



# Zastosowanie cyklosporyny w dermatologii. Część I

Karrie T. Amor, MD,<sup>a</sup> Caitriona Ryan, MBBCh, BAO,<sup>b</sup> Alan Menter, MD<sup>b</sup>

Cyklosporyna jest inhibitorem kalcyneuryny działającym selektywnie na limfocyty T. W dermatologii jest stosowana od 1997 r. po zaaprobowaniu przez FDA do leczenia łuszczycy; jest również używana poza wskazaniami rejestracyjnymi w terapii chorób zapalnych skóry, w tym w atopowym zapaleniu skóry, chorobach pęcherzowych i chorobach tkanki łącznej. W ostatnim dziesięcioleciu wielu dermatologów wyrażało wątpliwości dotyczące stosowania cyklosporyny w codziennej praktyce ze względu na jej toksyczność. Celem niniejszego opracowania jest przegląd mechanizmów działania leku oraz przedstawienie aktualnych wskazań i stosowanych dawek. Założeniem autorów jest stworzenie podstaw, które ułatwią dermatologom komfortowe i bezpieczne dołączenie cyklosporyny do grupy stosowanych leków.

## CELE SZKOLENIA

Po zapoznaniu się z treścią tego artykułu czytelnik powinien umieć opisać mechanizm działania cyklosporyny, znać jej rolę w leczeniu chorób dermatologicznych oraz dowody przemawiające za jej stosowaniem, jak również włączyć ją do grupy zalecanych preparatów.

## SŁOWA KLUCZOWE

atopowe zapalenie skóry, pokrzywka przewlekła, cyklosporyna, łuszczycy, piodermia zgorzeli nowa

## Rys historyczny

### Kluczowe wskazówki

- Cyklosporynę po raz pierwszy zastosowano aby zapobiec odrzuceniu przeszczepionego narządu.
- W roku 1997 została zaaprobowana przez FDA jako lek w terapii łuszczycy.

Cyklosporyna, określana również mianem cyklosporyny A (CsA), została wyizolowana z obecnego w glebie grzyba *Tolypocladium inflatum* w 1970 r. w laboratorium Sandoz w Bazylei przez Borela w trakcie prac nad nowymi związkami przeciwgrzybiczymi.<sup>1</sup> Chociaż początkowo stwierdzono, że cyklosporyna cechuje się jedynie wąskim zakresem działania przeciwgrzybiczego, w 1976 r. okazało się, że jest lekiem o silnym działaniu immunosupersyjnym.<sup>1</sup> W 1978 roku wykazano, że cyklosporyna skutecznie zapobiega odrzuceniu przeszczepionej nerki pochodzącej od niespokrewnionego dawcy. W 1979 r. w pilotażowym badaniu dotyczącym stosowania cyklosporyny w leczeniu reumatoidalnego i łuszczycowego zapalenia stawów po raz pierwszy zaobserwowano jej skuteczność w terapii łuszczycy.<sup>3</sup> Oryginalna receptura preparatu zawierającego cyklosporynę (Sandimmune; Novartis, East Hanover, NJ) została zaaprobowana przez FDA w 1983 roku, miał on zapobiegać odrzucaniu przeszczepu. W roku 1995 zezwolono, aby Neoral (Novartis), będący mikroemulsją zawierającą cyklosporynę, cechującą się większą biodostępnością oraz lepszym wchłanianiem był stosowany w celu zapobiegania odrzucania przeszczepu. Następnie, w 1997 roku, zarejestrowano go do leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów oraz łuszczycy. Od tego czasu FDA nie zezwoliła na stoso-

<sup>a</sup>Departments of Dermatology, University of Texas, Houston, <sup>b</sup>Baylor University Medical Center, Dallas.

Autorzy nie udostępniają kopii artykułu.

Autor korespondujący: Alan Menter, MD, Department of Dermatology, Baylor Research Institute, 3900 Junius St, Ste 145, Dallas, TX 75246, Stany Zjednoczone; e-mail: amderm@gmail.com.

J Am Acad Dermatol 2010;63:925-46

Dermatologia po Dyplomie 2011;2(3):7-34



- Cyklosporyna jest inhibitorem kalcyneuryny działającym selektywnie na limfocyty T.
- Cyklosporyna jest bardzo skutecznym lekiem, który szybko przynosi poprawę.
- Cyklosporyna jest dopuszczona przez FDA do leczenia łuszczycy.
- Cyklosporyna jest również skuteczna w leczeniu innych chorób, takich jak atopowe zapalenie skóry, piodermia zgorzeliowa oraz oporna na leczenie idiopatyczna pokrzywka przewlekła.

wanie cyklosporyny w przypadku dermatoz innych niż łuszczycy, jednak w innych krajach jest ona stosowana do leczenia atopowego zapalenia skóry.

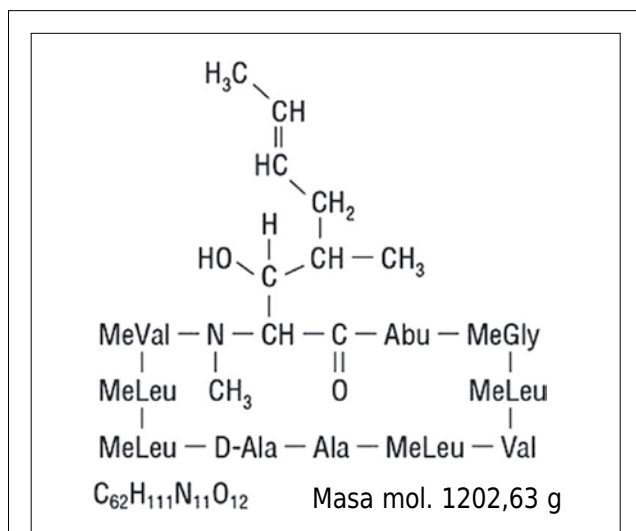
#### Budowa

Cyklosporyna to cykliczny polipeptyd o działaniu immunosupresyjnym, składający się z 11 aminokwasów (ryc. 1).<sup>4</sup> Jest metabolitem grzybów z gatunku *Beauveria nivea*.

### Mechanizm działania

#### Kluczowe wskazówki

- Cyklosporyna tworzy kompleks z cyklofiliną, który inaktywuje fosforylaze i zapobiega fosforylacji czynnika jądrowego aktywowanych limfocytów T, uniemożliwiając w ten sposób transkrypcję interleukiny 2.
- Interleukina 2 jest konieczna do pełnej aktywacji szlaku limfocytów T.



**Rycina 1.** Budowa cząsteczki cyklosporyny. Cyklosporyna to cykliczny polipeptyd składający się z 11 aminokwasów o działaniu immunosupresyjnym.

Cyklosporyna była pierwszym lekiem immunosupresyjnym wybiórczo oddziałującym na limfocyty T. Jej głównym celem są limfocyty T pomocnicze (Th), ale może wpływać również na limfocyty T supresorowe (Ts). Cyklosporyna tworzy kompleksy z cyklofiliną, będącą wewnątrzkomórkową immunofiliną, i hamuje aktywność fosfatazy kalcyneuryny zależnej od wapnia/kalmoduliny fosfatazy serynowo-treoninowej (ryc. 2).<sup>5-7</sup> W rezultacie fosfataza kalcyneuryny nie może powodować fosforylacji czynnika jądrowego aktywowanych limfocytów T (nuclear factor of activated T cells, NFAT), będącego czynnikiem transkrypcyjnym. Przed transkrypcją genów kodujących interleukinę 2 (IL-2), będącej cytokiną niezbędną do pełnej aktywacji szlaku T-komórkowego, interferonu gamma oraz czynnika pobudzającego kolonie granulocytów i makrofagów (granulocyte-macrophage colony stimulating factor, GM-CSF), NFAT wymaga fosforylacji.<sup>5-7</sup> W konsekwencji, cyklosporyna usuwa limfocyty i makrofagi obecne w naskórku i skórze<sup>8</sup> oraz hamuje aktywację limfocytów T, komórek NK oraz komórek prezentujących antygen. Hamuje również nadmierną proliferację keratynocytów,<sup>9</sup> hamuje uwalnianie histaminy z komórek tucznych oraz zmniejsza ekspresję komórkowych cząstek adhezyjnych w obrębie endotelium włóściwek skóry właściwej.<sup>10</sup>

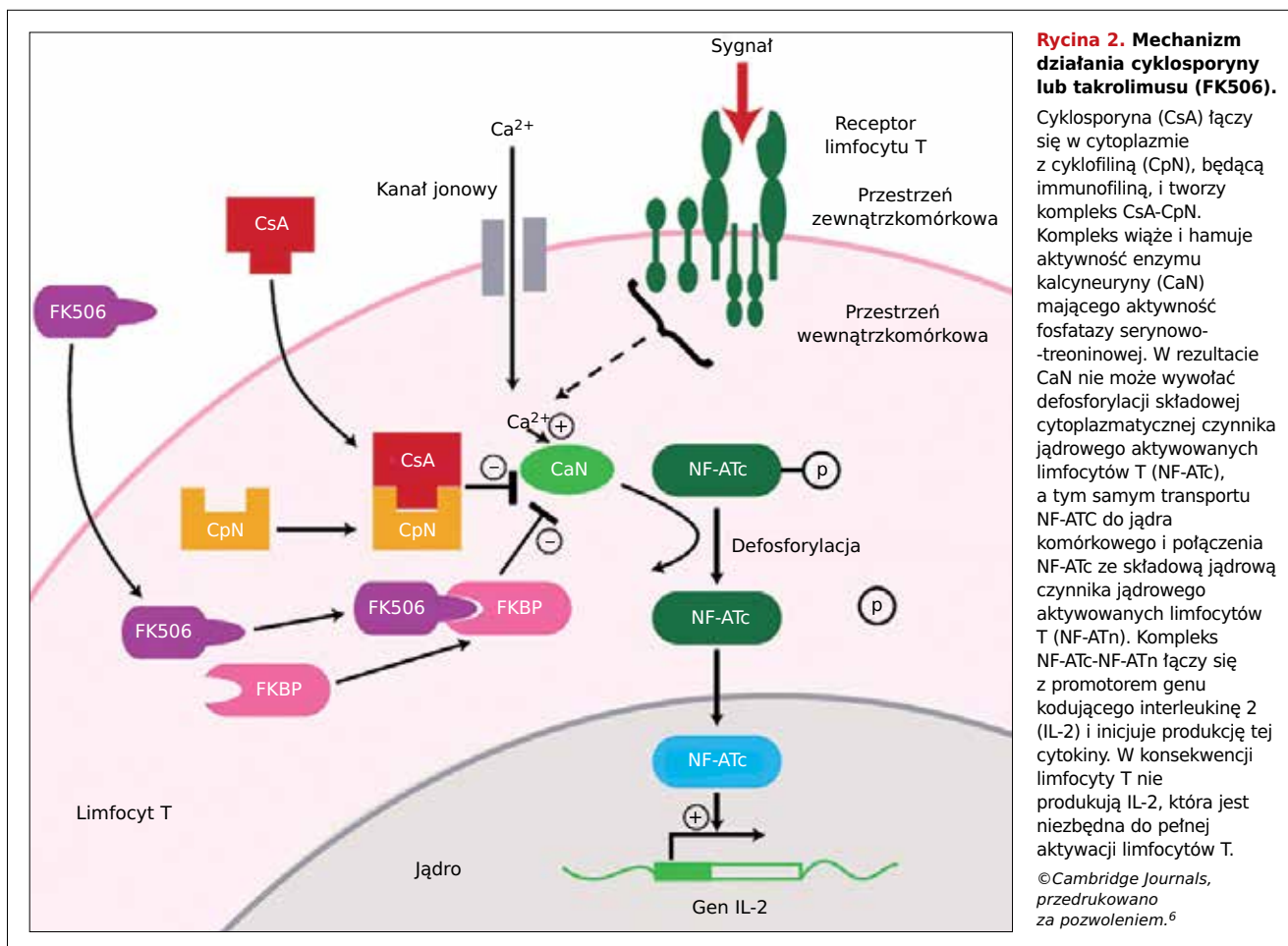
### Wskazania kliniczne do stosowania cyklosporyny i zasady jej stosowania

#### Kluczowe wskazówki

- Cyklosporyna jest skuteczna w krótkotrwałym leczeniu łuszczycy oraz atopowego zapalenia skóry.
- W wielu opisach przypadków wykazano bardzo dobrą skuteczność CsA w leczeniu piodermii zgorzeliowej.
- Cyklosporyna jest skuteczna w leczeniu nawracającej, przewlekłej pokrzywki idiopatycznej.

#### ŁUSZCZYCA

Bardzo szybki początek działania cyklosporyny sprawia, że jest ona jednym z najskuteczniejszych leków stosowanych w terapii łuszczycy. W przypadku chorych z ciężką łuszczycą, nieodpowiadającą na inne metody leczenia, cyklosporyna może powodować szybką remisję i może być kojarzona z innymi lekami (ryc. 3).<sup>11</sup> W przeprowadzonym w 1986 r. pierwszym badaniu kontrolowanym oceniającym skuteczność cyklosporyny w leczeniu łuszczycy stosowano bardzo duże dawki (14 mg/kg/24 h) i wykazano wyraźną poprawę u 20 z 21 badanych w ciągu 4 tygodni.<sup>12</sup> Następnie przeprowadzono wiele badań, których celem było ustalenie dawki optymalnej, a także najmniejszej skutecznej dawki cyklosporyny pozwalającej na uzyskanie poprawy przy zachowaniu minimalnej



toksyczności.<sup>13-17</sup> Skuteczność cyklosporyny zależy od dawki i stosowanie większych dawek pozwala na uzyskanie szybszej remisji.<sup>15,18</sup> Większą skuteczność uzyskuje się w przy dawkach powyżej 5 mg/kg/24 h, jednak wzrasta wówczas także toksyczność leku.<sup>19</sup> Obecne wytyczne zalecają rozpoczęcie leczenia od 2,5 mg/kg/24 h, chyba że konieczna jest szybka poprawa, wówczas zaleca się jej zwiększenie do 5 mg/kg/24 h (IV poziom wiarygodności dowodów).<sup>11,16,18,20</sup> W przypadku braku odpowiedniego rezultatu po 4 tygodniach stosowania mniejszej dawki leku, możliwe jest jej zwiększanie o 0,5-1,0 mg/kg/24 h w 2-4-tygodniowych odstępach, do maksymalnie 5 mg/kg/24 h (IV poziom wiarygodności dowodów).<sup>11</sup> U chorych, u których leczenie rozpoczęto od mniejszych dawek, a następnie stopniowo je zwiększano, nie obserwowano tachyfilaksji.<sup>15</sup> Jeśli po 3 miesiącach stosowania cyklosporyny w dawce 5 mg/kg/24 h nie udało się uzyskać poprawy, należy przerwać terapię. W przypadku odpowiedzi klinicznej, można stopniowo obniżać dawkę o 0,5-1,0 mg/kg/24 h w dwutygodniowych odstępach do osiągnięcia najmniejszej skutecznej dawki (IV poziom

wiarygodności dowodów). U pacjentów z łuszczyką krostkową dłoni i stóp wskazane jest rozpoczynanie leczenia od dawki 4-5 mg/kg/24 h (IV poziom wiarygodności dowodów), z jej stopniowym obniżaniem w zależności od odpowiedzi klinicznej, mimo że wyniki randomizowanych badań kontrolowanych wykazały, że dawka 2,5 mg/kg/24 h skutecznie zmniejszała liczbę krost do 50%.<sup>22,23</sup> W leczeniu ropnego ciągłego krostkowego zapalenia skóry palców rąk stosowano małe dawki cyklosporyny,<sup>24</sup> ale zwykle konieczne są większe dawki leku.<sup>25</sup> W Stanach Zjednoczonych aktualne wytyczne ograniczają ciągłe stosowanie cyklosporyny do roku,<sup>26</sup> a w Wielkiej Brytanii i Europie do dwóch lat (IV poziom wiarygodności dowodów).<sup>11,21</sup> W terapii łuszczyki wykorzystuje się pięć schematów stosowania cyklosporyny (tab. 1).

#### Krótkotrwała terapia przerywana

Krótkotrwała terapia przerywana (12-16 tygodni) to najczęściej zalecany schemat terapeutyczny, polegający na krótkotrwałym stosowaniu cyklosporyny, do czasu



**Tabela. Zastosowanie cyklosporyny w leczeniu chorób dermatologicznych**

Choroba	Dawka CsA	Czas trwania leczenia	Rezultat
Łuszczycza		12-16 tygodni, maksymalnie 12 miesięcy	Doskonały
A. Krótka terapia przerywana	2,5-5 mg/kg/24 h przez 12-16 tygodni, powtórzenie leczenia w razie nawrotu		
B. Terapia interwencyjna	5 mg/kg/24 h przez 12-16 tygodni w przypadku zaostrzenia		
C. Terapia długotrwała	<5 mg/kg/24 h do roku; zmniejszenie dawki do najmniejszej skutecznej		
D. Terapia skojarzona			
E. Terapia rotacyjna			



uzyskania znaczącej poprawy, kiedy to lek zostaje odstawiony. W przypadku nawrotu należy ponownie rozpocząć podawanie cyklosporyny w uprzednio skutecznej dawce.<sup>11,26,28-30</sup> W badaniu przeprowadzonym w grupie 400 chorych na ciężką łuszczycę wykazano, że 80% z nich wymagało jedynie 1-2 terapii w ciągu rocznej obserwacji oraz że u 45% badanych po 4 miesiącach od zakończenia pierwszej terapii doszło remisji.<sup>29,30</sup> Wykazano również, że stopniowe zmniejszanie dawki leku o 1 mg/kg/tydzień w porównaniu z nagłym jego odstawieniem nieznacznie (do 4 dni) wydłuża remisję i jednocześnie wiąże się z 11-23 dniami dodatkowego stosowania leku. Przedłużenie badania do 2 lat pozwoliło stwierdzić, że w okresie obserwacji większość pacjentów wymagała mniej niż czterech cykli leczenia i stosowała cyklosporynę jedynie przez 43% (około 10 miesięcy) tego czasu. Zarówno w grupie badanych nagle przerywających leczenie, jak i u tych, u których stopniowo zmniejszano dawkę, obserwowano nieznaczne nawroty zmian lub ich brak.<sup>30</sup> W innym badaniu stwierdzono, że kontynuowanie

terapii cyklosporyną do 4 tygodni po uzyskaniu poprawy nie zmniejsza częstości nawrotów.<sup>31</sup>

**Leczenie interwencyjne**

W przypadku ciężkiego nasilenia łuszczycy, ze względu na szybkie działanie leku możliwe jest zastosowanie krótkotrwałej terapii cyklosporyną jako leczenia interwencyjnego lub pomostowego, zanim rozpocznie się inną terapię. Takie postępowanie jest szczególnie przydatne w przypadku erytrodermii łuszczycowej, postaci suberytrodermicznych lub uogólnionej łuszczycy krostkowej. Leczenie rozpoczyna się wówczas od dawki 5 mg/kg/24 h, stopniowo ją zmniejszając.<sup>11,26,27</sup> W wielośrodkowym badaniu otwartym przeprowadzonym w grupie 33 chorych z erytrodermią łuszczycową leczonych cyklosporyną w wyjściowej dawce 4,2 mg/kg/24 h i stopniowo zmniejszanej po osiągnięciu remisji o 0,5 mg/kg/24 h co 2 miesiące wykazano, że u 63% badanych doszło do całkowitej remisji, a u 27% badanych obserwowano istotną poprawę w 2-4 miesiącu. Skojarzenie cyklosporyny z innymi lekami, takimi jak metotreksat lub leki biologiczne, może przyczynić się

Czas, po którym dochodzi do nawrotu choroby po zakończeniu terapii	Inne leki	Komentarz	Piśmiennictwo	Poziom wiarygodności dowodów*	Rekomendacje kliniczne†
Średnio 111 dni; jednak u 30% chorych nie obserwowano nawrotu po 6 miesiącach od odstawienia CsA			11-26	IB	A
			11,26-31		
			11,26,27,32		
			10,19,31-39		
	W celu zwiększenia skuteczności terapii stosuje się glikokortykosteroidy, antralinę lub analogi witaminy D <sub>3</sub> ; w ciężkich przypadkach zaleca się metotreksat, estry kwasu fumarowego oraz mykofenolan mofetylu		9,33,36,40-44		
		Może zmniejszyć toksyczność CsA	26,46		

**Tabela. Zastosowanie cyklosporyny w leczeniu chorób dermatologicznych (cd.)**

<b>Choroba</b>	<b>Dawka CsA</b>	<b>Czas trwania leczenia</b>	<b>Rezultat</b>
Łuszczycowe zapalenie stawów	3-4 mg/kg/24 h, maks. 5 mg/kg/24 h	6-12 miesięcy	Bardzo dobry
Atopowe zapalenie skóry	2,5-3 mg/kg/24 h, maks. 5 mg/kg/24 h	12-16 tygodni, maksymalnie 12 miesięcy	Doskonały
Piodermia zgorzelinowa	5 mg/kg/24 h	> 6 miesięcy	Doskonały
Wyprysk potnicowy	2,5-3 mg/kg/24 h	6 tygodni, do 16 miesięcy	Umiarkowany
Pokrzywka przewlekła	4 mg/kg/24 h	12-16 tygodni	Bardzo dobry
Choroba Behçeta	5 mg/kg/24 h	>6 miesięcy	Bardzo dobry

<b>Czas, po którym dochodzi do nawrotu choroby po zakończeniu terapii</b>	<b>Inne leki</b>	<b>Komentarz</b>	<b>Piśmiennictwo</b>	<b>Poziom wiarygodności dowodów*</b>	<b>Rekomendacje kliniczne†</b>
	Niekiedy MTX 15 mg/tydzień	Zmniejszenie o 50% dolegliwości stawowych wymaga 24 tygodni leczenia CsA w monoterapii, połączenie CsA-MTX zaleca się u pacjentów, którzy częściowo odpowiedzieli na MTX	49-54	IB	A
2 tygodnie (50%), 6 tygodni (80%)		Krótką terapią w przypadku ciężkiego atopowego zapalenia skóry, które nie jest kontrolowane leczeniem miejscowym. Wskazanie zaakceptowane w Europie i Wielkiej Brytanii	21,55-72	IA	A
	Metylprednizolon (0,5-1,0 mg/kg/24 h lub terapia pulsowa 1 g/24 h przez 1-5 dni) zwykle stosowany jednocześnie		21,73-78	IIB	A
77% pacjentów kontynuowało leczenie przez rok, uzyskując 54% poprawę		CsA stanowi odpowiednik BDP w kremie	79-81	IB	C
33% w 3-6 miesięcy, mniejsze nasilenie nawrotu	Cetyryzyna 10 mg/24 h, niekiedy stosowana jednocześnie	Stosowana w terapii pokrzywki przewlekłej jako lek pozwalający na zmniejszenie dawki glikokortykosteroidów lub w przypadku oporności na te leki	82-93	IB	B
	Niekiedy prednizon	Stosowana w terapii opornej na leczenie postaci ocznej, w przypadkach z zajęciem skóry i błon śluzowych opornych na stosowane miejscowo glikokortykosteroidy oraz w przypadku zapalenia stawów. Słabe działanie w przypadku obecności objawów neurologicznych.	94-102	IIA	B

**Tabela. Zastosowanie cyklosporyny w leczeniu chorób dermatologicznych (cd.)**

Choroba	Dawka CsA	Czas trwania leczenia	Rezultat
Łupież czerwony mieszkowy	3-5 mg/kg/24 h, dawka podtrzymująca 2 mg/kg/24 h	>8 miesięcy	Zróżnicowany
Zapalenie skórno-mięśniowe	1-1,8 mg/kg/24 h, >200 mg/24 h		Bardzo dobry
Pęcherzyca zwykła	1-3 mg/kg/24 h	8+11,8 miesiąca	Dobry, ale dostępne są lepsze metody leczenia
Nabyte pęcherzowe oddzielanie się naskórka	4-5 mg/kg/24 h	1-24 miesiące	Dobry, ale dostępne są lepsze metody leczenia
Fotodermatozy			
A. Przewlekłe postłoneczne zapalenie skóry	4-4,5 mg/kg/24 h		Dobry
B. Wielopostaciowe osutki świetlne	3-4 mg/kg/24 h	Można stosować na tydzień przed ekspozycją na słońce i zakończyć po powrocie	Dobry
C. Pokrzywka słoneczna	4,5 mg/kg/24 h	Krótkie cykle w miesiącach letnich	
Liszaj płaski	3-4,5 mg/kg/24 h	2-3 miesiące	Dobry
Liszaj płaski mieszkowy	3-5 mg/kg/24 h	3-5 miesięcy	Dobry
Świerzbączka guzkowa	3,5-4 mg/kg/24 h	6-9 miesięcy	Dobry





Czas, po którym dochodzi do nawrotu choroby po zakończeniu terapii	Inne leki	Komentarz	Piśmiennictwo	Poziom wiarygodności dowodów*	Rekomendacje kliniczne†
		Stosowana w leczeniu postaci PRP dzieci i młodzieży	103-113	III	C
	Prednizon 40 mg/24 h	Stosowana w przypadkach braku odpowiedzi na prednizon w połączeniu z MTX lub azatiopryną. Skuteczna w przypadku zajęcia płuc i przełyku	106-113	III	B
U 43% pacjentów otrzymujących leczenie skojarzone (cyklosporyna i prednizon) po 5 latach od zakończenia terapii nie doszło do nawrotu	Prednizon stosowany zwykle jednocześnie	Stosowana ze względu na możliwość zmniejszenia dawki glikokortykosteroidów	114-121	III	D
	Prednizon stosowany zwykle jednocześnie	Stosowana ze względu na możliwość zmniejszenia dawki glikokortykosteroidów	122-124	III	D
			125,126	III	C
Nasilenia po zakończeniu stosowania cyklosporyny			127,128	III	C
			129	III	C
	Prednizon, niekiedy miejscowe glikokortykosteroidy	Stosowana w przypadku rozsianej i nadżerkowej postaci liszaja płaskiego, opornych na leczenie glikokortykosteroidami i retinoidami. Jeśli zmiany lokalizują się w obrębie błony śluzowej jamy ustnej, skuteczna może być CsA stosowana miejscowo	130-138	III	C
Bez objawów, choroba stabilna 12 miesięcy po zakończeniu stosowania cyklosporyny		CsA może być skuteczna w początkowej fazie choroby, zanim dojdzie do poważnego uszkodzenia mieszków włosowych	139-141	III	C
			142,143	III	C

**Tabela. Zastosowanie cyklosporyny w leczeniu chorób dermatologicznych (cd.)**

Choroba	Dawka CsA	Czas trwania leczenia	Rezultat
Ciężkie tysienie plackowate	5 mg/kg/24 h	2-12 miesięcy	Zróznicowana
Łagodna pęcherzyca rodzinna (Hailey-Hailey)	1,2-3,4 mg/kg/24 h	6-8 miesięcy	Dobry
Eozynofilowe krostkowe zapalenie mieszków włosowych	100-150/mg/24 h	2-12 tygodni	Dobry
Ropnie mnogie pach	4-4,5 mg/kg/24 h		Dobry
Twardzina			

BDP- 17,21-dwupropionian betametazonu, CsA – cyklosporyna, MTX – metotreksat, PRP – łupież czerwony mieszkowy.  
 \*Poziom wiarygodności dowodów:  
 IA Dowody uzyskane z metaanaliz randomizowanych badań klinicznych  
 IB Dowody uzyskane z co najmniej jednego randomizowanego badania klinicznego  
 IIA Dowody uzyskane z jednego kontrolowanego badania klinicznego bez randomizacji  
 IIB Dowody uzyskane z co najmniej jednego badania eksperymentalnego innego rodzaju  
 III Dowody uzyskane z badań nieeksperymentalnych, takich jak badania porównawcze, korelacyjne i opisy przypadków  
 IV Dowody uzyskane z raportów komisji eksperckich lub z doświadczenia klinicznego uznanych autorytetów lub z obu tych źródeł  
 †rekomendacje kliniczne:  
 A. zalecenia oparte na zbieżnych, dobrej jakości dowodach zorientowanych na pacjenta  
 B. zalecenia oparte na rozbieżnych lub ograniczonej jakości dowodach zorientowanych na pacjenta  
 C. zalecenia oparte na konsensusie, opinii lub przypadku klinicznym metody leczenia są skuteczniejsze  
 D. niezalecane, inne

do zmniejszenia objawów chorobowych, zanim nowy lek zacznie działać. Następnie cyklosporynę można odstawić bez ryzyka wystąpienia nawrotu zmian skórnych i minimalnego ryzyka działań niepożądanych, gdy oba leki są stosowane jednocześnie.

#### Terapia długotrwała

Długotrwała terapia pozostaje skuteczna u większości chorych na łuszczycę.<sup>10,31,33-35</sup> Celem takiego postępowania nie jest całkowite ustąpienie zmian, ale uzyskanie znaczącej poprawy przy stosowaniu najmniejszej skutecznej dawki. Zwykle dawka podtrzymująca wynosi 3,0-3,5 mg/kg/24 h.<sup>19</sup> Porównując leczenie przerywane trwające 36 miesięcy i terapię ciągłą, wykazano, że przeciętna dawka 3,06 mg/kg/24 h, stosowana w tera-

pii przerywanej wiąże się z uzyskaniem remisji w 32% w okresie obserwacji, podczas gdy leczenie ciągłe dawką 3,2 mg/kg/24 h przynosi poprawę w 69% w okresie obserwacji.<sup>36</sup> W innym badaniu, w którym lek podawano w 12-tygodniowych przerywanych cyklach przez rok (średnia dawka wynosiła 3 mg/kg/24 h), wiązało się to z 75% poprawą w porównaniu ze stanem wyjściowym (Psoriasis Activity Index 75, PASI 75) u 62% chorych, zaś w grupie leczonej w sposób ciągły (średnia dawka 1,8 mg/kg/24 h) taką poprawę stwierdzono u 92% chorych. Dawkowanie ciągłe wymagało 139% średniej skumulowanej dawki rocznej przyjmowanej w grupie leczonej w sposób przerywany.<sup>37</sup> W badaniu służącym określeniu dawki cyklosporyny stosowanej w terapii podtrzymującej wykazano, że po 16-tygodnio-



Czas, po którym dochodzi do nawrotu choroby po zakończeniu terapii	Inne leki	Komentarz	Piśmiennictwo	Poziom wiarygodności dowodów*	Rekomendacje kliniczne†
U 33-86% pacjentów stwierdza się >70% odrost włosów, u 76% pacjentów odrost włosów utrzymywał się w trakcie 12 miesięcy obserwacji	Metylprednizolon (pulsy i kuracja codzienna), prednizon	Dostępnych jest 8 prac kazuistycznych opisujących wystąpienie tysienia plackowatego u pacjentów leczonych CsA po przeszczepie narządu lub ze względu na AZS.	26,144-152	III	C
	Niekiedy acytretyna 10 mg/24 h		153,154	III	C
			155,156	III	C
	Prednizolon, antybiotyki o szerokim zakresie działania		157,158	III	C
			Potencjalnie może nasilać nadciśnienie tętnicze oraz choroby nerek współistniejące z twardziną.	159-161	III

wej indukcji, dawka podtrzymująca 3 mg/kg/24 h była zdecydowanie skuteczniejsza w porównaniu z dawką o połowę mniejszą lub placebo w zapobieganiu nawrotom. W grupie przyjmującej cyklosporynę w dawce 1,5 mg/kg/24 h lub placebo mediana czasu do wystąpienia nawrotu wynosiła 6 tygodni, podczas gdy w grupie leczonej dawką 3 mg/kg/24 h stwierdzono u 42% chorych nawrót w 24 tygodniu leczenia.<sup>38</sup> W innym badaniu wykazano, że nie ma istotnej różnicy, jeśli chodzi o czas wystąpienia nawrotu między terapią cyklosporyną w dawce 1,5 mg/kg/24 h a placebo. U tych, u których stosowano dawkę podtrzymującą 3 mg/kg/24 h, średni czas wystąpienia nawrotu wynosił 12 tygodni, dlatego jest ona zalecana jako optymalna dawka podtrzymująca.<sup>39</sup>

#### Terapia skojarzona

W celu zwiększenia skuteczności leczenia cyklosporyną można stosować razem z terapią miejscową glikokortykosteroidami,<sup>33,36</sup> antraliną<sup>9</sup> lub analogami witaminy D<sub>3</sub>.<sup>40</sup> W ciężkiej łuszczycy możliwe jest również łączenie cyklosporyny z innymi lekami ogólnymi, jak metotreksat, estry kwasu fumarowego i mykofenolan mofetylu, co pozwala na zmniejszenie dawki w celu ograniczenia toksyczności.<sup>41-44</sup> Nie ma żadnych dowodów wskazujących na zwiększoną skuteczność jednoczesnego podawania cyklosporyny i acytretyny.<sup>45</sup>

#### Terapia rotacyjna

W celu skrócenia terapii i zmniejszenia toksyczności cyklosporyny możliwe jest stosowanie wspomnianych le-



ków ogólnie w sposób rotacyjny.<sup>26,46</sup> W trakcie leczenia łuszczycy cyklosporyną nie dochodzi do tachyfilaksji.<sup>27,33,47</sup> Chociaż większość chorych po zakończeniu stosowania cyklosporyny będzie wymagała dalszej terapii innym lekiem, niekiedy możliwe jest uzyskanie długotrwałej lub stałej remisji po leczeniu cyklosporyną.<sup>29,30,48</sup> Czas do wystąpienia nawrotu zależy od ciężkości choroby, dawki cyklosporyny koniecznej do uzyskania ustąpienia zmian oraz stopnia poprawy osiągniętej w czasie stosowania leku.<sup>11,39</sup> W badaniach oceniających okres do wystąpienia nawrotu choroby stwierdzono, że u 50-60% pacjentów dochodzi do pogorszenia stanu 6 miesięcy po zakończeniu leczenia cyklosporyną.<sup>27</sup> U chorych na łuszczycę lub łuszczycę krostkową dłoni i stóp nie obserwowano gwałtownego nasilenia zmian (>125% wyjściowej wartości PASI) po przerwaniu leczenia cyklosporyną.<sup>10,23,26,27,33,34</sup>

Aktualne wytyczne Amerykańskiej Akademii Dermatologii (American Academy of Dermatology, AAD) zalecają terapię przerywaną w przypadku długotrwałego leczenia łuszczycy, dopasowanie schematu leczenia do indywidualnych potrzeb chorego oraz niestosowanie terapii ciągłej dłużej niż rok, jeśli tylko jest to możliwe.

#### ŁUSZCZYCOWE ZAPALENIE STAWÓW

Łuszczycowe zapalenie stawów jest potencjalnie destrukcyjną, zniekształcającą artropatią. Obecnie w początkowym etapie leczenia łuszczycowego zapalenia stawów o wczesnym początku stosuje się niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), a niekiedy miejscowe wstrzyknięcia glikokortykosteroidów. Z kolei przeciwreumatyczne leki modyfikujące przebieg choroby (disease modifying antirheumatic drugs, DMARD) są zarezerwowane dla osób opornych na NLPZ lub w przypadku postępu choroby. Najczęściej stosowane leki z tej grupy to: metotreksat, sulfasalazyna oraz cyklosporyna.<sup>49</sup> Lekami o dużym potencjale hamowania dalszego uszkodzenia stawów są substancje skierowane przeciw czynnikowi martwicy nowotworu alfa.

Cyklosporyna jest skuteczna w terapii łuszczycowego zapalenia stawów zarówno w monoterapii, jak i w połączeniu z metotreksatem. W 1989 roku stwierdzono, że 8-tygodniowa terapia cyklosporyną w dawce 6 mg/kg/24 h przyniosła istotne zmniejszenie dolegliwości tkliwości uciskowej, średniej siły ucisku oraz poprawę aktywności pacjentów. Dwa tygodnie po zakończeniu leczenia doszło jednak do ponownego wystąpienia bólów stawowych i obrzęku.<sup>50</sup> W otwartym badaniu prospektywnym u wszystkich 7 chorych na łuszczycowe zapalenie stawów leczonych przez 6 miesięcy cyklosporyną w dawce 3,5 mg/kg/24 h stwierdzono poprawę w zakresie dolegliwości bólowych oraz obrzęku stawów. W tym badaniu nie udokumentowano jednak czasu nawrotu dolegliwości.<sup>51</sup> W innym badaniu 12 chorych na łuszczycowe za-

palenie stawów niereagujące na terapię II rzutu leczono cyklosporyną w dawce 3 mg/kg/24 h przez 6 miesięcy i na koniec leczenia stwierdzono, że u siedmiu pacjentów nastąpiła ponad 50% poprawa w zakresie bólu i obrzęku stawów, u czterech nasilenie objawów uległo stabilizacji, a jeden badany musiał przerwać leczenie z powodu wystąpienia istotnej nefrotoksyczności.<sup>52</sup> Wyniki badań przeprowadzonych w grupie 55 chorych na łuszczycowe zapalenie stawów leczonych cyklosporyną (2,7 mg/kg/24 h) wykazały 50% zmniejszenie dolegliwości stawowych po 24 tygodniach leczenia. Osiemnastu badanych obserwowano jeszcze przez 8 miesięcy po zakończeniu terapii, u 11 z nich (61%) następowała poprawa lub choroba pozostawała stabilna.<sup>53</sup> W trwającym rok prospektywnym randomizowanym badaniu z grupą kontrolną otrzymującą placebo prowadzonym w grupie 35 chorych na łuszczycowe zapalenie stawów oceniano skuteczność i toksyczność cyklosporyny (3-5 mg/kg/24 h) w porównaniu z małymi dawkami metotreksatu (7,5-15 mg/kg/24 h). W 6 i 12 miesiącu leczenia w obu grupach stwierdzono zmniejszenie liczby bolesnych i obrzękniętych stawów, wskaźnika Ritchiego, skrócenie czasu trwania sztywności porannej, zwiększenie siły ucisku oraz zmniejszenie stężenia białka C-reaktywnego (CRP). Po roku większość pacjentów zrezygnowała ze stosowania cyklosporyny (41,2 vs 27,8%, brak istotności statystycznej).<sup>54</sup>

Fraser i wsp.<sup>49</sup> przeprowadzili wieloośrodkowe, 12-miesięczne randomizowane badanie metodą podwójnie ślepej próby z kontrolą placebo oceniające bezpieczeństwo i skuteczność terapii skojarzonej cyklosporyną i metotreksatem w leczeniu chorych na łuszczycowe zapalenie stawów, którzy wcześniej nie odpowiedzieli na monoterapię metotreksatem. Wśród 72 chorych biorących udział w badaniu 38 otrzymało cyklosporynę z metotreksatem (15 mg/tydzień), a 34 pozostałych leczonych było placebo z metotreksatem (15 mg/tydzień). Początkową dawkę cyklosporyny wynoszącą 2,5 mg/kg/24 h w 4, 8 i 12 tygodniu leczenia zwiększano o 0,5 mg/kg/24 h do maksymalnej dawki 4 mg/kg/24 h, jeśli było to dobrze tolerowane. U badanych leczonych cyklosporyną z metotreksatem zaobserwowano istotne zmniejszenie liczby obrzękniętych stawów (11,7 vs 6,5,  $p=0,001$ ) oraz stężenia CRP (17,4 vs 12,7 mg/l,  $p=0,05$ ), czego nie odnotowano w grupie otrzymującej placebo i metotreksat. Ponadto w pierwszej grupie stwierdzono również zdecydowaną poprawę w zakresie zapalenia maziówki w porównaniu z grupą drugą (odpowiednio 33 i 6% poprawa,  $p=0,05$ ). Nie odnotowano jednak istotnych różnic pod względem dolegliwości bólowych oraz jakości życia chorych. Wśród badanych, którzy przegrali leczenie, w grupie lezonej cyklosporyną i metotreksatem 13 z 17 chorych zrobiło to z powodu wystąpienia działań niepożądanych, podczas gdy w grupie lezonej placebo z metotreksatem z tego powodu terapię przerwało 2 z 11 pacjentów.<sup>49</sup>



### ATOPOWE ZAPALENIE SKÓRY

W Europie i Wielkiej Brytanii cyklosporyna jest jedynym lekiem immunosupresyjnym zarejestrowanym do krótkotrwałego leczenia zaostrzeń atopowego zapalenia skóry (AZS) niereagującego na leczenie miejscowe. Chociaż FDA nie zaakceptowała cyklosporyny w terapii atopowego zapalenia skóry, AAD zaleca ją do leczenia AZS opornego na standardowe leczenie, nie podaje jednak zalecanych dawek.<sup>56</sup> Sugeruje się, że leczenie cyklosporyną należy rozpocząć od dawki 5 mg/kg/24 h podawanej przez 2 tygodnie, która jest następnie stopniowo zmniejszana w zależności do odpowiedzi klinicznej przez następne 3 miesiące, do dawki 1,5 mg/kg/24 h.<sup>21,57-60</sup> W 2007 roku Schmitt i wsp.<sup>61</sup> przeprowadzili systematyczny przegląd i metaanalizę kontrolowanych i niekontrolowanych badań dotyczących stosowania cyklosporyny w leczeniu ciężkich postaci atopowego zapalenia skóry. Łącznie w 15 badaniach wzięło udział 602 chorych. We wszystkich badaniach wykazano zmniejszenie średniej ciężkości AZS po leczeniu cyklosporyną, przy czym w większości badań 50% poprawa następowała po 6-8 tygodniach ciągłej terapii. Chorzy rozpoczynający leczenie od większych dawek (4-5 mg/kg/24 h) osiągnęli większą poprawę po 2 tygodniach terapii (40% zmniejszenie nasilenia objawów) niż badani, u których stosowano mniejsze dawki początkowe (2,5-3 mg/kg/24 h; 22% zmniejszenie nasilenia choroby), jednak w 6-8 tygodniu leczenia nie stwierdzano już różnic między tymi grupami chorych. Badani otrzymujący większe dawki cyklosporyny zgłaszali większą liczbę działań niepożądanych.

W dwóch randomizowanych badaniach kontrolowanych u chorych z ciężkim atopowym zapaleniem skóry stosowano długoterminową terapię cyklosporyną. Harper i wsp.<sup>62</sup> porównali przerywaną 12-tygodniową terapię cyklosporyną (5 mg/kg/24 h) z roczną terapią ciągłą (5 mg/kg/24 h) stosowanymi u dzieci i nastolatków (2-16 lat) z ciężkim atopowym zapaleniem skóry. U chorych leczonych krótszymi cyklami (zdefiniowanymi jako 12-tygodniowe kursy z co najmniej 7-dniową przerwą) stwierdzono zmienne rezultaty. Siedmiu z 19 pacjentów otrzymywało krótkotrwałą terapię, przy czym trzech wymagało jedynie jednego krótkiego kursu, a pozostali dwóch lub trzech. Czterech z 12 chorych, u których po 12-tygodniowym leczeniu nie obserwowano remisji, wymagało leczenia trwającego dłużej niż 12 tygodni, podczas gdy u ośmiu wydłużona terapia nie przynosiła poprawy. Z kolei w grupie leczonej w sposób ciągły (5 mg/kg/24 h) u 15 z 16 badanych obserwowano remisję po pierwszych 12 tygodniach leczenia, która utrzymywała się do końca badania. W 12 tygodniu leczenia w obu grupach obserwowano wyraźną poprawę jakości życia, która utrzymywała się jedynie u pacjentów otrzymujących leczenie ciągłe przez 12 miesięcy. W obu grupach nie stwierdzono różnic w zakresie skuteczności, profilu

nerkowego oraz ciśnienia tętniczego. Chociaż w grupie chorych stosujących terapię ciągłą uzyskana poprawa była bardziej stabilna, otrzymali oni większą dawkę łączną. W badaniu przeprowadzonym przez Zonnevelda i wsp.<sup>63</sup> oceniono 78 chorych z ciężkim atopowym zapaleniem skóry, którzy otrzymali dwie długoterminowe kuracje cyklosporyną. Jedna z grup początkowo leczona była cyklosporyną w dawce 5 mg/kg/24 h, zmniejszoną następnie do 3 mg/kg/24 h, podczas gdy druga grupa otrzymywała 3 mg/kg/24 h, dawka ta w razie potrzeby była zwiększana do 5 mg/kg/24 h. Badani otrzymywali lek w optymalnej dawce przez 10 miesięcy. Po roku skuteczność leczenia oceniono odpowiednio na 59,8 i 51,7%. Oba schematy leczenia były dobrze tolerowane przez chorych i cechował je zbliżony profil bezpieczeństwa.

Porównanie skuteczności zmniejszonej dawki cyklosporyny, która wyjściowo wynosiła 5 mg/kg/24 h, wykazało, że utrzymanie tej dawki z wydłużeniem przerw między kolejnymi podaniami o 1 dzień co 2 tygodnie jest tak samo skuteczne jak zmniejszenie dawki o 1 mg/kg/24 h co 2 tygodnie.<sup>64</sup> Podobnie jak w przypadku łuszczycy, w razie konieczności przedłużenia terapii wskazane jest stosowanie najmniejszej skutecznej dawki leku.<sup>60</sup>

W trzech badaniach oceniano częstość nawrotów (zdefiniowanych jako nasilenie choroby powyżej 75% indywidualnej punktacji wyjściowej) po zakończeniu leczenia cyklosporyną, gdy stosowano glikokortykosterydy miejscowe.<sup>57</sup> Granlund i wsp.<sup>65</sup> wykazali, że zaostrzenie wystąpiło u 50% badanych po 2 tygodniach od zakończenia terapii cyklosporyną i u 80% badanych po 6 tygodniach. Podobne obserwacje przedstawili Atakan i Erdem,<sup>66</sup> którzy wykazali, że w 24 tygodniu od zakończenia przyjmowania cyklosporyny u 75% pacjentów doszło do nawrotu. Harper i wsp.<sup>62</sup> wykazali, że u 86% chorych po zakończeniu leczenia dochodzi do nasilenia AZS. Zwykle po zaprzestaniu stosowania cyklosporyny dochodzi do pogorszenia, jednak zarówno pod względem nasilenia, jak i objawów stan chorych jest lepszy niż przed rozpoczęciem leczenia cyklosporyną, co sugeruje że u niektórych pacjentów możliwa jest długotrwała remisja.<sup>67,68,69</sup>

Wyniki metaanalizy przeprowadzonej przez Schmitta i wsp.<sup>61</sup> wskazują, że nie ma dowodów potwierdzających występowanie nawrotu po zakończeniu leczenia cyklosporyną.<sup>61,70</sup> Wyniki jednego badania retrospektywnego wskazują, że u małej grupy pacjentów doszło do nawrotu choroby.<sup>71</sup> Co ciekawe, było to związane z dużym wzrostem stężenia IgE w trakcie terapii cyklosporyną, z równoczesnym wzrostem stężenia chemokiny TARC/CCL17 (thymus and activation-regulated chemokine). Autorzy sugerują, że możliwą przyczyną nawrotu jest powodowane przez cyklosporynę przesunięcie odpowiedzi w kierunku odpowiedzi Th2 zależnej.<sup>72</sup>



### PIODERMIA ZGORZELINOWA

W 1985 roku stwierdzono po raz pierwszy, że cyklosporyna jest skuteczna w leczeniu piodermii zgorzelinowej, co następnie potwierdzono w wielu opisach przypadków. Do tej pory nie przeprowadzono jednak badań randomizowanych.

Jako terapię pierwszego rzutu w przypadku piodermii zgorzelinowej zaleca się stosowanie cyklosporyny w dawce 5 mg/kg/24 h lub mniejszej, w połączeniu z glikokortykosteroidami lub bez nich (stopień rekomendacji B).<sup>73,74</sup> Odpowiedź na leczenie jest szybka, a zdecydowaną poprawę obserwuje się po 1-3 tygodniach.<sup>21</sup> Po zakończeniu terapii często dochodzi do nawrotu, co powoduje że u znacznego odsetka pacjentów konieczne jest długoterminowe stosowanie cyklosporyny.

W 2005 roku Reichrath i wsp.<sup>73</sup> opublikowali rekomendacje leczenia piodermii zgorzelinowej oparte na analizie 350 przypadków. Zasadniczo, standardem jest leczenie choroby podstawowej, tzn. zapalnej choroby jelit, która jest odpowiedzialna za wystąpienie piodermii. U pacjentów, u których mimo leczenia choroby podstawowej nie osiągnięto poprawy, lub w przypadkach idiopatycznych (30-50%) skuteczne jest stosowanie leczenia ogólnego glikokortykosteroidami (tj. metyloprednizolonem w dawce 0,5-1,0 mg/kg/24 h) lub cyklosporyną (tj. 5 mg/kg/24 h) stosowanymi razem lub osobno. Alternatywę dla kuracji ciągłej glikokortykosteroidami stanowią pulsy (tj. metyloprednizolon w dawce 1g/24 h przez 1-5 dni). Do zmniejszenia zmian skórnych dochodzi szybko, często w ciągu 24 godzin. Obecnie nie ma żadnych standardowych protokołów dotyczących zmniejszania dawkowania metyloprednizolonu i cyklosporyny.

### Opisy przypadków

McAleer i wsp.<sup>75</sup> opisali przypadek piodermii zgorzelinowej zlokalizowanej na udzie u 8-miesięcznego dziecka. Mimo miejscowego stosowania walerianu betametazonu i doustnej terapii prednizolonem (2-3 mg/kg/24 h) nie udało się osiągnąć poprawy. Połączenie doustnego prednizolonu (3 mg/kg/24 h) z cyklosporyną (5 mg/kg/24 h) i miejscowo stosowaną 1% sulfadiazyną srebra w ciągu trzech dni doprowadziło do poprawy, a ziarninowanie i naskórkowanie obserwowano w ciągu pierwszego tygodnia. Po 12 dniach leczenia cyklosporyną zaczęto stopniowo zmniejszać doustną dawkę prednizolonu. Całkowite wyleczenie osiągnięto w ciągu 6 tygodni. Przez 12 tygodni kontynuowano leczenie cyklosporyną w dawce 5 mg/kg/24 h, a następnie odstawiano ją powoli przez 9 miesięcy.

W 2009 roku Reich i wsp.<sup>76</sup> opisali przypadek piodermii zgorzelinowej zlokalizowanej okołopaznokciowo, w przebiegu której mimo leczenia cyklosporyną w dawce 1,5 mg/kg/24 h doszło do nasilenia zmian skórnych. Dopiero zwiększenie dawki do 5 mg/kg/24 h przyniosło

poprawę stanu chorego i całkowite ustąpienie zmian skórnych po 6 miesiącach leczenia. Pacjent kontynuował terapię cyklosporyną w dawce 3 mg/kg/24 h przez 2 lata.

Ponadto, cyklosporyna w dawce 3 mg/kg/24 h doprowadziła do zagojenia owrzodzeń w przebiegu piodermii zgorzelinowej zlokalizowanych w obrębie części przyśrodkowej podudzia<sup>77</sup> oraz piodermii indukowanej zabiegiem operacyjnym.<sup>78</sup> W obu pracach nie podano okresu stosowania terapii oraz czasu, który upłynął do ustąpienia zmian.

### WYPRYSK POTNICOWY

Cyklosporyna można także stosować w terapii ciężkiego, opornego na leczenie wyprysku potnicowego. Petersen i Menné<sup>79</sup> opisali wystąpienie w ciągu 2 tygodni znaczącej poprawy ciężkiego przewlekłego zapalenia skóry rąk u chorego leczonego dużymi dawkami cyklosporyny (5 mg/kg/24 h).<sup>79</sup> Przy dawce 2,5 mg/kg/24 h nie obserwowano u chorego zmian skórnych. Z powodu wzrostu ciśnienia tętniczego krwi lek odstawiono, co spowodowało szybki nawrót zmian chorobowych.

Z kolei Reitamo i Granlund<sup>80</sup> podawali siedmiu chorym na przewlekłe zapalenie skóry rąk cyklosporynę przez 2-16 tygodni. U sześciu z nich obserwowano poprawę. W przypadku wyjściowej dawki leku wynoszącej 1,25 mg/kg/24 h nie stwierdzano poprawy. U pięciu pacjentów otrzymujących cyklosporynę w dawce 2,5 mg/kg/24 h obserwowano ustąpienie zmian skórnych, a u trzech z nich stosowano mniejsze dawki wynoszące 1,25-2 mg/kg/24 h. Po zakończeniu terapii cyklosporyną u trzech chorych doszło do nawrotu, jeden pozostawał w remisji, a jeden przestał zgłaszać się na wizyty kontrolne.

Granlund i wsp.<sup>81</sup> przeprowadzili w grupie 41 chorych randomizowane badanie kontrolowane porównujące skuteczność cyklosporyny w dawce 3 mg/kg/24 h i miejscowego 0,05% 17,21-dwupropionianu betametazonu w postaci kremu w leczeniu przewlekłego zapalenia skóry rąk (nieokreślonego).<sup>81</sup> W obu przypadkach stwierdzono 57% poprawę w zakresie zmian skórnych. W 1998 roku opublikowano wyniki dotyczące długoterminowej obserwacji 27 chorych leczonych przez 6 tygodni cyklosporyną w dawce 3 mg/kg/24 h. Dwudziestu jeden z nich (80%) kontynuowało terapię, osiągając 54% poprawę w zakresie nasilenia zmian skórnych, w porównaniu z punktem wyjściowym rok po zakończeniu leczenia cyklosporyną. W piśmiennictwie nie ma danych dotyczących długotrwałej obserwacji pacjentów leczonych 0,05% 17,21-dwupropionianem betametazonu.

### POKRZYWKĄ PRZEWLEKŁĄ

Wytyczne Brytyjskiego Towarzystwa Dermatologicznego (British Association of Dermatology) zalecają stosowa-

nie cyklosporyny w leczeniu przewlekłej pokrzywki nieodpowiadającej na leki przeciwhistaminowe (I poziom wiarygodności dowodów, siła rekomendacji A), określenia wymaga jednak kwalifikacja chorych oraz dobór dawki leku i czasu trwania terapii.<sup>82</sup> Podstawą leczenia pokrzywki przewlekłej są leki przeciwhistaminowe oraz krótkoterminowe stosowanie glikokortykosteroidów.<sup>83,84</sup> Cyklosporyna może być stosowana jako terapia alternatywna wobec glikokortykosteroidów albo w celu zmniejszenia dawki glikokortykosteroidów (steroid-sparing effect), albo w przypadku pokrzywki przewlekłej odpornej na te leki.<sup>83,84</sup> Ponadto, cyklosporyna stosowana w małych dawkach (2,5 mg/kg/24 h) przez 4 tygodnie przyczynia się do zmniejszenia stężenia cytokin IL-2R, IL-5 oraz TNF $\alpha$ , które u pacjentów z idiopatyczną pokrzywką przewlekłą są zwiększone.<sup>85</sup> Nie zaleca się jednak terapii długotrwałej.<sup>26</sup>

W randomizowanym badaniu porównującym skuteczność cyklosporyny i placebo wykazano, że jest ona skuteczna w terapii idiopatycznej pokrzywki przewlekłej.<sup>86</sup> Leczenie rozpoczęto od dawki 5 mg/kg/24 h, którą podawano przez 13 dni, w dniach 14-27 stosowano dawkę 4 mg/kg/24 h, a od 28 dnia do zakończenia badania (8 lub 16 tygodni) 3 mg/kg/24 h. Wszyscy badani otrzymywali również 10 mg cetyryzyny na dobę. Po 8 tygodniach leczenia w porównaniu z placebo stwierdzono istotną statystycznie poprawę w zakresie nasilenia choroby. W obu grupach otrzymujących cyklosporynę, w 16 tygodniu również obserwowano istotną statystycznie poprawę w zakresie nasilenia choroby, jednak w 24 tygodniu nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie. Ponadto, chorzy leczeni przez 16 tygodni potrzebowali mniej leków ratunkowych, w porównaniu z tymi, którzy leczeni byli przez 8 tygodni lub otrzymywali placebo.<sup>86</sup> W innym badaniu porównującym leczenie przewlekłej pokrzywki przez 4 ( $n=10$ ) lub 12 tygodni ( $n=10$ ) cyklosporyną w dawce 4 mg/kg/24 h w obu grupach w ciągu pierwszego miesiąca terapii obserwowano znaczną poprawę kliniczną. W 12 tygodniu nie stwierdzono jednak istotnych różnic między chorymi leczonymi przez 4 i 12 tygodni.<sup>87</sup>

Dwie trzecie chorych na oporną na leczenie pokrzywkę przewlekłą otrzymujących cyklosporynę w dawce 3 mg/kg/24 h przez 1-3 miesiące osiąga w krótkim czasie całkowitą remisję trwającą 3-6 miesięcy. Długotrwałą remisję osiąga jedna czwarta chorych leczonych cyklosporyną w dawce 3 mg/kg/24 h przez 1-3 miesiące. U chorych, u których remisja okazała się krótkotrwała, skuteczne było długoterminowe leczenie cyklosporyną w dawce 2-3 mg/kg/24 h. U 6 chorych obserwowano utrzymywanie się objawów, a jeden z nich wymagał stosowania małych dawek glikokortykosteroidów. W czasie trwającej 11,6 roku obserwacji odnotowano łagodne objawy niepożądane, w tym umiarkowany hirsutyzm, ob-

wodową neuropatię u dwóch chorych i umiarkowane biegunki u jednego pacjenta.<sup>88</sup>

Celem innego randomizowanego badania kontrolowanego przeprowadzonego metodą podwójnie ślepej próby była ocena skuteczności cyklosporyny w terapii przewlekłej idiopatycznej pokrzywki nieodpowiadającej na standardowe leczenie.<sup>89</sup> W badaniu udział wzięło 40 chorych, którzy przez pierwsze 8 tygodni otrzymywali cyklosporynę w dawce 5 mg/kg/24 h i przez kolejne 8 tygodni w dawce 4 mg/kg/24 h lub stosowali 10 mg/24 h cetyryzyny. W drugim tygodniu badania u 16 pacjentów otrzymujących cetyryzynę wystąpił gwałtowny nawrót choroby, co wymagało włączenia leczenia ogólnego – chorych przeniesiono do grupy leczonej cyklosporyną. Podczas leczenia u 20 badanych doszło do nawrotu pokrzywki, u 8 z nich zmiany ustąpiły samoistnie, a 12 wymagało dodatkowego włączenia leków przeciwhistaminowych. Pacjenci byli kontrolowani przez 9 miesięcy, w tym czasie u 22 obserwowano nawrót zmian chorobowych, które albo ustąpiły samoistnie, albo po dołączeniu leków przeciwhistaminowych. Pod koniec 16 tygodnia leczenia cyklosporyną stwierdzono istotne zmniejszenie klinicznego nasilenia idiopatycznej pokrzywki przewlekłej ( $p=0,002$ ). Lek był dobrze tolerowany, jedynie u 3 badanych konieczne było zmniejszenie dawki o 0,5 mg/kg/24 h ze względu na wzrost stężenia kreatyniny w surowicy w pierwszym miesiącu leczenia.

Z powodu pokrzywki nieodpowiadającej na terapię lekami przeciwhistaminowymi i glikokortykosteroidami dwunastoletnią dziewczynkę skutecznie leczono cyklosporyną w dawce 4 mg/kg/24 h.<sup>90</sup> Co dwa miesiące zmniejszano dawkę do 0,3 mg/kg/24 h. Po 14 miesiącach nieprzerwanego leczenia nie stwierdzono obecności zmian skórnych i świądu, ale pacjentka ciągle otrzymywała małe dawki leku. Przypadek ten ilustruje, że dzięki cyklosporynie możliwe jest osiągnięcie remisji u dzieci z pokrzywką przewlekłą, nieznane pozostają zarówno czas nawrotu choroby, jak i objawy niepożądane wynikające ze stosowania tego leku.

U chorego z zespołem Schnitzlera – rzadką chorobą związaną z pokrzywką przewlekłą, okresową pojawiającą się gorączką i gammapatią monoklonalną typu IgM, u którego nieskuteczne okazały się leki przeciwhistaminowe i podawane ogólnie glikokortykosteroidy, uzyskano całkowite ustąpienie gorączki i złego samopoczucia oraz częściowe ustąpienie pokrzywki w wyniku stosowania małych dawek cyklosporyny (2,5 mg/kg/24 h) przez 16 tygodni.<sup>91</sup> W przypadku innej chorej z tym zespołem opornym na inne metody leczenia osiągnięto poprawę po miesiącu stosowania cyklosporyny w dawce 5 mg/kg/24 h. Przez 6 miesięcy pacjentka otrzymywała lek w dawce podtrzymującej wynoszącej 2,6 mg/kg/24 h.<sup>92</sup>

U co najmniej 75% chorych na pokrzywkę przewlekłą obserwuje się całkowite ustąpienie zmian lub znaczącą



poprawę w wyniku leczenia małymi dawkami cyklosporyny. Sugeruje się, że najskuteczniejszą dawką jest 3 mg/kg/24 h (podawane w dwóch dawkach) przez 6 tygodni, a następnie przez kolejne 3 tygodnie w dawce 2 mg/kg/24 h i 1 mg/kg/24 h przez kolejne 3 tygodnie, do zakończenia leczenia.<sup>93</sup>

#### CHOROBA BEHÇETA

Cyklosporyna stosowana w monoterapii jest skuteczna w leczeniu wielu objawów choroby Behçeta – szczególnie przydatna jest w opornej postaci ocznej, zajęciu błon śluzowych i skóry oraz w zapaleniu stawów. Ponadto pozwala na zmniejszenie dawki glikokortykosteroidów.<sup>94,95</sup>

Przeprowadzono badanie randomizowane metodą podwójnie ślepej próby porównujące skuteczność cyklosporyny w dawce 10 mg/kg/24 h i kolchicyny w dawce 1 mg/24 h u chorych ze zmianami w obrębie narządu wzroku oraz skórno-śluzówkowymi. Stwierdzono, że cyklosporyna jest skuteczniejsza w przypadku leczenia owrzodzeń w obrębie jamy ustnej i narządów płciowych.<sup>96</sup> Ze względu na dużą dawkę (10 mg/kg/24 h) w grupie osób otrzymujących ten lek obserwowano zwiększoną liczbę działań niepożądanych.<sup>96,97</sup>

W badaniu otwartym 24 pacjentów ze zmianami skórno-śluzówkowymi leczono cyklosporyną w dawce 5 mg/kg/24 h (zmniejszanej do 2,5 mg/kg/24 h w przypadku wzrostu stężenia kreatyniny w surowicy o 33%) przez co najmniej 6 miesięcy.<sup>98</sup> Wykazano poprawę w zakresie owrzodzeń w jamie ustnej (u 18 badanych nastąpiła poprawa, a u 6 nie stwierdzano owrzodzeń w tej lokalizacji), owrzodzeń w obrębie narządów płciowych (u 17 z 21 badanych nie występowały owrzodzenia w tej okolicy, u jednego obserwowano ich ustąpienie, u kolejnego stwierdzono stabilną chorobę, u dwóch doszło do nasilenia zmian), zmian przypominających trądzik (u 17 z 18 badanych nie występowały zmiany skórne), zmian przypominających rumień guzowaty (u 17 z 21 badanych nie wystąpiły nowe zmiany skórne) oraz zmian skórnych przypominających zakrzepowe zapalenie żył (u 6 z 6 badanych zmiany ustąpiły). Ponadto, u 11 z 14 badanych nie stwierdzono nowych zmian w obrębie narządu wzroku, a u 3 z 6 badanych zmniejszyły się dolegliwości bólowe stawów. Ogólnie w wyniku stosowania cyklosporyny stwierdzono istotną poprawę w zakresie wszystkich objawów tej trudnej do leczenia choroby.

Wyniki badania retrospektywnego przeprowadzonego w grupie 17 chorych wskazują, że cyklosporyna zachowywała lub poprawiała ostrość wzroku u 85% badanych z chorobą Behçeta.<sup>99</sup> Pięćdziesięciu dwóch pacjentów (104 gałki oczne) z oczną postacią choroby (ciężkie zapalenie tylnej błony naczyniowej oka i powtarzające się napady zapalenia przedniej błony naczyniowej oka) leczono cyklosporyną w wyjściowej dawce 5 mg/kg/24 h przez 2 miesiące, a następnie stosowano lek w dawce

3 mg/kg/24 h przez co najmniej rok. W przypadku 29,8% badanych (31 gałek ocznych) obserwowano poprawę ostrości wzroku, pogorszenie wystąpiło w przypadku 30,8% pacjentów (32 gałki oczne), a w 41 gałkach ocznych nie obserwowano zmiany ostrości widzenia. W czasie stosowania leku w połowie przypadków w postaci ocznej nie występowały ataki choroby. Mimo że cyklosporyna nie może całkowicie wyeliminować zmian w narządzie wzroku powstających w przebiegu choroby Behçeta, obecnie uważa się, że jest najskuteczniejszą terapią kontrolującą zapalenie błony naczyniowej i jego powikłania.<sup>100</sup>

W jednym z opisów przypadków wykazano, że stosowanie cyklosporyny w dawce 3 mg/kg/24 h powoduje ustąpienie nawracających zmian skórnych podobnych do rumienia guzowatego, które były odporne na leczenie prednizolonem, metotreksatem i azatiopryną. Zmiany ustąpiły po 2 tygodniach leczenia i podczas 4-miesięcznej obserwacji nie stwierdzono ich nawrotu.<sup>101</sup>

Mimo że cyklosporyna jest skuteczna w terapii pozamózgowej postaci choroby Behçeta, przebiegającej z nasilonym zajęciem narządu wzroku oraz zmian skórno-śluzówkowych i zapalenia stawów, w porównaniu z innymi lekami immunosupresyjnymi, takimi jak azatiopryna i interferon alfa, jest mniej skuteczna w przypadku obecności objawów neurologicznych. Wyniki badania retrospektywnego wykazały, że u 117 pacjentów z chorobą Behçeta nowo pojawiające się objawy neurologiczne były zdecydowanie częstsze w grupie leczonej cyklosporyną w porównaniu do grupy otrzymującej inny rodzaj terapii (liczba epizodów: 6 z 21 vs 0 z 175;  $p=0,0001$ ).<sup>102</sup>

#### ŁUPIEŻ CZERWONY MIESZKOWY

W 1994 roku Dicken<sup>103</sup> ocenił skuteczność leczenia 75 chorych z klasyczną postacią łupieżu czerwonego mieszkowego (pityriasis rubra pilaris, PRP), który często przebiega w postaci erytrodemii, i stwierdził że terapią pierwszego rzutu są retinoidy.<sup>103</sup> W przypadku braku odpowiedzi na retinoidy autor zaleca wypróbowanie metotreksatu, ponieważ cyklosporyna jest nieskuteczna. Wyniki nowszych badań wskazują jednak, że może być ona skuteczna w terapii erytrodermicznej postaci PRP.

W 2000 roku Usuki i wsp.<sup>104</sup> opisali 3 przypadki erytrodermicznej, klasycznej postaci PRP dorosłych, leczone cyklosporyną w dawce 5 mg/kg/24 h. W ciągu 2-4 tygodni terapii obserwowano poprawę, po czym stopniowo zmniejszano dawkę leku. U jednego pacjenta po 2 tygodniach od zmniejszenia dawki do 1,2 mg/kg/24 h doszło do nawrotu choroby – zwiększenie dawki do 2 mg/kg/24 h przyniosło poprawę. Dawkę utrzymano przez 3 lata, nie obserwując zaostrzeń choroby. Drugi chory otrzymywał lek w dawce 2 mg/kg/24 h przez 4 lata, a zaostrzenia





nie występowały. Trzeci pacjent był leczony przez 6 miesięcy cyklosporyną w dawce 2 mg/kg/24 h, po czym lek stopniowo odstawiano. Stosowanie leczenia zakończono całkowicie po roku terapii i wówczas doszło do umiarkowanego nasilenia zmian skórnych, z tego powodu kontynuowano leczenie cyklosporyną (dawki nie podano) przez kolejne 3 miesiące. Nie opisano żadnych dodatkowych obserwacji.

W 2003 roku Weztig i wsp.<sup>105</sup> opisali przypadek 4-letniego chłopca z młodzieńczą postacią łupieżu czerwonego mieszkowego, leczonego cyklosporyną w dawce 3 mg/kg/24 h. W ciągu 5 tygodni stwierdzono istotną poprawę. Zmniejszono wówczas dawkę leku, a następnie zaprzestano jego stosowania. Osiem miesięcy po zakończeniu leczenia nie obserwowano nawrotu choroby.

#### ZAPALENIE SKÓRNO-MIĘŚNIOWE

Zapalenie skórno-mięśniowe zwykle jest leczone dużymi dawkami prednizolonu oraz lekami pozwalającymi na zmniejszenie dawki glikokortykosteroidów, takimi jak metotreksat i azatiopryna. W przypadku braku odpowiedzi na terapię standardową możliwe jest stosowanie cyklosporyny.<sup>106,107</sup> Nie ma jedności pod względem optymalnego postępowania terapeutycznego w przypadku zapalenia skórno-mięśniowego lub terapii łączonej lekami immunosupresyjnymi.<sup>108</sup> Zastosowanie cyklosporyny proponuje się w zarówno w przypadku zapalenia skórno-mięśniowego dorosłych, jak i młodzieńczej postaci choroby, jeśli standardowe leczenie metotreksatem lub azatiopryną nie przyniosło poprawy.<sup>108,109</sup>

W przypadku zajęcia płuc lub przełyku skuteczne jest połączenie cyklosporyny i glikokortykosteroidów. Cyklosporyna w dawce 1 mg/kg/24 h w skojarzeniu z prednizolonem stosowana przez miesiąc była skuteczna w przypadku zajęcia przełyku, a stosowanie cyklosporyny umożliwiało stopniowe zmniejszanie dawki prednizolonu.<sup>110</sup> Z kolei w przypadku śródmiąższowej choroby płuc i zajęcia śródpiersia w przebiegu zapalenia skórno-mięśniowego skuteczna była terapia cyklosporyną w dawce 1,8 mg/kg/24 h oraz 40 mg/24 h prednizolonu.<sup>111</sup> W przypadku zapalenia skórno-mięśniowego z towarzyszącym podostym śródmiąższowym zapaleniem płuc dawka cyklosporyny powyżej 200 mg/24 h w połączeniu z prednizolonem podawane w ciągu 15 dni od ustalenia rozpoznania poprawiają rokowanie.<sup>112</sup>

W wielośrodowym badaniu retrospektywnym obejmującym 53 chorych wykazano, że leczenie cyklosporyną w połączeniu z glikokortykosteroidami pacjentów ze śródmiąższową chorobą płuc w przebiegu zapalenia skórno-mięśniowego daje szybką poprawę i długoterminowe wyniki, ale nie u chorych z ostrą postacią śródmiąższowej choroby płuc. W tej grupie leczonych terapią łą-

czoną odsetek przeżywalności był większy niż u chorych leczonych jedynie glikokortykosteroidami.<sup>113</sup>

#### PĘCHERZYCA ZWYKŁA

W leczeniu pęcherzyca zwykłej zwyczajowo stosuje się glikokortykosteroidy systemowo. Przed pojawieniem się rytuksymabu<sup>114</sup> do leczenia pęcherzyca zwykłej stosowano leki immunosupresyjne, takie jak azatiopryna, cyklofosfamid, metotreksat, dapson i cyklosporyna, co pozwalało na zmniejszenie dawki glikokortykosteroidów.<sup>115</sup> W kilku badaniach oceniano zastosowanie cyklosporyny jako czynnika umożliwiającego zmniejszenie dawek glikokortykosteroidów w pęcherzyca zwykłej.<sup>116-118</sup> Brytyjskie Towarzystwo Dermatologiczne w swoich wytycznych rekomenduje stosowanie cyklosporyny w terapii pęcherzyca zwykłej w grupie C przy I stopniu wiarygodności dowodów i z tego powodu nie zaleca się stosowania tego leku w terapii adiuwantowej.<sup>119</sup> Stanowisko oparte jest na randomizowanych badaniach kontrolowanych, które nie wykazały skuteczności leczenia, a więcej objawów niepożądanych w porównaniu z metyloprednizolonem stosowanym w monoterapii.<sup>120</sup>

Wyniki retrospektywnego badania, w którym oceniano skuteczność terapii u 14 chorych z umiarkowaną do ciężkiej pęcherzycą zwykłą leczonych prednizolonem w połączeniu z cyklosporyną w dawce 2,5-3,0 mg/kg/24 h wskazują, że średni okres do uzyskania poprawy wynosił  $8,1 \pm 11,8$  miesiąca. Po 3 miesiącach od osiągnięcia poprawy klinicznej zakończono kurację cyklosporyną. Pięć lat po zakończeniu leczenia u 43% badanych nie wystąpił nawrót choroby. Profil bezpieczeństwa był porównywalny do leczenia łączonego prednizolonem i cyklofosfamidem lub azatiopryną. Skojarzenie cyklofosfamid (1,1-1,5 mg/kg/24 h) z prednizolonem jest nieco bardziej skuteczne (przeciętny okres leczenia do uzyskania remisji klinicznej wynosił  $6,8 + 10,5$  miesiąca, objawy ustąpiły u 55% chorych).<sup>121</sup>

Cyklosporyna w dawce 1-3 mg/kg/24 h kontrolowała ostrą fazę choroby u 6 pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej pęcherzycą zwykłą nieodpowiadającą na leczenie standardowe. W ciągu 8-10 tygodni od włączenia leku zmiany skórne zaczęły ustępować i nie obserwowano nowych wykwitów. Po 3-4 miesiącach od całkowitego ustąpienia zmian przez 8-12 miesięcy stopniowo zmniejszono dawkę leku. Nie stwierdzono poważnych działań niepożądanych ani nawrotów choroby przez 3 lata po zakończeniu leczenia.<sup>115</sup>

#### NABYTE PĘCHERZOWE ODDZIELANIE SIĘ NASKÓRKA

Nabyte pęcherzowe oddzielanie się naskórka (epidermolysis bullosa acquisita, EBA) charakteryzuje się długim czasem trwania i jest trudne do leczenia. W leczeniu konwencjonalnym stosuje się duże dawki glikokortykosteroidów oraz leków pozwalających na zmniejszenie



dawki glikokortykosteroidów. Doniesienia dotyczące leczenia EBA z użyciem cyklosporyny wskazują na dobre wyniki.

Engineer i wsp. ocenili 9 opisów przypadków, w których nabyte pęcherzowe oddzielanie się naskórka było leczone cyklosporyną.<sup>122</sup> Ośmiu z 9 pacjentów było leczonych wcześniej doustnymi glikokortykosteroidami, a większość z nich stosowała również inne terapie adiuwantowe, takie jak: metotreksat, azatiopryna, sole złota, dapson oraz cyklofosfamid, bez istotnej odpowiedzi klinicznej. Dzienna dawka cyklosporyny wynosiła 5-9 mg/kg/24 h (średnia dawka 7 mg/kg/24 h). Czas trwania leczenia wynosił 1-12 miesięcy. Czterech z dziewięciu chorych otrzymywało cyklofosfamid w monoterapii, a pozostałych pięciu w połączeniu z prednizolonem (30-100 mg/24 h; średnio 48 mg/24 h). U wszystkich chorych wystąpiła istotna poprawa kliniczna. Stwierdzono szybkie gojenie się obecnych pęcherzy, zahamowanie powstawania nowych zmian, co pozwoliło na zmniejszenie dawek glikokortykosteroidów. Dwóch pacjentów przerwało leczenie cyklosporyną, jeden ze względu na wystąpienie pokrzywki, biegunki, wodobrzusza i wzrost stężenia kreatyniny w surowicy (cyklosporyna w dawce 7,5 mg/kg/24 h), a drugi ze względu na możliwe zapalenie trzustki (cyklosporyna w dawce 9 mg/kg/24 h).

W innym przypadku stwierdzono, że cyklosporyna w dawce 4 mg/kg/24 h w połączeniu z 80 mg prednizolonu prowadzi do poprawy EBA, które wcześniej nie odpowiadało na leczenie prednizolonem i dapsonem. Po 2 miesiącach doszło do nasilenia objawów choroby, co spowodowało konieczność zwiększenia dawki leku do 5 mg/kg/24 h przez 6 miesięcy do uzyskania kontroli choroby. W trakcie 19-miesięcznej obserwacji pacjent otrzymywał cyklosporynę w dawce 4 mg/kg/24 h, a prednizolon w dawce 10 mg/kg/24 h. W tym czasie pojawił się jeden pęcherz i nie obserwowano objawów niepożądanych.<sup>123</sup>

Inny opis przypadku dotyczył pacjenta z EBA i niedoborem nabytego VII czynnika odporności, nieodpowiadającego na leczenie prednizolonem, kolchicyną i pulsami cyklofosfamidu. Dzięki zastosowaniu cyklosporyny w dawce 4 mg/kg/24 h i 60 mg prednizolonu po 3 tygodniach uzyskano poprawę stanu klinicznego w zakresie obu chorób. Przez 11 miesięcy pacjent kontynuował leczenie cyklosporyną w dawce 4 mg/kg/24 h oraz prednizolonem, którego dawkę stopniowo zmniejszano do całkowitego odstawienia. Przez dwa lata chory otrzymywał cyklosporynę w dawce 1,5 mg/kg/24 h i nie obserwowano nawrotu ani poważnych działań niepożądanych.<sup>124</sup>

## FOTODERMATOZY

### Przewlekłe postłoneczne zapalenie skóry

Istnieje doniesienie dotyczące pacjenta z przewlekłym

postłonecznym zapaleniem skóry, który nie reagował na leczenie beta karotenem i fotoprotekcją, a włączenie cyklosporyny w dawce 4,5 mg/kg/24 h spowodowało spektakularną poprawę. Po miesiącu leczenia doszło do ustąpienia zmian chorobowych, następnie stopniowo zmniejszano dawkę leku, ale przy 1 mg/kg/24 h stwierdzono gwałtowne pogorszenie zmian skórnych. Pacjent przez kolejne 3 lata otrzymywał cyklosporynę w dawce 1,5 mg/kg/24 h mimo braku zmian skórnych i świądu.<sup>125</sup> W dwóch innych przypadkach przewlekłego postłonecznego zapalenia skóry nie obserwowano poprawy po zastosowaniu dużych dawek glikokortykosteroidów, jednak po włączeniu cyklosporyny w dawce 4 mg/kg/24 h na 3 miesiące stwierdzono szybką poprawę w zakresie zmian skórnych i ustąpienie świądu. Mimo że u jednego z chorych doszło do nawrotu zmian skórnych podczas lata, u drugiego w trakcie 3-letniej obserwacji nie stwierdzono zaostrzeń choroby.<sup>126</sup>

### Wielopostaciowe osutki świetlne

Cyklosporyna może być stosowana jako profilaktyka wielopostaciowych osutek świetlnych o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego (polymorphic light eruption, PMLE). W piśmiennictwie znajduje się opis chorej na łuszczycę i PMLE, u której terapia łuszczycy cyklosporyną w dawce 3,3 mg/kg/24 h zapobiegała również PMLE.<sup>127</sup> W trzech innych przypadkach stwierdzono, że cyklosporyna w dawce 3-4 mg/kg/24 h podawana na tydzień przed wyjazdem do miejsc o dużym nasłonecznieniu i odstawiona po powrocie zapobiega nasileniu PMLE bez występowania powikłań.<sup>128</sup>

### Pokrzywka słoneczna

W piśmiennictwie dostępny jest opis chorego z oporną na leczenie pokrzywką słoneczną, który po włączeniu cyklosporyny w dawce 4,5 mg/kg/24 h mógł przebywać na słońcu przez około godzinę, a w tym czasie zmiany skórne były minimalne. Gdy nie stosował cyklosporyny, mógł pozostać na słońcu jedynie kilka minut. Po zakończeniu kuracji doszło do nawrotu zmian skórnych. Krótkie kursy terapii cyklosporyną mogą być skuteczne w sytuacji, kiedy leczenie jest konieczne jedynie latem.<sup>129</sup>

### LISZAJ PŁASKI

Nie ma ustalonych wytycznych dotyczących stosowania cyklosporyny w terapii liszaja płaskiego. W badaniach poświęconych temu zagadnieniu lek stosowano w dawkach do 6 mg/kg/24 h, w ciągu 1-8 tygodni doszło do ustąpienia zmian skórnych, a remisja trwała nawet do 10 miesięcy.<sup>130-132</sup> Obecnie maksymalna zalecana dawka wynosi 5 mg/kg/24 h. Ze względu na większą oporność na leczenie zmian zlokalizowanych na błonach śluzowych, do odpowiedniej kontroli choroby zaleca się większe dawki



leku (nieprzekraczające 5 mg/kg/24 h). W przypadku rozsiaanej postaci liszaja płaskiego lub liszaja opornego na leczenie glikokortykosteroidami i retinoidami postępowaniem z wyboru jest cyklosporyna podawana doustnie.<sup>133</sup> Zwykle średni czas ustępowania świądu wynosi 2 tygodnie, a zmian skórnych 6 tygodni.<sup>133</sup>

W 2008 roku Schepis i wsp.<sup>134</sup> opisali dwa przypadki, w których odnotowali skuteczność cyklosporyny w leczeniu nadżerkowej postaci liszaja płaskiego. U jednego z chorych leczonego dawką 3 mg/kg/24 h z powodu nadżerkowych zmian zlokalizowanych w obrębie podudzi i pachwin uzyskano szybką remisję, a w 2 miesiącu terapii doszło do całkowitego ustąpienia choroby. Po zakończeniu stosowania cyklosporyny doszło do niezbyt nasilonego zaostrzenia zmian i pacjent otrzymywał naprzemiennie cyklosporynę w dawce 2,5 mg/kg/24 h oraz glikokortykosteroidy doustnie. U innego chorego doszło do poprawy nadżerkowych zmian w obrębie podeszew po leczeniu cyklosporyną w dawce 2,5 mg/kg/24 h w połączeniu z miejscowymi glikokortykosteroidami stosowanymi dwa razy dziennie, dawka podtrzymująca leku wynosiła 2,0 mg/kg/24 h, a u pacjenta nie stwierdzano nawrotu zmian. Opisano również chorego ze zmianami o charakterze nadżerkowego liszaja płaskiego zlokalizowanymi w obrębie podeszew, które uległy szybkiej poprawie po podaniu cyklosporyny w dawce 4,5 mg/kg/24 h stosowanej przez miesiąc. Chory przez rok otrzymywał lek w dawce 3 mg/kg/24 h.<sup>135</sup> Po odstawieniu cyklosporyny doszło do nawrotu zmian skórnych. Ponownie włączono lek, a następnie wykonano przeszczepienie skóry. Przez 8 miesięcy od przeszczepu pacjent otrzymywał cyklosporynę w dawce 3 mg/kg/24 h. Po 10 miesiącach od zakończenia leczenia nie obserwowano zmian skórnych, a pacjent nie zgłaszał występowania dolegliwości bólowych. Chociaż przytoczone przykłady wskazują, że cyklosporyna powoduje znaczną, ale przejściową poprawę w przebiegu nadżerkowego liszaja płaskiego, może być stosowana do kontroli ostrej fazy choroby, tak aby móc włączyć leczenie adiuwantowe, takie jak np. przeszczepienie skóry.

Chłopiec z nawrotowym nadżerkowym liszajem płaskim zlokalizowanym w obrębie błony śluzowej jamy ustnej był leczony glikokortykosteroidami podawanymi ogólnie (30 mg/24 h przez 6 tygodni) oraz cyklosporyną w dawce 4 mg/kg/24 h przez 3 miesiące.<sup>136</sup> U pacjenta obserwowano występowanie okresów remisji i zaostrzeń, jednak w doniesieniu nie podano czasu ich trwania.

Opisano również przypadek liszaja płaskiego stóp dłoni i podeszew, w przebiegu którego występowały pępkowate grudki, które nie odpowiadały na miejscowe leczenie glikokortykosteroidami, a poprawę uzyskano po włączeniu cyklosporyny w dawce 3,5 mg/kg/24 h.<sup>137</sup> Po dwóch tygodniach leczenia chory zgłaszał zmniejszenie świądu, a po czterech zmniejszenie zmian skórnych.

Po czterech tygodniach stosowania cyklosporyny (3,5 mg/kg/24 h), dawkę stopniowo zmniejszano i po 8 tygodniach leczenia lek całkowicie odstawiono. Opis przypadku wykazał, że stosowanie cyklosporyny w dawce 3 mg/kg/24 h przez 3 miesiące jest skuteczne w terapii posłonecznego liszaja płaskiego opornego na inne metody leczenia.<sup>138</sup>

W przypadku zmian zlokalizowanych w obrębie błony śluzowej skuteczne może być miejscowe stosowanie cyklosporyny, co omówiono w drugiej części artykułu.

#### LISZAJ PŁASKI MIESZKOWY

W kilku opisach przypadków sugerowano, że cyklosporyna może być skuteczna w początkowej fazie liszaja płaskiego mieszkowego, zanim dojdzie do uszkodzenia mieszków włosowych. W leczeniu stosowano dawkę 300 mg/24 h (3-5 mg/kg/24 h), która okazała się skuteczna. Innego chorego na łuszczycę i liszaj płaski mieszkowego leczono cyklosporyną w dawce 3 mg/kg/24 h oraz miejscowo 0,12% walerianem betametazonu aplikowanym dwa razy dziennie. Po dwóch tygodniach stwierdzono zmniejszenie rumienia wokół mieszków włosowych oraz świądu, bez redukcji łuski. Dalszej obserwacji nie prowadzono.<sup>139</sup>

W 2003 roku Mirimani i wsp.<sup>140</sup> opisali trzech chorych z liszajem płaskim mieszkowym skutecznie leczonych cyklosporyną. Wszyscy otrzymywali lek w wyjściowej dawce 300 mg/24 h (3-5 mg/kg/24 h). Między 3 a 5 miesiącem terapii stwierdzono największą poprawę w zakresie świądu, dolegliwości bólowych oraz pieczenia, nie obserwowano nasilania się choroby (brak rumienia wokół mieszków włosowych, brak łuski). W trakcie leczenia stwierdzono delikatny odrost włosów, jednak po 1-4 miesiącach leczenia doszło do jego zahamowania. Dwanaście miesięcy po zakończeniu leczenia cyklosporyną u chorych albo nie występowały objawy chorobowe, albo progresja choroby była niewielka.

W piśmiennictwie opisano przypadek pacjenta z zespołem Lassuerura-Grahama-Little'a-Piccardiego, rzadką chorobą liszajowatą związaną z łysieniem bliznowaciejącym oraz obecnością hiperkeratotycznych grudek przymieszkowych, u którego po 3-miesięcznej kuracji cyklosporyną w dawce 4 mg/kg/24 h doszło do zmniejszenia rumienia zlokalizowanego i hiperkeratozy wokół mieszków włosowych. Trzy miesiące po leczeniu obserwowano kolejne obszary odrostu włosów w obrębie ognisk bliznowacenia oraz stałe zmniejszanie się liczby grudek przymieszkowych.

#### ŚWIERZBIĄCZKA GUZKOWA

Obecnie w leczeniu świerzbiączki guzkowej stosuje się miejscowo środki przeciwświądowe i glikokortykosteroidy oraz triamcynolon podawany doogniskowo, a następnie naświetlania metodą PUVA, UVB, krioterapię, miej-



scową witaminę D<sub>3</sub> oraz kapsaicynę. Za terapię drugiego rzutu uważa się cyklosporynę w dawce 3,5-4 mg/kg/24 h podawaną przez 24-36 tygodni. Wykazano, że takie leczenie zmniejsza zmiany guzkowe oraz świąd.<sup>142</sup> Po 2 tygodniach leczenia cyklosporyną zmniejsza się świąd, co pomaga w ustępowaniu guzków.<sup>142,143</sup>

#### CIĘŻKIE ŁYSIENIE PLACKOWATE

Chociaż wykazano skuteczne działanie cyklosporyny w leczeniu łysienia plackowatego, jej odstawienie prowadziło do ponownego wypadania włosów.<sup>144</sup> Wytyczne dotyczące leczenia łysienia plackowatego wskazują, że kosmetyczna, przejściowa poprawa w tym zakresie nie jest warta ryzyka, jakie niesie za sobą leczenie cyklosporyną (rekomendacja kliniczna D, III poziom wiarygodności dowodów).<sup>26,145</sup>

Przeprowadzono kilka badań oceniających skuteczność cyklosporyny w terapii ciężkiego łysienia plackowatego. Piętnastu chorych leczono cyklosporyną w dawce 5 mg/kg/24 h przez 6-12 miesięcy; jeden z badanych przerwał terapię z powodu nadciśnienia tętniczego. Po 1-3 miesiący u 12 z 14 badanych stwierdzono odrost włosów pierwotnych. U pięciu osób z tej grupy częściowy (>70%) odrost włosów był akceptowalny pod względem kosmetycznym, a u dwóch chorych stwierdzono całkowity odrost włosów. U jednego z nich po zakończeniu stosowania cyklosporyny nastąpił nawrót choroby, a u drugiego po 4 latach od zakończenia kuracji nie obserwowano ponownego wypadania włosów.<sup>146</sup>

Poprawę stanu klinicznego może przynieść również połączenie cyklosporyny i metyloprednizolonu. W ten sposób leczono 46 chorych, którzy otrzymywali 200 mg cyklosporyny oraz metyloprednizolon (mężczyźni 24 mg dwa razy na dobę, kobiety 20 mg dwa razy na dobę, a dzieci 12 mg dwa razy na dobę).<sup>147</sup> Dawka metyloprednizolonu była zmniejszana co tydzień o 4 mg/24 h, a cyklosporyny o 50 mg/24 h co tydzień lub co dwa tygodnie, kiedy nie podawano już metyloprednizolonu. Leczenie trwało 7-14 tygodni. Ze względu na objawy niepożądane trzech pacjentów przerwało leczenie. U 38 chorych stwierdzono wyraźny odrost włosów, a u 5 pacjentów terapia nie przyniosła skutków. Podczas 12-miesięcznej obserwacji u 9 pacjentów (24%) doszło do nawrotu choroby.

Sześciu pacjentów z łysieniem całkowitym oraz 12 z łysieniem uogólnionym leczono comiesięcznymi dożylnymi wlewami metyloprednizolonu w dawce 500 mg przez 3 dni oraz cyklosporyną podawaną doustnie (2,5 g/kg/24 h przez 5-8 miesięcy).<sup>148</sup> Za wystarczającą odpowiedź uznano odrost powyżej 70% włosów w obrębie zajętej okolicy, co stwierdzono u 6 chorych (33%, 3 z łysieniem całkowitym i 3 z uogólnionym). W ciągu 8 miesięcy po zakończeniu leczenia nie stwierdzono nawrotu choroby, w trakcie leczenia nie obserwowano również poważnych działań niepożądanych.

Stosowanie cyklosporyny w dawce 5 mg/kg/24 h wraz z prednizolonem w dawce 5 mg/kg/24 h przynosi różne wyniki. W jednej z publikacji przedstawiono 8 pacjentów leczonych cyklosporyną podawaną w dawce 5 mg/kg/24 h (zmniejszonej po 10 tygodniach o 1 mg/kg/24 h oraz o 0,5 mg/kg/24 h co każde 6 tygodni, jeśli stwierdzano odrost powyżej 75% włosów terminalnych) oraz prednizolonem w dawce 5 mg/kg/24 h przez 24 tygodnie. Po 24 tygodniach leczenia u 2 spośród 8 pacjentów stwierdzono odrost więcej niż 75% włosów terminalnych, co było estetycznie akceptowalne. Po zakończeniu terapii doszło jednak do ponownej utraty włosów. Trzech pacjentów przerwało leczenie ze względu na działania niepożądane (obrzęk, nadciśnienie tętnicze, nieprawidłowa aktywność transaminaz oraz nieprawidłowe stężenia lipidów).<sup>149</sup>

Z powodu łysienia terapię cyklosporyną prowadzono również u dziecka z zespołem Downa. Lek podawano w dawce 3 mg/kg/24 h przez 6 miesięcy, początkowo z dobrym skutkiem. Jednak 3 miesiące po zakończeniu leczenia doszło do nawrotu choroby.<sup>150</sup>

W przeciwieństwie do przytoczonych przykładów w piśmiennictwie dostępne są również dane opisujące wystąpienie łysienia plackowatego u pacjentów, którzy z powodu przeszczepu narządowego byli leczeni cyklosporyną. Dochodziło do tego średnio po 3,7 roku od wykonania przeszczepienia, a przeciętna dawka cyklosporyny wynosiła 4,6 mg/kg/24 h.<sup>151</sup> Podobna sytuacja miała również miejsce u jednego chorego na atopowe zapalenie skóry leczonego cyklosporyną w dawce 3,5 mg/kg/24 h.<sup>152</sup>

#### ŁAGODNA RODZINNA PĘCHERZYCA (CHOROBA HAILEY-HAILEY)

Dane z piśmiennictwa wskazują, że połączenie cyklosporyny (1,2 mg/kg/24 h) i acytretyny w dawce 10 mg/24 h w terapii odpornej na leczenie łagodnej rodzinnej pęcherzy (choroba Hailey-Hailey) prowadzi do 8-miesięcznej poprawy stanu klinicznego. Podczas terapii chory musiał jednak przyjmować również leki hipotensyjne.<sup>153</sup>

W innej publikacji opisano poprawę po leczeniu cyklosporyną w dawce 2,8-3,8 mg/kg/24 h. Remisję udało się utrzymać przez 24 tygodnie, jednak po zakończeniu leczenia zmiany skórne zaczęły powoli nawracać.<sup>154</sup>

#### EOZYNOFILOWE KROSTKOWE ZAPALENIE MIESZKÓW WŁOSOWYCH (CHOROBA OFUJI)

W przypadku eozynofilowego krostkowego zapalenia mieszków włosowych (choroba Ofuji) terapią pierwszego rzutu są glikokortykosteroidy aplikowane miejscowo oraz indometacyna podawana doustnie. Za leki drugiego rzutu uważa się cetyryzynę, metronidazol, itrakonazol oraz miejscowo stosowaną permetrynę. Cyklosporynę można uznać za leczenie trzeciego rzutu.<sup>155</sup>

Opisano 6 pacjentów z chorobą Ofuji skutecznie leczonych cyklosporyną w dawce 100-150 mg/24 h



przez 2-12 tygodni.<sup>156</sup> Nie prowadzono jednak długotrwałej obserwacji tych osób.

#### ROPNIE MNOGIE PACH

Opisano przypadek pacjenta z ropniami okolicy odbytu, który z powodu współistniejącej piodermii zgorzelinowej był leczony cyklosporyną w dawce 4,5 mg/kg/24 h.<sup>157</sup> Terapia przyniosła poprawę w zakresie choroby podstawowej. Po 8 miesiącach leczenia dawką 4,5 mg/kg/24 h stwierdzono zagojenie przetok oraz zmniejszenie dolegliwości bólowych. Piętnaście miesięcy po włączeniu cyklosporyny stwierdzono, że choroba była stabilna, kontynuowano leczenie cyklosporyną w połączeniu z antybiotykoterapią o szerokim zakresie działania. Leczenie wpłynęło także na poprawę jakości życia chorego i nie powodowało działań niepożądanych.

Stosowanie cyklosporyny w dawce 4 mg/kg/24 h przez 3 miesiące zapobiegło zaostrzeniom choroby u pacjenta z występującymi od 20 lat ropniami mnogimi pach. Wcześniej chory był leczony minocykliną, klindamycyną, klarytromycyną, doustnymi i dożylnymi glikokortykosteroidami, glikokortykosteroidami podawanymi doogniskowo oraz chirurgicznie.<sup>158</sup> W siódmym miesiącu obserwacji podjęto próbę zmniejszenia dawki leku do 2 mg/kg/24 h i nie obserwowano epizodów występowania zaostrzeń.

Cyklosporyna w dawce 3 mg/kg/24 h okazała się skuteczna u chorych z ropniami mnogimi pach i opornym na leczenie trądzikiem młodzieńczym, leczonych wcześniej minocykliną, chirurgicznie, isotretinoiną, prednizolonem oraz limpecykliną.<sup>158</sup> Po 8 tygodniach leczenia dawką 3 mg/kg/24 h chory stopniowo przestał przyjmować prednizolon. Ze względu na dobrą odpowiedź po 4 miesiącach zakończono stosowanie cyklosporyny. Po kolejnych 4 miesiącach obserwowano wystąpienie delikatnego niewielkiego zaostrzenia zmian skórnych, które ustąpiło po ponownym włączeniu cyklosporyny.

#### TWARDZINA

Wyniki nielicznych niekontrolowanych badań retrospektywnych wskazują, że podawanie cyklosporyny chorym na twardzinę układową prowadzi do zmniejszenia stwardnień skóry (do 50%) oraz u niektórych chorych ustąpienia zawałów w obrębie paliczków.<sup>159,160</sup> European League Against Rheumatism (EULAR) i Scleroderma Trials and Research Group opublikowała ostatnio rekomendacje dotyczące leczenia twardziny układowej, sugerując potrzebę dalszych badań poświęconych cyklosporynie.<sup>161</sup> Podczas stosowania tego leku zaleca się szczególną ostrożność ze względu na potencjalną możliwość zwiększenia ciśnienia tętniczego oraz nasilenia choroby nerek związanej z twardziną układową.

## Podsumowanie

Cyklosporyna odgrywa istotną rolę w dermatologii. Autorzy zdecydowanie zalecają jej stosowanie do krótkoterminowego leczenia łuszczycy i atopowego zapalenia skóry u wybranych pacjentów. Mimo braku randomizowanych badań kontrolowanych wiele opisów przypadków wskazuje, że daje ona bardzo dobre rezultaty w leczeniu piodermii zgorzelinowej. Jej stosowanie zaleca się również w przypadku opornej idiopatycznej pokrzywki przewlekłej, a w połączeniu z glikokortykosteroidami w leczeniu zapalenia skórno-mięśniowego przebiegającego z zajęciem przełyku i płuc. Chociaż cyklosporyna jest efektywna w leczeniu choroby Behçeta, nie jest wystarczająco skuteczna w zapobieganiu objawom neurologicznym, co powoduje że zalecane jest leczenie azatiopryną i interferonem alfa. W przeszłości stosowanie cyklosporyny pozwalało na zmniejszenie dawki glikokortykosteroidów stosowanych w leczeniu chorób pęcherzowych, takich jak: pęcherzyca zwykła i nabyte pęcherzowe oddzielanie się naskórka. Wprowadzenie rytuksymabu zmieniło podejście do leczenia tych chorób i dlatego cyklosporyna nie jest zalecana jako lek pierwszego rzutu. Z kolei zastosowanie w przypadku łysienia plackowatego pozostaje kontrowersyjne, a w piśmiennictwie dostępne są doniesienia opisujące wystąpienie łysienia plackowatego po leczeniu cyklosporyną stosowaną z innych powodów. Krótkotrwałą terapię można rozważyć jednak u osób z łysieniem plackowatym bez towarzyszących innych chorób. Dane z piśmiennictwa wskazują, że cyklosporyna bywa skuteczna w leczeniu PRP, wyprysku potnicowego, fotodermatoz, nadżerkowej i rozsianej postaci liszaja płaskiego, liszaja płaskiego mieszkowego, świerzbiączki guzkowej, łagodnej pęcherzycy rodzinnej, eozynofilowego krostkowego zapalenia mieszków włosowych (choroba Ofuji), ropni mnogich pach oraz twardziny. Chociaż może być opcją terapeutyczną u pacjentów, którzy nie odpowiadają na leczenie pierwszego i drugiego rzutu, konieczne jest prowadzenie dalszych badań, zanim zacznie się zalecać cyklosporynę do leczenia tych chorób.

W drugiej części artykułu zostaną przedstawione wytyczne dotyczące dawkowania i wykonywania badań kontrolnych w czasie terapii cyklosporyną, przeciwwskazania, profil możliwych działań niepożądanych oraz dane dotyczące stosowania u kobiet ciężarnych i u dzieci.

Bruce H. Thiers, MD, redaktor, ujawnił następujące powiązania finansowe: Elsevier – inne/wynagrodzenia, Galderma – inne/wynagrodzenia, Graceways Pharmaceuticals – konsultant/ wynagrodzenia. Dirk M. Elston, MD, zastępca redaktora naczelnego: Intendis – badacz/brak wynagrodzenia. Robert T. Brodell, MD, JAAD CME planista: 3M/Graceway Pharmaceuticals – wykładowca/wynagrodzenia, Allergan – wykładowca/wynagrodzenia, Dermik/Benza Clin – wykładowca/wynagrodzenia, DowPharmaceutical Sciences – konsultant/wynagrodzenia, Galderma Laboratories, LP – wykładowca/wynagrodzenia, GlaxoSmithKline – wykładowca/wynagrodzenia, Graceway Pharmaceuticals, wykładowca/wynagrodzenia, Medicis – rada doradcza/wynagrodzenia, Novartis Pharmaceuticals – wykładowca/wynagrodzenia, Promius – rada



doradczka/wynagrodzenia, Sanofi-Aventis – wykładowca/wynagrodzenia. Joseph C. English III, MD, JAAD CME planista: Centocor – badacz/brak wynagrodzenia. James R. Treat, MD, JAAD CME planista: Pierre Fabre – badacz/grant. Hensin Tsao, MD, JAAD CME planista: Genentech – konsultant/wynagrodzenia, Quest Diagnostics – konsultant/wynagrodzenia, SciBASE – konsultant/wynagrodzenia. Matthew Zirwas, MD, JAAD CME planista: Astellas Pharmaceuticals – wykładowca/wynagrodzenia, Coria Laboratories – wykładowca/wynagrodzenia, konsultant/wynagrodzenia, Onset Therapeutics – konsultant/wynagrodzenia. Caitrona Ryan, MBBCh, BAO, autor: Abbott – inne/grant, Galderma – rada doradców/wynagrodzenia. Alan Menter, MD, autor: Abbott – rada doradców/grant, konsultant/wynagrodzenia, badacz/wynagrodzenia, wykładowca/wynagrodzenia, Amgen – wykładowca/wynagrodzenia, rada doradców/grant, Astellas – konsultant/grant, rada doradców/wynagrodzenia, Celgene – badacz/grant, Centocor – rada doradców/wynagrodzenia, konsultant/grant, Eli Lilly – badacz/grant, Galderma – rada doradców/wynagrodzenia, wykładowca/wynagrodzenia, Genentech – rada doradców/grant, Novartis – badacz/grant, Novo Nordisk – badacz/grant, Pfizer – badacz/grant, Promius – badacz/grant, Stiefel – badacz/grant, Syntrix-badacz/grant, Warner Chilcott – rada doradców/wynagrodzenia, Wyeth – rada doradców/wynagrodzenia, wykładowca/wynagrodzenia, badacz/grant. Wszyscy pozostali autorzy, redaktorzy, planiści, recenzenci oraz pracownicy nie zgłosili żadnych istotnych powiązań finansowych.

Reprinted from *J Am Acad Dermatol* 2010; 63: 925-46 Karrie T. Amor, MD, Caitrona Ryan, MBBCh, BAO, and Alan Menter, MD, The use of cyclosporine in dermatology. Part I with permission from Elsevier. ©2010 by the American Academy of Dermatology, Inc.

## Piśmiennictwo

- Borel JF, Feuer C, Gubler HU. Biological effects of cyclosporine A: a new anti-lymphocyte agent. *Agents Act* 1976;6:468-75.
- Calne RY, White DJ, Thiru S, Evans DB, McMaster P, Dunn DC, et al. Cyclosporin A in patients receiving renal allografts from cadaver donors. *Lancet* 1978;2:1323-7.
- Mueller W, Hermann B. Cyclosporin A for psoriasis. *N Engl J Med* 1979; 301:555.
- Cyclosporine (Neoral) product information. New York: Novartis Pharmaceuticals Corporation; 1997.
- Ferraccioli GF, Tomietto P, De Santis M. Rationale for T cell inhibition by cyclosporine A in major autoimmune diseases. *Ann NY Acad Sci* 2005; 1051:658-65.
- Stepkowski SM. Molecular targets for existing and novel immunosuppressive drugs. *Expert Rev Mol Med* 2000;2:1-23.
- Giese T, Zeier M, Schemper P, Uhl W, Schoels M, Dengler T, et al. Monitoring of NFAT-regulated gene expression in the peripheral blood of allograft recipients: a novel perspective toward individually optimized drug doses of cyclosporine A. *Transplantation* 2004;77:339-44.
- Gupta AK, Baadsgaard O, Ellis CN, Voorhees JJ, Cooper KD. Lymphocytes and macrophages of the epidermis and dermis in lesional psoriatic skin, but no epidermal Langerhans cells, are depleted by treatment with cyclosporine A. *Arch Dermatol Res* 1989;281:219-26.
- Gottlieb SL, Heftler NS, Gilleaudeau P, Johnson R, Vallat VP, Wolfe J, et al. Short-contact anthralin treatment augments therapeutic efficacy of cyclosporine in psoriasis: a clinical and pathologic study. *J Am Acad Dermatol* 1995;33:637-45.
- Mrowietz U, Ruzicka T. Cyclosporin A for psoriasis. *Dermatol Ther* 1999; 11:60-6.
- Menter A, Korman NJ, Elmets CA, Feldman SR, Gelfand JM, Gordon KB, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: section 4. Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with traditional systemic agents. *J Am Acad Dermatol* 2009; 61:451-85.
- Ellis CN, Gorsulowsky DC, Hamilton TA, Billings JK, Brown MD, Headington JT, et al. Cyclosporine improves psoriasis in a double-blind study. *JAMA* 1986;256:3110-6.
- Griffiths CEM, Powles AV, Leonard JN, Fry L. Clearance of psoriasis with low dose cyclosporine. *Br Med J* 1986;293:731-2.
- Ellis CN, Fradin MS, Messana JM, Brown MD, Siegel MT, Hartley AH, et al. Cyclosporine for plaque-type psoriasis. Results of a multidose, double-blind trial. *N Engl J Med* 1991;324:277-84.
- Timonen P, Friend D, Abeywickrama K, Laburte C, Von Graffenried B, Feutren G. Efficacy of low-dose cyclosporine A in psoriasis: results of dose-finding studies. *Br J Dermatol* 1990;122:33-9.
- Christophers E, Mrowietz U, Henneick HH, Faerber L, Welzel D. Cyclosporine in psoriasis: a multicenter dose-finding study in severe plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1992;26:86-90.
- Feutren G, Friend D, Timonen P, Laburte C. Cyclosporin monitoring in psoriasis. *Lancet* 1990;335:866-7.
- Faerber L, Braeutigam M, Weidinger G, Mrowietz U, Christophers E, Schulze HJ, et al. Cyclosporine in severe psoriasis: results of a meta-analysis in 579 patients. *Am J Clin Dermatol* 2001;2:41-7.
- Griffiths CE, Clark CM, Chalmers RJ, Li Wan Po A, Williams HC. A systematic review of treatments for severe psoriasis. *Health Technol Assess* 2000; 4:1-125.
- Griffiths CE, Dubertret L, Ellis CN, Finlay AY, Finzi AF, Ho VC, et al. Cyclosporin in psoriasis clinical practice: an international consensus statement. *Br J Dermatol* 2004;67:11-23.
- Griffiths CE, Katsambas A, Dijkman BA, Finlay AY, Ho VC, Johnston A, et al. Update on the use of cyclosporin in immune-mediated dermatoses. *Br J Dermatol* 2006;155:1-16.
- 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.
- Erkko P, Granlund H, Remitz A, Rosen K, Mobacken H, Lindelöf B, et al. Double-blind placebo-controlled study of long-term low-dose cyclosporine in the treatment of palmoplantar pustulosis. *Br J Dermatol* 1998;139: 997-1004.
- Peter RU, Ruzicka T, Donhauser G, Braun-Falco O. Acrodermatitis continua-type of pustular psoriasis responds to low-dose cyclosporine. *J Am Acad Dermatol* 1990;23:515-6.
- Zachariae H, Thestrup-Pedersen K. Cyclosporin A in acrodermatitis continua. *Dermatologica* 1987;175:29-32.
- Lebwohl M, Ellis C, Gottlieb A, Koo J, Krueger G, Linden K, et al. Cyclosporine consensus conference: with emphasis on the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1998;39:464-75.
- Pathirana D, Ormerod AD, Saiag P, Smith C, Spuls PI, Nast A, et al. European S3-guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009;23:1-70.
- Berth-Jones J, Henderson CA, Munro CS, Rogers S, Chalmers RJG, Boffa MJ, et al. Treatment of psoriasis with intermittent short course cyclosporine (Neoral). A multicenter study. *Br J Dermatol* 1997;136:527-30.
- Ho VC, Griffiths CE, Albrecht G, Vanaclocha F, León-Dorantes G, Atakan N, et al. Intermittent short courses of cyclosporin (Neoral) for psoriasis unresponsive to topical therapy: a 1-year multicentre, randomized study. The PISCES Study Group. *Br J Dermatol* 1999;141:283-91.
- Ho VC, Griffiths CE, Berth-Jones J, Papp KA, Vanaclocha F, Dauden E, et al. Intermittent short courses of cyclosporine microemulsion for the long-term management of psoriasis: a 2-year cohort study. *J Am Acad Dermatol* 2001;44:643-51.
- Higgins E, Munro C, Marks J, Friedmann PS, Shuster S. Relapse rates in moderately severe chronic psoriasis treated with cyclosporine A. *Br J Dermatol* 1989;121:71-4.
- Rosenbach M, Hsu S, Korman NJ, Lebwohl MG, Young M, Bebo BF Jr, et al. Treatment of erythrodermic psoriasis: from the medical board of the National Psoriasis Foundation. *J Am Acad Dermatol* 2010;62:655-62.
- Griffiths CEM, Powles AV, McFadden J, Baker BS, Valdimarsson H, Fry L. Long term cyclosporine for psoriasis. *Br J Dermatol* 1989;120:256-66.
- Laburte C, Grossman R, Abi-Rached J, Abeywickrama KH, Dubertret L. Efficacy and safety of oral cyclosporine in psoriasis. *Br J Dermatol* 1994; 130:366-75.
- Powles AV, Baker BS, Valdimarsson H, Hulme B, Fry L. Four years of experience with cyclosporin in psoriasis. *Br J Dermatol* 1990;122(suppl 36):13-9.
- Ozawa A, Sugai J, Ohkido M, Ohtsuki M, Nakagawa H, Kitahara H, et al. Cyclosporin in psoriasis: continuous monotherapy versus intermittent long-term therapy. *Eur J Dermatol* 1999;9:218-23.
- Chaidemenos GC, Mourellou O, Avgoustinaki N, Papakonstantinou M, Karakatsani G, Katsambas A. Intermittent vs. continuous 1-year cyclosporin use in chronic plaque psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007; 21:1203-8.
- Shupack J, Abel E, Bauer E, Brown M, Drake L, Freinkel R, et al. Cyclosporine as maintenance therapy in patients with severe psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1997;36:423-32.



39. Ellis CN, Fradin MS, Hamilton TA, Voorhees JJ. Duration of remission during maintenance cyclosporine therapy for psoriasis: relationship to maintenance dose and degree of improvement during initial therapy. *Arch Dermatol* 1995;131:791-5.
40. Grossman RM, Thivolet J, Claudy A, Souteyrand P, Guilhou JJ, Thomas P, et al. A novel therapeutic approach to psoriasis with combination calcipotriol ointment and very low-dose cyclosporine: results of a multicenter placebo-controlled study. *J Am Acad Dermatol* 1994;31:68-74.
41. Ameen M, Smith HR, Barker JN. Combined mycophenolate mofetil and cyclosporin therapy for severe recalcitrant psoriasis. *Clin Exp Dermatol* 2001;26:480-3.
42. Balasubramanian P, Stevenson O, Berth-Jones J. Fumaric acid esters in severe psoriasis, including experience of use in combination with other systemic modalities. *Br J Dermatol* 2004;150:741-6.
43. Roenigk HH. Acitretin combination therapy. *J Am Acad Dermatol* 1999; 41(3 pt 2):S18-21.
44. Clark CM, Kirby B, Morris AD, Davison S, Zaki I, Emerson R, et al. Combination treatment with methotrexate and cyclosporine for severe recalcitrant psoriasis. *Br J Dermatol* 1999;141:279-82.
45. Kuijpers AL, Van Dooren-Geebe RJ, van de Kerkhof PC. Failure of combination therapy with acitretin and cyclosporin A in 3 patients with erythrodermic psoriasis. *Dermatology* 1997;194:88-90.
46. Weinstein GD, White GM. An approach to the treatment of moderate to severe psoriasis with rotational therapy. *J Am Acad Dermatol* 1993; 28:454-9.
47. de Rie MA, Meinardi MM, Bos D. Analysis of side-effects of medium- and low-dose cyclosporine maintenance therapy in psoriasis. *Br J Dermatol* 1990;123:347-53.
48. Levell NJ, Schuster S, Munro CS, Friedmann PS. Remission of ordinary psoriasis following a short clearance course of cyclosporine. *Acta Derm Venereol* 1995;75:65-9.
49. Fraser AD, van Kuijk AW, Westhovens R, Karim Z, Wakefield R, Gerards AH, et al. A randomized, double blind, placebo controlled, multicentre trial of combination therapy with methotrexate plus ciclosporin in patients with active psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2005;64:859-64.
50. Gupta AK, Matteson EL, Ellis CN, Ho VC, Töllner DC, Voorhees JJ, et al. Cyclosporine in the treatment of psoriatic arthritis. *Arch Dermatol* 1989; 125:507-10.
51. Steinsson K, Jónsdóttir I, Valdimarsson H. Cyclosporin A in psoriatic arthritis: an open study. *Ann Rheum Dis* 1990;49:603-6.
52. Salvarani C, Maccioni P, Boiardi L, Rossi F, Casadei Maldini M, Mancini R, et al. Low dose cyclosporine A in psoriatic arthritis: relation between soluble interleukin 2 receptors and response to therapy. *J Rheumatol* 1992; 19:74-9.
53. Mahrle G, Schulze HJ, Bräutigam M, Mischer P, Schopf R, Jung EG, et al. Anti-inflammatory efficacy of low-dose cyclosporine A in psoriatic arthritis. A prospective multicentre study. *Br J Dermatol* 1996;135:752-7.
54. Spadaro A, Ricciari V, Sili-Scavalli A, Sensi F, Taccari E, Zoppini A. Comparison of cyclosporine A and methotrexate in the treatment of psoriatic arthritis: a one-year prospective study. *Clin Exp Rheumatol* 1995;13:589-93.
55. BuBmann C, Bieber T, Novak N. Systemic therapeutic options for severe atopic dermatitis. *J Dtsch Dermatol Ges* 2009;7:205-19.
56. Hanifin JM, Cooper KD, Ho VC, Kang S, Krafchik BR, Margolis DJ, et al. Guidelines of care for atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2004;50: 391-404.
57. Schmitt J, Schakel K, Schmitt N, Meurer M. Systemic treatment of severe atopic eczema: a systematic review. *Acta Derm Venereol* 2007;87:100-11.
58. Harper JI, Berth-Jones J, Camp RD, Dillon MJ, Finlay AY, Holden CA, et al. Cyclosporin for atopic dermatitis in children. *Dermatology* 2001;203:3-6.
59. Sowden JM, Berth-Jones J, Ross JS, Motley RJ, Mark R, Finlay AY, et al. A multicentre, double-blind, placebo controlled crossover study to assess the efficacy and safety of cyclosporine in adult patients with severe refractory atopic dermatitis. *Lancet* 1991;338:337-40.
60. Camp RD, Reitamo S, Friedmann PS, Ho V, Heule F. Cyclosporin A in severe, therapy-resistant atopic dermatitis: report of an international workshop, April 1993. *Br J Dermatol* 1993;129:217-20.
61. Schmitt J, Schmitt N, Meurer M. Cyclosporin in the treatment of patients with atopic eczema—a systematic review and meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007;21:606-19.
62. Harper JI, Ahmed I, Barclay G, Lacour M, Hoeger P, Cork MJ, et al. Cyclosporin for severe childhood atopic dermatitis: short course versus continuous therapy. *Br J Dermatol* 2000;142:52-8.
63. Zonneveld IM, de Rie MA, Beljaards RC, Van Der Rhee HJ, Wuite J, Zeegelaar J, et al. The long-term safety and efficacy of cyclosporine in severe refractory atopic dermatitis: a comparison of two dosage regimens. *Br J Dermatol* 1996;135:15-20.
64. Munro CS, Levell NJ, Shuster S, Friedmann PS. Maintenance treatment with ciclosporin in atopic eczema. *Br J Dermatol* 1994;130:376-80.
65. Granlund H, Erkkö P, Sinisalo M, Reitamo S. Cyclosporin in atopic dermatitis: time to relapse and effect of intermittent therapy. *Br J Dermatol* 1995; 132:106-12.
66. Atakan N, Erdem C. The efficacy, tolerability and safety of a new oral formulation of Sandimmun—Sandimmun Neoral in severe refractory atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1998;11:240-6.
67. Sepp N, Fritsch PO. Can cyclosporine A induce permanent remission of atopic dermatitis? *Br J Dermatol* 1993;128:213-6.
68. Berth-Jones J, Graham-Brown RAC, Marks R, Camp RDR, English JSC, Freeman K, et al. Long-term efficacy and safety of cyclosporine in severe, adult atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 1997;136:76-81.
69. Salek MS, Finlay AY, Luscombe DK, Allen BR, Berth-Jones J, Camp RD, et al. Cyclosporin greatly improves the quality of life in adults with severe atopic dermatitis. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Br J Dermatol* 1993;129:422-30.
70. Naeyaert JM, Lachapelle JM, Degreef H, de la Brassinne M, Heenen M, Lambert J. Cyclosporin in atopic dermatitis: review of the literature and outline of a Belgian consensus. *Dermatology* 1999;198:145-52.
71. Hijnen DJ, ten Berge O, Timmer-de Mik L, Bruijzeel-Koomen CA, de Bruin-Weller MS. Efficacy and safety of long-term treatment with cyclosporine A for atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007;21:85-9.
72. Hijnen DJ, Knol E, Bruijzeel-Koomen C, de Bruin-Weller M. Cyclosporin A treatment is associated with increased serum immunoglobulin E levels in a subgroup of atopic dermatitis patients. *Dermatitis* 2007;18:163-5.
73. Reichrath J, Bens G, Bonowitz A, Tilgen W. 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.
74. Chow RK, Ho VC. Treatment of pyoderma gangrenosum. *J Am Acad Dermatol* 1996;34:1047-60.
75. McAleer MA, Powell FC, Devaney D, O'Donnell BF. Infantile pyoderma gangrenosum. *J Am Acad Dermatol* 2008;58(2 suppl):S23-8.
76. Reich A, Maj J, Cisło M, Szepletowski JC. Periungual lesions in pyoderma gangrenosum. *Clin Exp Dermatol* 2009;34:e81-4.
77. Takahashi Y, Yamaguchi Y, Itoh K, Sano S, Morita A, Katayama I. Intractable wounds caused by pyoderma gangrenosum in a patient with critical limb ischemia treated with cyclosporine and adjuvant sympathectomy. *Dermatol Surg* 2009;35:699-703.
78. Duncan A, Bharati A, Wu J, Currie P, White SI. Pyoderma gangrenosum following pacemaker insertion. *Clin Exp Dermatol* 2009;34:444-5.
79. Petersen CS, Menne T. Cyclosporin A responsive chronic severe vesicular hand eczema. *Acta Derm Venereol* 1992;72:436-7.
80. Reitamo S, Granlund H. Cyclosporin A in the treatment of chronic dermatitis of the hands. *Br J Dermatol* 1994;130:75-8.
81. Granlund H, Erkkö P, Eriksson E, Reitamo S. Comparison of cyclosporine and topical betamethasone-17,21-dipropionate in the treatment of severe chronic hand eczema. *Acta Derm Venereol* 1996;76:371-6.
82. Grattan CE, Humphreys F. British Association of Dermatologists Therapy Guidelines and Audit Subcommittee. Guidelines for evaluation and management of urticaria in adults and children. *Br J Dermatol* 2007;157:1116-23.
83. Kaplan AP. Chronic urticaria: pathogenesis and treatment. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:465-74.
84. Kaplan AP. What the first 10,000 patients with chronic urticaria have taught me: a personal journey. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:713-7.
85. Serhat Inaloz H, Ozturk S, Akcali C, Kirtak N, Tarakcioglu M. Low-dose and short-term cyclosporine treatment in patients with chronic idiopathic urticaria: a clinical and immunological evaluation. *J Dermatol* 2008; 35:276-82.
86. Vena GA, Cassano N, Colombo D, Peruzzi E, Pigatto P. Neo-I-30 Study Group. Cyclosporine in chronic idiopathic urticaria: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Am Acad Dermatol* 2006;55:705-9.
87. Baskan EB, Tunali S, Turker T, Saricaoglu H. Comparison of short-and long-term cyclosporine A therapy in chronic idiopathic urticaria. *J Dermatolog Treat* 2004;15:164-8.
88. Kessel A, Toubi E. Extended cyclosporine A- treatment for severe chronic urticaria. *Harefuah* 2006;145:411-4,471.



89. Di Gioacchino M, Di Stefano F, Cavallucci E, Verna N, Ramondo S, Paolini F, et al. Treatment of chronic idiopathic urticaria and positive autologous serum skin test with cyclosporine: clinical and immunological evaluation. *Allergy Asthma Proc* 2003;24:285-90.
90. Giuliodori K, Ganzetti G, Campanati A, Simonetti O, Marconi B, Offidani A. A non-responsive chronic autoimmune urticaria in a 12-year-old autistic girl treated with cyclosporin. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009;23:619-20.
91. Carbone J, Paravisini A, Sarmiento E, Rodríguez-Molina J, Fernández-Cruz E. Partial response to cyclosporine in a patient with Schnitzler's syndrome. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2007;35:71-3.
92. Pascual-López M, Hernández-Niñez J, Sánchez-Pérez J, Fernández-Herrera J, García-Diez A. Schintzler's syndrome with monoclonal IgG kappa gammopathy: good response to cyclosporin. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2002;16:267-70.
93. Galindo Bonilla PA, Borja Segade J, Gómez Torrijos E, Feo Brito F. Urticaria and cyclosporine. *Allergy* 2002;57:650-1.
94. Mendes D, Correia M, Barbedo M, Vaio T, Mota M, Goncalves O, et al. Behçet's disease—a contemporary review. *J Autoimmun* 2009;32:178-88.
95. Kötter I, Günaydin I, Batra M, Vonthein R, Stübiger N, Fierbeck G, et al. CNS involvement occurs more frequently in patients with Behçet's disease under cyclosporine A (CSA) than under other medications: results of a retrospective analysis of 117 cases. *Clin Rheumatol* 2006;25:482-6.
96. Masuda K, Nakajima A, Urayama A, Nakae K, Kogure M, Inaba G. Double-masked trial of cyclosporin versus colchicine and long-term open study of cyclosporine in Behçet's disease. *Lancet* 1989;1:1093-5.
97. Lin P, Liang G. Behçet disease: recommendation for clinical management of mucocutaneous lesions. *J Clin Rheumatol* 2006;12:282-6.
98. Avci O, Gürler N, Günes AT. Efficacy of cyclosporine on mucocutaneous manifestations of Behçet's disease. *J Am Acad Dermatol* 1997;36:796-7.
99. Torres RM, Yáñez B, Herreras JM, Calonge M. Ocular Behçet disease. Retrospective study. *Arch Soc Esp Ophthalmol* 2004;79:599-603.
100. Ozdal PC, Ortaç S, Taskintuna I, Firat E. Long-term therapy with low dose cyclosporine A in ocular Behçet's disease. *Doc Ophthalmol* 2002;105:301-12.
101. Vikas A, Atul S, Singh R, Sarbmeet L, Mohan H. Behçet's disease with relapsing cutaneous polyarteritis-nodosa-like lesions, responsive to oral cyclosporine therapy. *Dermatol Online J* 2003;9:9.
102. Kötter I, Günaydin I, Batra M, Vonthein R, Stübiger N, Fierbeck G, et al. CNS involvement occurs more frequently in patients with Behçet's disease under cyclosporine A (CSA) than under other medications—results of a retrospective analysis of 117 cases. *Clin Rheumatol* 2006;25:482-6.
103. Dicken CH. Treatment of classic pityriasis rubra pilaris. *J Am Acad Dermatol* 1994;31:997-9.
104. Usuki K, Sekiyama M, Shimada T, Shimada S, Kanzaki T. Three cases of pityriasis rubra pilaris successfully treated with cyclosporin A. *Dermatology* 2000;200:324-7.
105. Wetzig T, Sticherling M. Juvenile pityriasis rubra pilaris: successful treatment with cyclosporin. *Br J Dermatol* 2003;149:202-3.
106. Ytterberg SR. Treatment of refractory polymyositis and dermatomyositis. *Curr Rheumatol Rep* 2006;8:167-73.
107. Iorizzo LJ 3rd, Jorizzo JL. The treatment and prognosis of dermatomyositis: an updated review. *J Am Acad Dermatol* 2008;59:99-112.
108. Cordeiro AC, Isenberg DA. Treatment of inflammatory myopathies. *Postgrad Med J* 2006;82:417-24.
109. Maeda K, Kimura R, Komuta K, Igarashi T. Cyclosporine treatment for polymyositis/dermatomyositis: is it possible to rescue the deteriorating cases with interstitial pneumonitis? *Scand J Rheumatol* 1997;2:24-9.
110. Mii S, Niiyama S, Kusonoki M, Arai S, Katsuoka K. Cyclosporine A as treatment of esophageal involvement in dermatomyositis. *Rheumatol Int* 2006;27:183-5.
111. Terao M, Ozawa K, Inui S, Murota H, Yokomi A, Itami S. A case of dermatomyositis complicated with pneumomediastinum. *Mod Rheumatol* 2007;17:156-9.
112. Kotani T, Makino S, Takeuchi T, Kagitani M, Shoda T, Hata A, et al. Early intervention with corticosteroids and cyclosporine A and 2-hour post dose blood concentration monitoring improves the prognosis of acute/subacute interstitial pneumonia in dermatomyositis. *J Rheumatol* 2008;35:254-9.
113. Takada K, Nagasaka K, Miyasaka N. Polymyositis/dermatomyositis and interstitial lung disease: a new therapeutic approach with T-cell-specific immunosuppressants. *Autoimmunity* 2005;38:383-92.
114. Schmidt E, Goebeler M, Zillikens D. Rituximab in severe pemphigus. *Ann N Y Acad Sci* 2009;1173:683-91.
115. Mobini N, Padilla T Jr, Ahmed AR. Long-term remission in selected patients with pemphigus vulgaris treated with cyclosporine. *J Am Acad Dermatol* 1997;36:264-6.
116. Harman KE, Albert S, Black MM. Guidelines for the management of pemphigus vulgaris. *Br J Dermatol* 2003;149:926-37.
117. Lapidoth M, David M, Ben-Ami D, Katzenelson V, Lustig S, Sandbank M. The efficacy of combined treatment with prednisone and cyclosporine in patients with pemphigus: a preliminary study. *J Am Acad Dermatol* 1994;30:752-7.
118. Barthelemy H, Frappaz A, Cambazard F, Mauduit G, Rouchouse B, Kanitakis J, et al. Treatment of nine cases of pemphigus vulgaris with cyclosporine. *J Am Acad Dermatol* 1988;18:1262-6.
119. Pathirana D, Ormerod AD, Saiag P, Smith C, Spuls PI, Nast A, et al. European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009;23:5-70.
120. Ioannides D, Chrysomallis F, Bystry J. Ineffectiveness of cyclosporine as an adjuvant to corticosteroids in the treatment of pemphigus. *Arch Dermatol* 2000;136:868-72.
121. Olszewska M, Kolacinska-Strasz Z, Sulej J, Labecka H, Cwikla J, Natorska U, et al. Efficacy and safety of cyclophosphamide, azathioprine, and cyclosporine (cyclosporin) as adjuvant drugs in pemphigus vulgaris. *Am J Clin Dermatol* 2007;8:85-92.
122. Engineer L, Ahmed AR. Emerging treatment for epidermolysis bullosa acquisita. *J Am Acad Dermatol* 2001;44:818-28.
123. Khatri ML, Benghaziel M, Shafi M. Epidermolysis bullosa acquisita responsive to cyclosporine therapy. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2001;15:182-4.
124. Maize JC Jr, Cohen JB. Cyclosporine controls epidermolysis bullosa acquisita co-occurring with acquired factor VII deficiency. *Int J Dermatol* 2005;44:692-4.
125. Stinco G, Codutti R, Frattasio A, De Francesco V, Patrone P. Chronic actinic dermatitis treated with cyclosporine-A. *Eur J Dermatol* 2002;12:455-7.
126. Paquet P, Piérard GE. Severe chronic actinic dermatitis treated with cyclosporine: 2 cases. *Ann Dermatol Venereol* 2001;128:42-5.
127. Shipley DR, Hewitt JB. Polymorphic light eruption treated with cyclosporin. *Br J Dermatol* 2001;144:446-7.
128. Lasa O, Trebol I, Gardeazabal J, Diaz-Perez JL. Prophylactic short-term use of cyclosporine in refractory polymorphic light eruption. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2004;18:747-8.
129. Edström DW, Ros AM. Cyclosporin A therapy for severe solar urticaria. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 1997;13:61-3.
130. Ho VC, Gupta AK, Ellis CN, Nickloff BJ, Voorhees JJ. Treatment of severe lichen planus with cyclosporine. *J Am Acad Dermatol* 1990;22:64-8.
131. Pigatto PD, Chiappino G, Bigardi A, Mozzanica N, Finzi AF. Cyclosporin A for the treatment of severe lichen planus. *Br J Dermatol* 1990;122:121-3.
132. Levell NJ, Munro CS, Marks JM. Severe lichen planus clears with very low-dose cyclosporine. *Br J Dermatol* 1992;127:66-7.
133. Cribier B, Frances C, Chosidow O. Treatment of lichen planus: an evidence-based medicine analysis of efficacy. *Arch Dermatol* 1998;134:1521-30.
134. Schepis C, Siragusa M, Lentini M. Erosive lichen planus: two uncommon cases. *Acta Derm Venereol* 2008;88:268-70.
135. Patrone P, Stinco G, La Pia E, Frattasio A, De Francesco V. Surgery and cyclosporine A in the treatment of erosive lichen planus of the feet. *Eur J Dermatol* 1998;8:243-4.
136. Laeijendecker R, Van Joost T, Tank B, Oranje AP, Neumann HA. Oral lichen planus in childhood. *Pediatr Dermatol* 2005;22:299-30.
137. Karakatsanis G, Patsatsi A, Kastoridou C, Sotiriadis D. Palmoplantar lichen planus with umbilicated papules: an atypical case with rapid therapeutic response to cyclosporin. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007;21:1006-7.
138. Gallo L, Ayala F, Ayala F. Relapsing lichen actinicus successfully treated with cyclosporine. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008;22:370-1.
139. Lane TK, Kamino H, Walters RF, Meehan S, Pomeranz MK. Lichen planopilaris and psoriasis. *Dermatol Online J* 2008;14:4.
140. Mirmiran P, Willey A, Price VH. Short course of oral cyclosporine in lichen planopilaris. *J Am Acad Dermatol* 2003;49:667-71.
141. Bianchi L, Paro Vidolin A, Piemonte P, Carbone I, Chimenti S. Graham Little-Piccardi-Lassueur syndrome: effective treatment with cyclosporine A. *Clin Exp Dermatol* 2001;26:518-20.
142. Lee MR, Shumack S. Prurigo nodularis: a review. *Australas J Dermatol* 2005;46:211-8.





143. Siepmann D, Luger TA, Staänder S. Antipruritic effect of cyclosporine microemulsion in prurigo nodularis: results of case series. *J Dtsch Dermatol Ges* 2008;6:941-6.
144. Gupta AK, Ellis CN, Cooper KD, Nickoloff BJ, Ho VC, Chan LS, et al. Oral cyclosporine for the treatment of alopecia areata. *J Am Acad Dermatol* 1990;22:242-50.
145. McDonald Hull SP, Wood ML, Hutchinson PE, Sladden PE. Guidelines for the management of alopecia areata. *Br J Dermatol* 2003;149:692-9.
146. Ferrando J, Grimalt R. Partial response of severe alopecia areata to cyclosporine A. *Dermatology* 1999;199:67-9.
147. Kim BJ, Min SU, Park KY, Choi JW, Park SW, Youn SW, et al. Combination therapy of cyclosporine and methylprednisolone on severe alopecia areata. *J Dermatolog Treat* 2008;19:216-20.
148. Shaheedi-Dadras M, Karami A, Mollaei F, Moravvej H, Malekzad F. The effect of methylprednisolone pulsetherapy plus oral cyclosporine in the treatment of alopecia totalis and universalis. *Arch Iran Med* 2008;11:90-3.
149. Shapiro J, Lui H, Tron V, Ho V. Systemic cyclosporine and lowdose prednisone in the treatment of chronic severe alopecia areata: a clinical and immunopathologic evaluation. *J Am Acad Dermatol* 1997;36:114-7.
150. Schepis C, Barone C, Lazzaro Danzuso GC, Romano C. Alopecia areata in Down syndrome: a clinical evaluation. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2005;19:769-70.
151. Phillips MA, Graves JE, Nunley JR. Alopecia areata presenting in 2 kidney-pancreas transplant recipients taking cyclosporine. *J Am Acad Dermatol* 2005;53(5 suppl. 1):S252-5.
152. Moreno JC, Ocaña MS, Vélez A. Cyclosporin A and alopecia areata. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2002;16:417-8.
153. Usmani N, Wilson C. A novel treatment for recalcitrant benign familial pemphigus. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007;21:264-6.
154. Berth-Jones J, Smith SG, Graham-Brown RA. Benign familial chronic pemphigus (Hailey-Hailey disease) responds to cyclosporin. *Clin Exp Dermatol* 1995;20:70-2.
155. Ellis E, Scheinfeld N. Eosinophilic pustular folliculitis: a comprehensive review of treatment options. *Am J Clin Dermatol* 2004;5:189-97.
156. Fukamachi S, Kabashima K, Sugita K, Kobayashi M, Tokura Y. Therapeutic effectiveness of various treatments for eosinophilic pustular folliculitis. *Acta Derm Venereol* 2009;89:155-9.
157. Buckley DA, Rogers S. Cyclosporin-responsive hidradenitis suppurativa. *J R Soc Med* 1995;88:289-90.
158. Rose RF, Goodfield MJ, Clark SM. Treatment of recalcitrant hidradenitis suppurativa with oral ciclosporin. *Clin Exp Dermatol* 2006;31:154-5.
159. Morton SJ, Powell RJ. Cyclosporin and tacrolimus: their use in a routine clinical setting for scleroderma. *Rheumatology* 2000;39:865-9.
160. Zachariae H, Halkier-Sørensen L, Heickendorff L, Zachariae E, Hansen HE. Cyclosporin treatment of systemic sclerosis. *Br J Dermatol* 1990;122:677-81.
161. Kowal-Bielecka O, Landewé R, Avouac J, Chwiesko S, Miniati I, Czirjak L, et al. EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials and Research group (EUSTAR). *Ann Rheum Dis* 2009;68:620-8.



## KOMENTARZ

**Prof. dr hab. n. med. Grażyna Chodorowska**

Katedra i Klinika Dermatologii, Wenerologii i Dermatologii Dziecięcej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

Autorzy omówili dermatologiczne zastosowanie cyklosporyny, która istotnie poszerzyła możliwości terapeutyczne w leczeniu ogólnym zapalnych chorób skóry.<sup>1,2</sup> Od czasu wprowadzenia w 1983 r. do zapobiegania odrzucania przeszczepów, przez kolejne lata poznawano coraz lepiej jej właściwości, co umożliwiło leczenie różnych chorób skóry, w których jej działanie immunosupresyjne i immunomodulujące mogło znaleźć zastosowanie.<sup>1,3</sup> Jak zaznaczają autorzy, cyklosporyna była pierwszym lekiem immunosupresyjnym działającym selektywnie na limfocyty T i ta cecha wskazała drogę poszukiwań nowych leków mogących selektywnie modulować odpowiedź immunologiczną, w tym biologicznych. W Europie cyklosporyna jest dopuszczona do leczenia łuszczycy i atopowego zapalenia skóry, przy czym w niektórych krajach tylko u dorosłych.<sup>1,3,5</sup> Ponadto jest także szeroko stosowana poza oficjalnymi wskazaniami (off-label) w wielu innych chorobach skóry, w których wykazuje różnie ocenianą skuteczność.<sup>1,2</sup> W obu chorobach, do terapii których jest zarejestrowana, zalecana jest do leczenia ciężkich postaci, co rozumiane jest jako rozległe zajęcie skóry, duża tendencja do nawrotów lub niewystarczająca odpowiedź na leczenie, a także znaczne obniżenie jakości życia.<sup>1,2,5</sup> Warto podkreślić, że w chorobach skóry wystarczające doświadczenie ze stosowaniem cyklosporyny odnosi się do dorosłych, chociaż są dość liczne doniesienia piśmiennictwa o korzystnym działaniu u dzieci, zwłaszcza w leczeniu atopowego zapalenia skóry.<sup>2,4</sup> Jedną z bardzo istotnych klinicznych cech leku to szybki początek poprawy (2-4 tygodnie), co wyraża się między innymi zmniejszeniem nasilenia świądu skóry w tych chorobach, w których występuje ten ob-

jaw, zwłaszcza w atopowym zapaleniu skóry, liszaju płaskim, prurigo nodularis.<sup>1-4</sup> Mimo opracowanych w różnych krajach zaleceń poglądy na strategię leczenia cyklosporyną chorób skóry są jednak zróżnicowane. Najczęściej prezentowane są dwa różniące się stanowiska dotyczące długości leczenia i schematu dawkowania.

Jedni autorzy uważają, że cyklosporyna powinna być pierwotnie użyta do indukowania poprawy klinicznej (do 6 miesięcy) z powodu dobrej i szybkiej odpowiedzi, co wpływa także na poprawę współpracy z pacjentem.<sup>6</sup> Na podstawie profilu bezpieczeństwa leku sądzą, że długotrwałe stosowanie jest wskazane tylko w wyjątkowych przypadkach, gdy brakuje skutecznych leków alternatywnych.<sup>2,5</sup> Według tej koncepcji początkowa dawka cyklosporyny powinna być duża (5 mg/kg), utrzymywana przez ok. 2-3 tygodnie i stopniowo zmniejszana do najmniejszej dawki skutecznej.<sup>2</sup> Inni klinicyści preferują rozpoczynanie leczenia od najmniejszej dawki (2-2,5 mg/kg) i w razie niewystarczającej odpowiedzi jej stopniowe zwiększanie do dawki docelowej pozwalającej uzyskać zadowalający rezultat terapeutyczny.<sup>1,3</sup> Wydaje się, że obie strategie leczenia mają swoje zalety i wady. Krótkotrwałe stosowanie cyklosporyny wymaga zaplanowania włączenia innej metody ogólnej, która pozwoliłaby na utrzymanie rezultatu terapeutycznego oraz powstrzymanie nawrotu choroby, który w przypadku łuszczycy i atopowego zapalenia skóry może wystąpić już po 2 tygodniach od zaprzestania leczenia. Wiadomo, że zwłaszcza w odniesieniu do łuszczycy, nagłe odstawienie cyklosporyny może spowodować nie tylko nawrót, ale także gwałtowne pogorszenie, jako tzw. efekt z odbicia (rebound



effect), definiowany jako wzrost wskaźnika PASI  $>125\%$  wartości wyjściowej. Długotrwałe leczenie przez kilkanaście miesięcy, a nawet kilka lat jest związane z koniecznością uważnej obserwacji, przede wszystkim ciśnienia tętniczego i czynności nerek, i stałego monitorowania wszelkich objawów niepożądanych (bieżących i odległych).

Autorzy w I części obszernego artykułu przedstawili mechanizm działania leku oraz kliniczne zastosowanie w wielu chorobach skóry przewlekłych i sprawiających znaczne trudności terapeutyczne.

Jak wiadomo, w dermatologii cyklosporyna najszerze zastosowanie znajduje w łuszczycy, gdzie na trwałe weszła do zestawu możliwych do zastosowania leków ogólnych i przyjętych schematów leczenia. Oszacowano, że u ok. 20-25% chorych występuje klinicznie ciężka choroba znacznie wpływająca na stan ogólny i jakość życia.<sup>1,3</sup> Jako inhibitor kalcyneuryny została wprowadzona do leczenia łuszczycy plackowatej od wczesnych lat 90. XX wieku.<sup>5</sup> Skuteczność cyklosporyny do indukowania remisji i leczenia podtrzymującego ciężkiej łuszczycy plackowatej została potwierdzona w licznych randomizowanych badaniach klinicznych.<sup>5</sup> Warto jednak zwrócić uwagę, że tak jak i w większości innych leków stosowanych w tej chorobie, nadal ograniczone są dane dotyczące skuteczności cyklosporyny w innych postaciach łuszczycy, takich jak przewlekła łuszczycza krostkowa dłoni i stóp, uogólniona łuszczycza krostkowa, łuszczycza paznokci, łuszczycza kroplista i erytrodermia.<sup>2,3,5</sup>

Autorzy podkreślają, że w łuszczycy cyklosporyna okazała się jednym z najskuteczniejszych leków, zwłaszcza ze względu na szybki początek działania. Wiadomo, że u pacjentów z ciężką łuszczycą, nieodpowiadającą na inne metody leczenia może wywołać szybką remisję. Lata doświadczeń pozwoliły ustalić optymalną dawkę i zmniejszyć ją z ponad 10 mg/kg,

które stosowano przed 20 laty, do dawki 2,5-3 mg/kg, zwykle nie przekraczając 5 mg/kg. Zaletą publikacji jest czytelne przedstawienie pięciu schematów terapeutycznych uwzględniających różne potrzeby leczenia: krótkotrwałego przerywanego, interwencyjnego (rescue therapy), długotrwałego, leczenia skojarzonego i rotacyjnego. Autorzy omawiają zalety poszczególnych schematów leczenia, porównując dawki i korzyści, jakie pacjent może odnieść z leczenia, zwłaszcza czas potrzebny do uzyskania remisji i długość utrzymywania się remisji. Wskazali przy tym na preferowane obecnie przez Amerykańską Akademię Dermatologii (AAD) leczenie przerywane jako najbardziej bezpieczne i skuteczne. Autorzy omówili także zastosowanie cyklosporyny w łuszczycy stawowej i zalety leczenia skojarzonego z innymi lekami ogólnymi, zwłaszcza z metotreksatem, przytaczając wyniki badań klinicznych.

Atopowe zapalenie skóry jest, obok łuszczycy, najczęstszym dermatologicznym wskazaniem do leczenia cyklosporyną. W wielu badaniach wykazano skuteczność i tolerancję leku w opornym na leczenie, ciężkim atopowym zapaleniu skóry.<sup>4</sup> Czas terapii zależy od odpowiedzi terapeutycznej i tolerancji leku.<sup>2,3</sup> Niektórzy badacze uważają, że leczenie krótkotrwałe jest często wystarczające, zalecają stopniowe zmniejszanie dawki po uzyskaniu wystarczającej poprawy, ewentualne powtarzanie kuracji w razie nawrotu,<sup>2</sup> inni sądzą, że dla utrzymania efektu terapeutycznego wskazane jest leczenie co najmniej przez 6 miesięcy.<sup>3</sup> Gdy nawroty są częste, można rozważyć długotrwałą terapię najmniejszą skuteczną dawką leku.<sup>2</sup> W wielu badaniach wykazano, że cyklosporyna szybko zmniejsza objawy kliniczne, zwłaszcza świąd i zaburzenia snu oraz poprawia jakość życia.<sup>3,4</sup> Mechanizm wygaszania świądu przez ten lek nie jest jednak całkowicie wyjaśniony. Obserwowano zmniejszenie liczby komórek za-



palnych w zmianach skórnych podczas leczenia, co sugeruje, że cyklosporyna może wywierać silne działanie przeciwświądowe poprzez supresję pochodzących z limfocytów T mediatorów świądowych, takich jak IL-2 i prawdopodobnie IL-31.<sup>4</sup> Niektóre dane wskazują, że IL-31 jest zaangażowana w pośredniczony przez limfocyty T świąd w przebiegu AZS i dlatego może stać się nowym celem swoistego leczenia świądu w tej chorobie.<sup>4</sup> Autorzy publikacji przytaczają wyniki badań przeprowadzonych przez różnych autorów dotyczące skuteczności w różnych schematach leczenia cyklosporyną. Zarówno prezentowane dane, jak i wyniki przedstawione w innych publikacjach wskazują na potrzebę rozpoczęcia leczenia od dawki 5 mg/kg i stopniowe zmniejszanie do najmniejszej skutecznej, najczęściej 1,5 mg/kg. Możliwe są także inne schematy leczenia (w tym rozpoczęcie od mniejszych dawek: 2,5-3 mg/kg) i zmniejszania dawki.<sup>2,3</sup>

W publikacji wskazano także wiele innych chorób skóry, w których opisywano bardzo dobre, dobre lub zachęcające do rozważenia wyniki leczenia cyklosporyną. Cyklosporyna zalecana jest w monoterapii lub w skojarzeniu z kortykosteroidami jako lek z wyboru w leczeniu piodermii zgorzelinowej.<sup>1-3</sup> Dużą skuteczność potwierdza wielu badaczy. Warto zauważyć, że w zaleceniach niemieckich z 2008 roku piodermia zgorzelinowa jest zaliczona do chorób bardzo dobrze odpowiadających na leczenie cyklosporyną.<sup>2</sup> Opisywano dużą skuteczność przy zastosowaniu dawki <5 mg/kg, to jest poprawę już po 1-3 tygodniach i całkowite wygojenie po 1-3 miesiącach.<sup>3</sup> Autorzy publikacji podkreślają jednak wysoki wskaźnik nawrotów po zaprzestaniu stosowania cyklosporyny, potrzebę przewlekłego leczenia u większości pacjentów, a także brak opracowanych zaleceń dotyczących zmniejszania dawek cyklosporyny i kortykosteroidów.

Wśród innych chorób skóry, w których cyklosporyna mogłaby być przydatna, najwięcej korzyści obserwuje się w przewlekłym wyprysku dłoni oraz przewlekłej po-

krzywce idiopatycznej. Uważa się, że zwłaszcza w ciężkim przewlekłym wyprysku rąk niereagującym na leczenie (PUVA, miejscowe kortykosteroidy) zastosowanie cyklosporyny wraz z miejscowymi kortykosteroidami lub skojarzone leczenie z innymi immunomodulatorami (mykofenolan mofetylu) może przynieść dobre wyniki.<sup>1-3</sup> Mniej jednoznaczne rezultaty dotyczą stosowania cyklosporyny w przewlekłej pokrzywce, jednak warto podkreślić, że lek ten ma rekomendacje wielu krajowych towarzystw naukowych do leczenia ciężkiej przewlekłej postaci tej choroby niereagującej na leki przeciwhistaminowe i kortykosteroidy.<sup>6</sup>

Biorąc pod uwagę, że brak reakcji na leki blokujące receptory H1 dotyczy 40-50% chorych na przewlekłą pokrzywkę,<sup>6</sup> cyklosporyna stosowana w małych dawkach staje się najlepszym wyborem.

Autorzy publikacji przedstawiają również dane dotyczące wskazań do stosowania cyklosporyny jako leku drugiego lub trzeciego rzutu w chorobach, w których trudno jest uzyskać zadowalający efekt terapeutyczny (choroby pęcherzowe, łysienie plackowate, fotodermatozy, łupież czerwony mieszkowy, zapalenie skórnomięśniowe), ale w których ewentualne zastosowanie cyklosporyny, chociaż dyskusyjne (twardzina), warte jest rozważenia.

## Piśmiennictwo:

1. Griffiths CEM, Katabas A, Dijkmans BAC, et al. Update on the use of cyclosporin in immune-mediated dermatoses. *Br J Dermatol* 2006, 155(Suppl. 2):1-16.
2. Mrowietz U, Klein CE, Reich K, et al. Cyclosporine therapy in dermatology. *JDDG* 2009,5:474-478.
3. Madan V, Griffiths CEM. Systemic ciclosporin and tacrolimus in dermatology. *Dermatol Ther* 2007,20:239-250.
4. Katoh N: Future perspectives in the treatment of atopic dermatitis. *J Dermatol* 2009,36:367-376.
5. 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. *JEADV* 2011, 25 (suppl. 2): 19-27.
6. Kessel A, Toubi ET. Cyclosporine-A in severe chronic urticaria: the option for long-term therapy. *Allergy* 2010,65:14780-1482.