinations. (Anatol J Clin Investig 2009;3(4);218-221).

Özet

Çalışma grubumuzu Eylül 2008-Ekim 2009 tarihleri arasında dermatoloji polikliniğine başvuran ve daha önce tedavi almamış 36 alopesi areatalı hasta oluşturdu. Alopesi tüm hastalarda saçlı deri yerleşimli idi. 1.,3. ve 6. aylarda yeni saç çıkışı klinik olarak değerlendirildi. Klinik değerlendirme için kıl yoğunluğu 0-3 arasında skorlandı. "0=hiç kıl yok", "1=hafif vellüs kılları mevcut", "2= belirgin vellüs kılları mevcut", "3=belirgin vellüs ve terminal kıllar mevcut" olarak değerlendirildi. Tedavi sırasında gözlenen yan etkiler eritem, kaşıntı ve irritasyon 0 – hiç yok, 1 – hafif, 2- orta, 3 – şiddetli şeklinde skorlandı. Çalışmaya alınan 36 hastanın yarısı kadındı ve yaşları 19-54 arasında değişmekteydi. Pimecrolimus, kalsipotriol, kalsipotriol+pimecrolimus ve kalsipotriol+betametazon dipropiyonatin 1.,3. ve 6. ay sonu yeni saç çıkışı oranı açısından değerlendirildiğinde 3. ve 6. ay sonu sonuçlarında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ($p<0.05$). Kalsipotriol+pimecrolimus uygulanan grupta 3. ve 6. ay sonunda yeni saç çıkış oranı anlamlı yüksekti. Bu grubu tek başına kalsipotriol ve kalsipotriol+betametazon dipropiyonat grubu izlemekteydi. Eritem açısından 4 grup ilaç karşılaştırıldığında 1.ci ve 3.cü ay sonunda eritem total skoru kalsipotriol+pimecrolimus tedavisi uygulanan grupta istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksekken 6. ay sonunda eritem açısından anlamlı fark yoktu. Kaşıntı açısından 4 grup karşılaştırıldığında 1.ay sonunda kalsipotriol uygulanan grupta istatistiksel anlamlı olarak yüksekken, 3. ve 6. ay sonunda anlamlı fark tespit edilmedi. 6 ay sonunda kaşıntı skoru istatistiksel olarak anlamlı olmasa da kalsipotriol+pimecrolimus uygulanan grupta daha yüksek bulundu. İritasyon açısından 4 grup karşılaştırıldığında 1.ci, 3.cü ve 6.cı ay

Tuncer SAÇAR

Özel BucaDoruk Tıp Merkezi, İzmir.

E-mail: tuncersacar@hotmail.com

sonunda tüm gruplar açısından istatistiksel anlamlı fark tespit edildi. Kaşıntı skoru en yüksek olarak kalsipotriol+pimekrolimus grubunda bulundu. Alopesi areata tedavisinde lokal tedavi olarak kalsipotriol+pimekrolimusun ilk seçenek olarak düşünülmesi gerektiği kanısındayız. Alopesi areatada tedavi seçeneklerinin zenginleştirilmesi amacıyla çeşitli tedavi kombinasyonları ile yapılacak karşılaştırmalı daha kapsamlı çalışmalara gerek olduğu düşüncesindeyiz (Anatol J Clin Investig 2009;3(4);218-221).

Giriş

Alopesi areata (AA), saçlı deri veya vücudun herhangi bir yerindeki kılların, lokalize, keskin sınırlı, yuvarlak yada oval görünümlü dökülmesiyle karakterize bir klinik tablodur. En çok tutulduğu yerler saçlı deri, kaşlar, kirpikler ve sakal bölgesidir. Etiyopatogenezi halen tam olarak bilinmemekle beraber, genetik yatkınlık immünolojik faktörler (humoral immünite, hücrel immünite, sitokinler), melanosit anormallikleri, keratinosit dejenerasyonu, nörolojik faktörler, enfeksiyonlar ve varolan bu faktörleri tetiklediği düşünülen emosyönel stres üzerinde durulmaktadır. AA'da spontan remisyon görülebilmektedir. Bugüne kadar uygulanmakta olan tüm tedavi yöntemleri palyatif olup tedavi skalp, tutulumunun yaygınlığı ve hastanın yaşına göre belirlenir [1,2].

Araştırmamızda AA tedavisinde topikal pimekrolimus (%1 krem), kalsipotriol (0.05mg/1gm krem), pimekrolimus+kalsipotriol ve kalsipotriol+betametazon dipropiyonat'ın (50 mikrogram kalsipotriol+0.5 mg betametazon dipropiyonat/1gm pomat) etkinliklerini araştırmayı amaçladık

Gereç ve Yöntem

Çalışma grubumuzu Eylül 2008-Ekim 2009 tarihleri arasında dermatoloji polikliniğimize başvuran daha önce tedavi almamış 36 saçlı deride lokalize alopesi areatası olan hastalar oluşturdu. Çalışma boyunca 1.,3. ve 6. aylarda saç çıkışı klinik olarak değerlendirildi. Klinik değerlendirme için plak içindeki kıl yoğunluğu 0-3 arasında skorlandı. 0 - hiç kıl yok, 1 - hafif vellüsler mevcut, 2 - belirgin vellüsler mevcut, 3 - belirgin vellüsler ve terminal kıllar mevcut, olarak kabul edildi. İlaç yan etkileri eritem, kaşıntı ve irritasyon da 0-3 arasında skorlandı. 0 - hiç yok, 1 -hafif, 2- orta, 3 - şiddetli. Tedavi sırasında gözlenen yan etkiler de kayıt edildi. İlaçlar günde 2 kere uygulandı.

İstatistiksel değerlendirmelerde Kruskal-Wallis testi uygulandı ve SPSS Versiyon 13 bilgisayar programı kullanıldı. Tüm analizlerde 0.05 anlamlılık düzeyi olarak kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya alınan hastaların %50'si (18) erkek, %50'si (18) de kadındı, hasta yaşları 19-54 arasında değişmekteydi.. Pimekrolimus, kalsipotriol, kalsipotriol+pimekrolimus ve kalsipotriol+betametazon dipropiyonatın 1.,3. ve

6. ay sonu yeni saç çıkışı oranı açısından değerlendirildiğinde 3. ve 6. ay sonu sonuçlarında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi($p<0.05$). Kalsipotriol+pimekrolimus uygulanan grupta 3 ve 6 aysonu yeni saç çıkış oranı anlamlı yüksekti. Bu grubu tek başına kalsipotriol ve kalsipotriol+betametazon dipropiyonat grubu izlemekteydi (Tablo 1).

Eritem açısından 4 grup ilaç karşılaştırıldığında 1.ci ve 3.cü ay sonunda eritem total skoru kalsipotriol+pimekrolimus tedavisi uygulanan grupta istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksekken 6. ay sonunda eritem açısından anlamlı fark yoktu (Tablo 2).

Kaşıntı açısından 4 grup karşılaştırıldığında 1.ay sonunda kalsipotriol uygulanan grupta istatistiksel anlamlı olarak yüksekken, 3. ve 6. ay sonunda anlamlı fark tespit edilmedi. 6 ay sonunda kaşıntı skoru istatistiksel olarak anlamlı olmasa da kalsipotriol+pimekrolimus uygulanan grupta daha yüksek bulundu (Tablo 3).

İrritasyon açısından 4 grup karşılaştırıldığında 1.ci, 3.cü ve 6.cı ay sonunda tüm gruplar açısından istatistiksel anlamlı fark tespit edildi. Kaşıntı skoru en yüksek olarak kalsipotriol+pimekrolimus grubunda bulundu (Tablo 4).

Tartışma

AA için standart bir tedavi modeli yoktur. Kullanılan tedaviler durumu tamamen düzeltmez, sadece hastalığı kontrol ederek palyatif etki gösterirler. Kronik bir hastalık olması uzun soluklu tedavi gerektirir [3]. AA'da immunolojik faktörlerin rolünün etkisi üzerinde durulduğundan hücrel immunitiyi arttıran ve özellikle T hücre fonksiyonları üzerine etkili ilaçları kullanarak yeni saç çıkışı oranlarını saptamayı amaçladık.

Pimekrolimus deride kalsiyuma bağlı serin/treonin fosfataz (kalsinörin) fosforilaz aktivitesini inhibe eder, aktive T hücre nükleer faktörünü (NF-ATp) defosforile eder. IL-2, IL-4, IL-5 gibi inflamatuvar sitokinlerin ekspresyonu için gerekli bir transkripsiyon faktörüdür. Bu ajanların diğer bir etki mekanizması da allerjik inflamasyonda katkısı olduğu bilinen IL-3, IFN-g, TNF-a ve GM-CSF gibi T hücre kökenli sitokinlerin transkripsiyon ve salınımının inhibisyonudur [4].

Antiinflamatuvar aktiviteleri ve immunomodulatörler özellikleri yüksek, sistemik immunsüpresif potansiyelleri ise düşüktür. T hücre aktivasyonunu bloke ederek etkiler. Peribulbar T-hücre infiltrasyonu yoğun aktif, progresif alopesi areata olgularında cevabın daha iyi olabileceği bildirilmiştir [5,6]. Sullivan pimekrolimusun T hücre ve mast hücre aktivasyonunun inhibe ederek antralin benzeri etki ile AA tedavisinde yararlı olabileceğini bildirmiştir [7]. Pimekrolimus T lenfosit orijinli sitokinleri inhibe ettiğinden AA' da kullanılabilir [8].

Çalışmamızda pimekrolimusun 1.ci, 3.cü ve 6.cı ay sonu yeni saç çıkışı skoruna baktığımızda alopesik plakların kapanması arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiş olup bu sonuç literatür bilgileri ile paralellik göstermektedir.

Kalsipotriol, vitamin D3 analogudur. Keratinosit proliferasyonunu inhibe eder ve terminal differensiyasyona yardımcı olur [9]. T lenfosit çoğalmasını ve IFN- γ , IL-2, IL-4 ve IL-5 oluşumunu inhibe eder, immun regülatör etkileri mevcuttur [10,11]. Yapılan bir çalışmada fare derisine yüksek doz aktif Vit D ve analoglarının uygulanmasıyla, saç gelişimi dramatik şekilde stimule olmuştur. Bu da Vit D nin kıl follikülü döngüsü üzerine olan önemli rolünü desteklemektedir [12]. Çalışmamızda kalsipotriol uygulanan gruptaki yeni saç çıkım oranı pimekrolimusa göre daha yüksek tespit edildi. Bu başarı oranının yüksekliğini kalsipotriolün kıl folikülü üzerine olan stimulan etkisinin, pimekrolimusa göre daha anlamlı yüksek oluşu ile ilgili olduğunu düşündürmektedir.

Pimekrolimus+kalsipotriol grubundaki yeni saç çıkım oranının 1.,3. ve 6. ayda diğer gruplara göre yüksek olmasını; her iki ilacın da immunomodulatör etkilerinin birbirlerini potansiyelize ettiğini, ayrıca irritasyon etkisinin bu grupta yüksek olmasından dolayı lokal kan akım hızını arttırarak folikül beslenmesini arttırarak yeni saç çıkım hızını arttırdığı kanısına

vardık. Topikal kortikosteroidler antiinflamatuvar ve immunsüpresif etkilerinden dolayı AA da kullanılmaktadırlar [13].

Literatürde kalsipotriol ve topikal kortikosteroidlerin ayrı ayrı kullanımlarına göre birlikte kullanıldıklarında etkilerinin daha da arttığı, ayrıca kalsipotriolün lokal yan etkilerini antiinflamatuvar etkisinden dolayı kortikosteroidlerin azalttığı gösterilmiştir. Kortikosteroidlerin tüm uygulama şekillerinde etkileri genel olarak immunsüpresyondur [14-19].

Mancuso ve ark. çalışmalarında topikal kortikosteroid tedavi ile 3 aylık tedavi sonrasında alopesi areatası bulunan olgularda %61 oranında klinik yanıt bildirilmiştir [20].

Kalsipotriol + betametazon dipropiyonat grubundaki yan etkilerin kalsipotriol + pimekrolimus grubuna oranla daha az görülmesini kortikosteroidlerin antiinflamatuvar etkisinin gücüne bağlı olduğunu düşündük.

Çalışmamız AA tedavisine yeni bir seçenek oluşturmaya yönelikti. Sonuçta AA lezyonlarında kalsipotriol + pimekrolimus, sırasıyla; kalsipotriol + betametazon propiyonat, tek başına kalsipotriol ve tek başına pimekrolimusa göre daha üstün olduğunu tespit edildi. Ayrıca pimekrolimus+kalsipotriol tedavisi boyunca eritemin azaldığı, kaşıntı ve irritasyonun arttığını tespit etmemize rağmen tedavinin devamına engel teskil etmediğini gördük. Hastaların, gözle görünür sonuç elde ettiğinde yan etkileri göz ardı ettiğini düşünüyoruz. Alopesi areata tedavisinde lokal tedavi olarak kalsipotriol+pimekrolimusun ilk seçenek olarak düşünülmesi gerektiği kanısındayız.

Alopesi areatada tedavi seçeneklerinin zenginleştirilmesi amacıyla çeşitli tedavi kombinasyonları ile yapılacak karşılaştırmalı daha kapsamlı çalışmalara gerek olduğu düşüncesindeyiz.

Tablo 1. Tedavi gruplarına göre yeni saç çıkma oranı

	Pimekrolimus (n:9)	Kalsipotriol (n:9)	Pimekrolimus+kalsipotriol (n:9)	kalsipotriol+betametazon dipropiyonat (n:9)	p değeri
Birinci ay	0.77±0.44	0.88±0.33	0.77±0.44	0.88±0.33	0.855
Üçüncü ay	1.11±0.33	1.44±0.52	2.11±0.60	1.44±0.52	0.007*
Altıncı ay	2.11±0.33	2.22±0.44	2.88±0.33	2.22±0.44	0.002*

*İstatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir (p<0.05).

Tablo 2. Tedavi gruplarına göre eritem görülme oranı

	Pimekrolimus (n:9)	Kalsipotriol (n:9)	Pimekrolimus+kalsipotriol (n:9)	kalsipotriol+betametazon dipropiyonat (n:9)	p değeri
Birinci ay	0.11±0.33	0.11±0.33	0.88±0.33	0.22±0.44	0.001*
Üçüncü ay	0.66±0.50	0.33±0.50	1.22±0.44	0.77±0.83	0.030*
Altıncı ay	0.11±0.33	0.22±0.44	0.22±0.44	0.33±0.50	0.741

*İstatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir (p<0.05).

Tablo 3. Tedavi gruplarına göre kaşıntı görülme oranı

	Pimekrolimus (n:9)	Kalsipotriol (n:9)	Pimekrolimus+kalsipotriol (n:9)	kalsipotriol+betametazon dipropiyonat (n:9)	p değeri
Birinci ay	0.11±0.33	0.77±0.44	0.44±0.52	0.44±0.52	0.049*
Üçüncü ay	0.44±0.52	0.11±0.33	0.11±0.33	0.22±0.44	0.290
Altıncı ay	0.55±0.52	0.55±0.52	0.77±0.44	0.55±0.52	0.714

*İstatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir (p<0.05).

Tablo 4. Tedavi gruplarına göre iritasyon görülme oranı

	Pimekrolimus (n:9)	Kalsipotriol (n:9)	Pimekrolimus+kalsipotriol (n:9)	kalsipotriol+betametazon dipropiyonat (n:9)	p değeri
Birinci ay	0.88±0.33	0.11±0.33	0.88±0.33	1.11±0.33	0.00*
Üçüncü ay	1.44±0.52	0.88±0.33	1.66±0.50	1.22±0.44	0.014*
Altıncı ay	0.77±0.44	1.55±0.52	1.77±0.44	1.33±0.50	0.003*

*İstatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir (p<0.05).

Kaynaklar

1. Yazıcı AC, Başterzi A, Acar ŞT et al. Alopesi Areata ve Aleksitimi. Turk Psikiyatri Dergisi 2006; 17(2):101-106.
2. Saleem A, Khan M, Mashori GR et al. Comparison of effectiveness of topical tacrolimus and betamethasone with soft parafin in the treatment of patchy alopecia areata. Pak J Med Sci.2009;1(25): 833-836.
3. Epstein E. Evidence based treatment of alopecia areata. Jam Acad Dermatol 2001;45:640-2.
4. Ashcroft DM et al. Efficacy and tolerability of topical pimecrolimus and tacrolimus in the treatment of atopic dermatitis: Meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ 2005 Mar 5; 330:516-24.
5. Price VH, Willey A, Chen BK: Topical tacrolimus in alopecia areata. J Am Acad Dermatol, 2005;52(1): 138-139.
6. Thiers BH, Topical tacrolimus: Treatment failure in a patient with alopecia areata. Arch Dermatol 2000;136(1):124.
7. Sullivan JR, Kossard S. Acquired scalp alopecia. Part II: a review. Austral J Dermatol 1999;40:61-72.
8. Köse O, Açıköz G. Topikal makrolaktam immunomodülatörler. Dermatose 2003;2(1):15-23.
9. Christophers E, Mrowietz U. Psoriasis. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. Ed. Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI. 6th edition. New York, McGraw-Hill 2004; 407-427.
10. Kang S, Yi S, Griffiths CE, Fancher L, Hamilton TA, Choi JH: Calcipotriene-induced improvement in psoriasis is associated with reduced interleukin-8 and increased interleukin-10 levels within lesions. Br J Dermatol 1998;138:77-83.
11. Michel G, Gailis A, Jarzebska-Deussen B, Muschen A, Mirmohammadsadegh A, Ruzicka T. 1,25-(OH)₂-vitamin D₃ and calcipotriol induced IL-10 receptor gene expression in human epidermal cells. Inflamm Res 1997;46:32-4.
12. Vegesna V, O'Kelly J, Uskokovic M, et al: Vitamin D₃ analogs stimulate hair growth in nude mice. Endocrinology 2002;143: 4389-96.
13. Charuwhicitratanas. Randomized double-blind placebo-controlled trial in the treatment of alopecia areata with 0.25% desoximetasone cream. Arch Dermatol 2000;10:241-243.
14. 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: 649-654.
15. Lebowitz 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: 268-269.
16. Ruzicka T, 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: 254-258.
17. Roberts DT. Comparison of fluticasone propionate ointment, 0.005%, and betamethasone 17,21-dipropionate ointment, 0.05%, in the treatment of psoriasis. Cutis 1996; 57: 27-31.
18. Shupack JL, Jondreau L, Kenny C, Stiller MJ. Diflorasone diacetate ointment 0.05% versus betamethasone dipropionate ointment 0.05% in moderate-severe plaque-type psoriasis. Dermatology 1993; 186: 129-132.
19. Chuang TY, Samson CR. Clinical efficacy and safety of augmented betamethasone dipropionate ointment and diflorasone diacetate ointment for psoriasis - a multicentre, randomized, double-blinded study. J Dermatol Treat 1991; 2: 63-66.
20. Mancuso G. Efficacy of betamethasone valerate foam formulation in comparison with betamethasone dipropionate lotion in the treatment of mild-to-moderate alopecia areata: a multicenter, prospective, randomized, controlled, investigator-blinded trial. Int J Dermatol 2003;42(7):572-5.