

Strokovni prispevek/Professional article

# ZDRAVLJENJE BOLNIKOV Z OD GLUKOKORTIKOIDOV ODVISNO ASTMO Z MAJHNIMI ODMERKI CIKLOSPORINA

TREATMENT OF STEROID DEPENDENT ASTHMATICS WITH LOW DOSES OF  
CYCLOSPORINE

*Stanislav Šuškovič, Mitja Košnik*

Klinični oddelek za pljučne bolezni in alergijo, Bolnišnica Golnik, 4204 Golnik

Prispelo 2003-08-18, sprejeto 2003-12-01; ZDRAV VESTN 2004; 73: 1-4

**Ključne besede** – nočna astma; vnetje; največji respiratorni pretok

**Izvleček** – Izhodišča. Bolnike z od glukokortikoidov odvisno astmo moramo trajno zdraviti z oralnimi glukokortikoidi. Ciklosporin je učinkovito protivnetno zdravilo. Z dodatkom ciklosporina oralnim glukokortikoidom je možno izboljšati astmo. V randomiziranih kliničnih preizkusih so zdravili bolnike z od glukokortikoidov odvisno astmo vsaj 12–36 tednov s 5 mg ciklosporina/kg telesne mase. Namen naše raziskave je bil razkriti klinične učinke ciklosporina, danega kratek čas v majhnem dnevnom odmerku.

**Metode.** Izvedli smo dvojno slepi, randomizirani in s placebom kontrolirani preizkus ciklosporina pri 13 bolnikih z od glukokortikoidov odvisno astmo. Bolniki so prvih 28 dni preizkusa merili jutranji in večerni največji ekspiratorni pretok (PEF) ter izpolnjevali vprašalnik o simptomih astme. Prejemali so svoja ustaljena zdravila. Vsi so prejeli oralni metilprednizolon. 29. dan raziskave smo bolnike randomizirali v skupino 1 (6 bolnikov), ki smo jih nadaljnjih 28 dni zdravili z 1,7 mg (SD 0,5 mg) ciklosporina/kg telesne mase dnevno. Skupino 2 (7 bolnikov) smo zdravili s placebom ciklosporina. Bolnikom iz skupine 1 smo 8. dan zdravljenja izmerili serumsko koncentracijo ciklosporina.

**Rezultati.** V skupini 1 smo ugotovili statistično pomembno povečanje jutranjih PEF (od 200 L/min na 247 L/min ali za 23%) ter statistično pomembno zmanjšanje nočne astme (s 2,2 epizode/noč na 1,5 epizode/noč ali za 32%). V skupini 2 nismo ugotovili pomembnih sprememb pri niti enem od spremljanih parametrov. Poraba metilprednizolona je ostala v obeh skupinah nespremenjena. Povprečna serumski koncentracija ciklosporina je bila 35,7 µg/L seruma. Pri bolnikih, ki so prejeli ciklosporin, nismo ugotovili pomembnih biokemičnih motenj ali subjektivnih težav. Krvni tlak so imeli normalen.

**Zaključki.** Ciklosporin je nevarno zdravilo, zato ga je treba odmerjati v čimmanjšem ter čimkrajšem odmerku. V raziskavi smo ugotovili, da se ugodni učinki ciklosporina razkrijejo v bistveno manjšem odmerku in bistveno krajšem času, kot navajajo drugi. Menimo, da naj klinični preizkus ciklosporina pri bolnikih z astmo traja štiri tedne ter da naj bo dnevni odmerek ciklosporina 1,5 do 2 mg/kg telesne mase.

**Key words** – nocturnal asthma; inflammation; peak expiratory flow

**Abstract** – Background. Asthmatics with glucocorticoid dependent asthma should be treated with systemic steroids. Cyclosporine is in many ways a potent anti-inflammatory drug. Cyclosporine is sometimes very effective in treating asthmatics and could allow us to lower the dose of oral steroid. In some randomized, double blind studies steroid dependent asthmatics were treated 12–36 weeks with cyclosporine in dose 5 mg/kg/day. We tried cyclosporine in steroid dependent asthmatics in shorter course and in lower dose.

**Methods.** 13 steroid dependent asthmatics were in the first four weeks of the study treated by their own drugs (phase 1). Then they were for the next four weeks (phase 2) randomly and in double blind fashion treated with either cyclosporine (mean 1.7 mg/kg/day, SD 0.5, 6 patients – group 1) or by identical placebo (7 patients – group 2). To the patients in the group 2 serum concentration of cyclosporine was measured on the eight day of the study.

**Results.** Morning peak expiratory flow (PEF) raised significantly in group 1 (200 L/sec to 247 L/sec or for 23%). Patients in group 1 had significantly less episodes of nocturnal asthma (2.2 episodes/night to 1.5 episodes/night or for 32%). In group 2 were not found any changes between first phase and second phase of the study. Steroid consumption did not change in any group. Mean serum concentration of cyclosporine in patients of group 1 was 35.7 µg/L. We did not find any adverse effects of cyclosporine or placebo.

**Conclusions.** Cyclosporine could have dangerous side effects, which are dependent on its serum concentration. So it should be administered in the lowest possible dose and for the most possible short period. In our study it was found that it is possible to successfully treat steroid dependent asthmatics with lower daily dose and for shorter time, than was found in other similar studies.

## Uvod

Astma je bolezen s kroničnim vnetjem bronhijev. Glukokortikoidi so najučinkovitejša zdravila za astmatsko vnetje bronhijev. Večino bolnikov z astmo ustrezno zdravimo z inhalacijskimi glukokortikoidi. Pri manjšini, ki jo predstavlja 5% bolnikov z astmo (1), pa z inhalacijskimi glukokortikoidi ne moremo zadovoljivo urediti astme. Takšnim bolnikom astmo večinoma uredimo z oralnimi glukokortikoidi. Običajno zadošča 20–40 mg metilprednizolona dnevno. Bolniki morajo prejemati metilprednizolon trajno. Če ga opustijo, se astma takoj opazno poslabša. Zato so to bolniki z od sistemskih glukokortikoidov odvisno astmo. Ciklosporin je protivnetno zdravilo, primarno namenjeno zaviranju in zdravljenju zavrnitvene reakcije presadka. Ciklosporin zavira delitev limfocitov T (2, 3). V preizkusih in vitro in kasneje pri poizkusih na živalih so ugotovili, da bi ciklosporin lahko zmanjševal astmatsko vnetje bronhijev. Ciklosporin zavira izločanje histamina in levkotrienov (4). Ciklosporin zavira sintezo interleukinov (IL) 5 in 13 (5, 6), ki sta pomembna dejavnika v astmatskem vnetju bronhijev.

V poizkusih na živalih ter kasneje na ljudeh so ugotovili, da ciklosporin zavira kasno reakcijo na vdihani alergen. Zmanjšanje kasne reakcije se odraža v zmanjšanju količine IL5 in aktiviranih eozinofilcev v bronhialnem izpirku (7–9). Ciklosporin zmanjšuje bronhialno preodzivnost ter ekspresijo genov za IL4, IL5, IL13 in etaksin pri poizkusnem sproženju vnetja zgornjih dihal (10, 11).

Učinkovitost ciklosporina so že zgodaj dokazali pri preučevanju posameznih primerov bolnikov z astmo (12). Redington je s sod. (1998 [13]) poročal, da z enoletnim zdravljenjem bolnika s hudo od glukokortikoidov odvisno astmo ne samo pomembno izboljšamo klinično sliko bolnikove astme, ampak tudi opazno zmanjšamo astmatsko vnetje.

V odprtem preizkusu je Szczeklik s sod. (14) ugotovil, da s ciklosporinom pri nekaterih, toda ne vseh preučevanih bolnikih omilimo klinično sliko astme, izboljšamo pljučno funkcijo in zmanjšamo potrebo po oralnem glukokortikoidu.

V svetovni literaturi je najti poročila le o treh dvojno slepih randomiziranih in s placebo kontroliranih kliničnih preizkusih ciklosporina pri bolnikih z astmo (15–17), katerih izsledki pa se ne ujemajo.

Ciklosporin ni nenevarno zdravilo. Predvsem je neprijetna nefrotoksičnost ciklosporina, ki je prenosorazmerna njegovi serumski koncentraciji (2, 18). V randomiziranih preizkusih (15–17) so zdravili bolnike z astmo s 5 mg ciklosporina/kg telesne mase dnevno.

V našem dvojno slepem, randomiziranem in s placebo kontroliranem preizkusu zdravljenja bolnikov z od glukokortikoidov odvisno astmo smo preverjali klinične učinke ciklosporina v odmerku 1,75 mg/kg telesne mase, danega v enotnem jutranjem odmerku 28 zaporednih dni.

## Material in metode

### Perioda I

V raziskavo smo vključili 13 od glukokortikoidov odvisnih bolnikov z astmo. V prvem delu preizkusa (perioda I) so bolniki 28 dni prejemali ustaljena zdravila za astmo. Izpolnjevali so vprašalnik o simptomih astme ter merili jutranji in večerni največji ekspiratorni pretok (PEF) z Mini-Wrightovim prenosnim aparatom (Airmed). Poslabšanje astme smo opredelili kot dušenje, zaradi katerega je potreben vsaj en vdih olajševalca. Simptomi astme, ki smo jih spremljali, so bili pogostost kašlja, piskanja, stiskanja v prsnem košu in intenzivnost izkašljevanja. Vsi bolniki so prejemali metilprednizolon v enakem odmerku kot že najmanj 6 mesecev pred pričetkom raziskave.

### Perioda II

29. dan raziskave smo bolnike naključno razporedili v dve skupini, skupino 1 (6 bolnikov), ki smo jih 28 dni zdravili z 1,75 mg (SD 0,15 mg) ciklosporina/kg telesne mase, ter skupino 2 (7 bolnikov), ki so 28 dni prejemali placebo ciklosporina. Na voljo smo imeli le kapsule ciklosporina po 100 mg in po 25 mg, zato popolnoma enako odmerjanje ciklosporina glede na telesno maso bolnikov ni bilo možno. Vsa ostala zdravila so bolniki iz obeh skupin v drugem delu preizkusa (perioda II) prejemali enako kakor v periodi I. Bolniki so nadaljevali z izpolnjevanjem vprašalnika o simptomih astme, stranskih učinkih zdravljenja in z merjenjem PEF. Bolnikom smo ob pričetku ter ob koncu preizkusa izmerili koncentracije levkocitov, eritrocitov in trombocitov v periferni krvi, koncentracije natrija, kalija, kloridov, sečnine in kreatinina v serumu, jetrnih encimov v serumu, pregledali sedimenta urina ter izmerili krvni tlak. Sedmi dan periode II smo bolnikom iz skupine 1 pred zaužitjem predpisanega odmerka ciklosporina izmerili jutranjo serumsko koncentracijo ciklosporina (RIA).

S kapsulami verum in placebo ciklosporina nas je oskrbel dr. Gregor Pintar, tedanji direktor podružnice firme Novartis v Ljubljani.

Bolniki so pred pričetkom preizkusa podpisali obveščeni pristanek. Raziskavo je odobrila državna Komisija za medicinskoetična vprašanja.

Statistično smo vrednotili aritmetične sredine vrednotenih spremenljivk z neparametričnimi testi sign testom in Wilcoxonovim parnim testom.

## Rezultati

### Perioda I

Bolniki iz skupin 1 in 2 se v pripravljalnem obdobju niso ločevali po meritvah PEF, pogostosti simptomov kašlja ali pogostosti dnevnih in nočnih poslabšanj astme. Ločili pa so se po starosti ( $p = 0,04$ ). Bolniki v skupini 1 so bili povprečno stari 41,5 leta (SD 12,9 leta), v skupini 2 pa 52,7 (SD 12,4 leta), kar pa se zdi bolj statistično, kakor klinično pomembno. V skupini 1 je bilo pet žensk in en moški, v skupini 2 pa tri ženske in štiri moški.

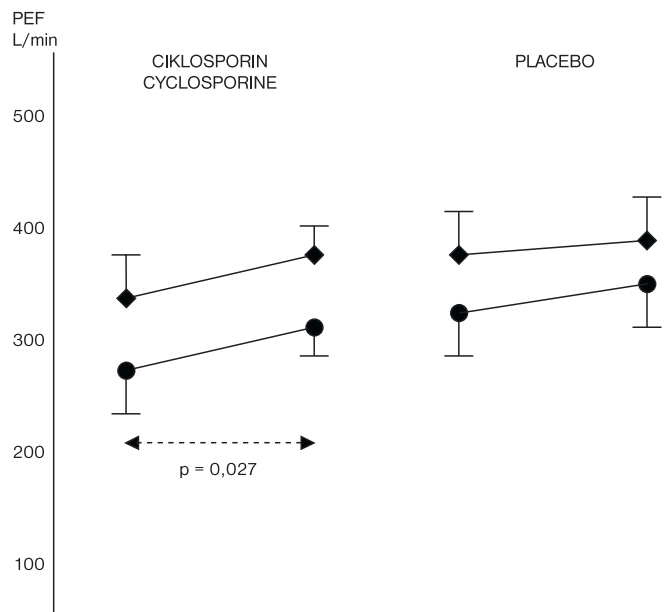
Bolniki iz skupine 1 so v prvem obdobju potrebovali po 9,3 mg (SD 5,1 mg) metilprednizolona dnevno in iz skupine 2 po 10,0 mg (SD 5,0 mg) metilprednizolona dnevno, kar se statistično ni pomembno ločevalo.

### Perioda II

Pri skupini 1 smo ugotovili pomembno zvečanje jutranjih PEF glede na vrednosti PEF v periodi I ( $p = 0,027$  - sl. 1). Jutranji PEF so se povečali z 200,5 L/min (SD 100,3 L/min) na 247 L/min (SD 88 L/min) ali v povprečju za 23%. Ugotovili smo pomembno zmanjšanje pogostosti nočne astme ( $p = 0,027$  - sl. 2). Pogostost nočnih dušenj se je zmanjšala za 2,2 dušenja/noč (SD 3,5 dušenja/noč) na 1,5 dušenja/noč (SD 2,3 dušenja/noč) ali povprečno za 32%. V ostalih spremljanih parametrih ni bilo statistično pomembnih sprememb. Pri skupini 2 ni bilo statistično pomembnih sprememb v nobenem od spremljanih parametrov.

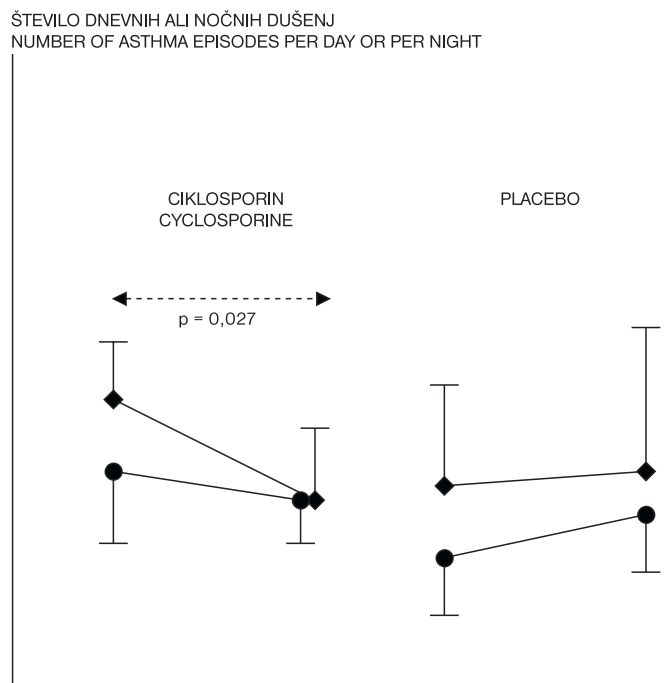
Serumska koncentracija ciklosporina je bila osmi dan zdravljenja 35,7 µg/L seruma z razponom 20,0–60,0 µg/L seruma. Bolniki iz skupine 1 so v periodi II potrebovali po 8,8 mg (SD 4,0 mg) metilprednizolona dnevno in iz skupine 2 pa po 8,1 mg (SD 3,5 mg) metilprednizolona dnevno, kar se od rabe metilprednizolona v periodi I ni statistično pomembno razlikovalo.

V kontrolnih biokemičnih meritvah nismo zabeležili pomembnih bolezenskih sprememb. Krvni tlak je bil normalen pri vseh bolnikih. Nihče od bolnikov ni navedel pomembnih stranskih učinkov zdravljenja.



Sl. 1. Spremembe največjega ekspiratornega pretoka (PEF). Pri bolnikih, zdravljenih s placebom ali s ciklosporinom, smo vrednotili jutranji PEF (●) in večerni PEF (■). V primerjavi z uvodno fazo raziskave se je le pri bolnikih, zdravljenih s ciklosporinom, statistično značilno povečal jutranji PEF.

Figure 1. Changes in peak expiratory flow (PEF). We measured morning (●) and evening PEF (■). Morning PEF statistically significantly raised only in patients treated with cyclosporine.



Sl. 2. Epizode dnevnih (■) in nočnih (●) dušenj. Le pri bolnikih, zdravljenih s ciklosporinom, se je pogostnost nočnih dušenj statistično pomembno zmanjšala.

Figure 2. Episodes of diurnal (■) and nocturnal (●) attacks of dyspnoe. The number of nocturnal asthmatic attacks fall significantly only in group of patients, treated with cyclosporine.

## Razpravljanje

Izvedli smo dvojno slepi randomizirani in s placebom kontrolirani preizkus ciklosporina za zdravljenje bolnikov z od glukokortikoidov odvisno astmo. V literaturi je najti le tri poročila o takšnem preučevanju ciklosporina (15-17), ki pa se po zastavljenih ciljih pa tudi po izidih preučevanj močno ločijo. Alexander s sod. (15) je preučeval 33 bolnikov z dolgoletno od glukokortikoidov odvisno astmo. V aktivnem obdobju raziskave so bolniki prejeli po 12 tednov ciklosporin v odmerku 5 mg/kg telesne mase dnevno. Jutranji PEF so se pri zdravljenih s ciklosporinom povečali za 12,0%. Zaradi stranskih učinkov ciklosporina je en bolnik izstopil iz raziskave. Povprečna koncentracija ciklosporina je bila 152 µg/L seruma.

Nizankowska s sod. (16) je preučevala 34 bolnikov z astmo, odvisno od sistemskih glukokortikoidov. Zdravljenje s ciklosporinom v dveh periodah po 12 in 22 tednov ni privedlo do pomembnega izboljšanja pljučne funkcije ali do izboljšanja klinične slike preučevanih bolnikov. Lock je s sod. (17) preučeval učinkovitost ciklosporina za zmanjševanje dnevnega odmerka prednizolona pri bolnikih z od glukokortikoidov odvisno astmo. V raziskavo je vključil 39 bolnikov, ki jih je 36 tednov zdravil bodisi s placebom ali s 5 mg ciklosporina/kg telesne mase dnevno. Zaradi stranskih učinkov ciklosporina so trije bolniki predčasno zaključili raziskavo. Pri ostalih je zdravljenje s ciklosporinom privedlo do izboljšanja jutranjih PEF za 9,4% ter do zmanjšanja potrebe po oralnem prednizolonu z 10 mg na 3,5 mg dnevno. Pri bolnikih so ugotovili primere hipertrihoz, parestezij, povečanja krvnega tlaka in sprememb v delovanju ledvic, zaradi katerih pa bolnikov niso izključili iz raziskave.

V naši raziskavi smo z bistveno manjšim dnevnim odmerkom ciklosporina ter pomembno manjšo serumsko koncentracijo ciklosporina uspešno zdravili šest bolnikov z od glukokortikoidov odvisno astmo. Nihče od bolnikov ni imel težav, ki bi jih lahko pripisali ciklosporinu. Bolnike smo zdravili krajši čas (28 dni), kot so bili zdravljeni v drugih raziskavah. Kljub temu smo dosegli 23% izboljšanje jutranjih PEF ter 32% zmanjšanje pogostnosti nočne astme.

Problem, ki ga srečujemo pri zdravljenju bolnikov z astmo z različnimi protivnetnimi sredstvi, je variabilnost odziva na predpisano zdravilo (2, 18) To velja tudi za ustaljena protivnetna zdravila, kot so antilevkotrieni in celo glukokortikoidi.

Kako vnaprej ali vsaj čimprej po pričetku zdravljenja ugotoviti odzivnost za ciklosporin, je predmet mnogih raziskav. Spremljanje dinamike vnetnih parametrov, kot so serumске koncentracije topnega receptorja za IL2 (19), še ni dovolj preučeno za rabo v vsakdanji klinični praksi. Zdi se, da je za sedaj potreben terapevtski preizkus. Zaradi možnih zelo neugodnih stranskih učinkov ciklosporina naj bo terapevtski preizkus kratek in v čimmanjšem možnem dnevnem odmerku ciklosporina. Primeren dnevni odmerek ciklosporina ali primerna serumska koncentracija ciklosporina za zagotovitev ugodnega izida zdravljenja bolnikov z od glukokortikoidov odvisno astmo ni znana. Izsledki naše raziskave kažejo, da je možno doseči ugodne klinične učinke s pomembno manjšimi dnevnimi odmerki in temu primerno manjšo serumsko koncentracijo ciklosporina, kot so navajali v drugih raziskavah (15-17). Ciklosporin je kljub najdbi novih protivnetnih zdravil še vedno zelo aktualno protivnetno zdravilo. Ciklosporin pomembno zmanjšuje astmatsko vnetje bronhijev in preprečuje vnetno preoblikovanje bronhijev (8, 13, 20-22).

Izsledki naše raziskave kažejo, da lahko traja terapevtski poizkus s ciklosporinom le 28 dni ter da zadošča odmerek 1,5 do 2 mg ciklosporina/kg telesne mase dnevno. Takšen terapevtski poizkus je varen, saj v tako majhnih odmerkih in ustrezno nizkih serumskih koncentracijah ni pričakovati zapletov zdravljenja s ciklosporinom.

## Literatura

1. National Asthma Education and Prevention Program. Guidelines for the diagnosis and management of asthma. Bethesda: National Heart, Lung and Blood Institute, national institutes of health, 1997: [www.nhlbi.nih.gov](http://www.nhlbi.nih.gov).
2. Faulds D, Goa KL, Benfield P. Cyclosporin. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic use in immunoregulatory disorders. *Drugs* 1993; 45: 953-1040.
3. Kay AB. Immunosuppressive agents in chronic severe asthma. *Allergy Proc* 1994; 15: 147-50.
4. Marone G, de Paulis A, Casolaro V. In vitro and in vivo characterization of the anti-inflammatory effects of cyclosporine A. *Int Arch Allergy Immunol* 1992; 99: 279-83.
5. Mori A, Suiko M, Nishizaki Y et al. IL-5 production by CD4+ T cells of asthmatic patients is suppressed by glucocorticoids and the immunosuppressants FK506 and cyclosporin A. *Int Immunol* 1995; (3): 449-57.
6. Pahl A, Zhang M, Kuss H, Szelenyi I, Brune K. Regulation of IL-13 synthesis in human lymphocytes: implications for asthma therapy. *Br J Pharmacol* 2002; 135: 1915-26.
7. Arima M, Yukawa T, Terashi Y, Makino S. Effect of inhaled cyclosporin A on the allergen-induced late asthmatic response and increased in airway hyper-responsiveness in a guinea pig model of asthma. *Arerugi* 1994; 43: 1316-25.
8. Sihra BS, Kon OM, Durham SR, Walker S, Barnes NC, Kay AB. Effect of cyclosporin A on the allergen-induced late asthmatic reaction. *Thorax* 1997; 52: 447-52.
9. Khan LN, Kon OM, Macfarlane AJ, Meng Q, Ying S, Barnes NC, Kay AB. Attenuation of the allergen-induced late asthmatic reaction by cyclosporin A is associated with inhibition of bronchial eosinophils, interleukin-5, granulocyte macrophage colony-stimulating factor, and eotaxin. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 1377-82.
10. Haddad el-B, Underwood SL, Dabrowski D et al. Critical role for T cells in Sephadex-induced airway inflammation: pharmacological and immunological characterization and molecular biomarker identification. *J Immunol* 2002; 168: 3004-16.
11. Underwood SL, McMillan S, Reeves R, Hunt J, Brealey CJ, Webber S, Foster M, Sargent CA. Effects of cyclosporin A administered into the airways against antigen-induced airway inflammation and hyperreactivity in the rat. *Eur J Pharmacol* 2001; 420: 165-73.
12. Nizankowska E, Dworski R, Szczeklik A. Cyclosporin for a severe case of aspirin-induced asthma. *Eur Respir J* 1991; 4: 380-0.
13. Redington AE, Hardinge FM, Madden J, Holgate ST, Howarth PH. Cyclosporin A treatment and airways inflammation in corticosteroid-dependent asthma. *Allergy* 1998; 53: 94-8.
14. Szczeklik A, Nizankowska E, Dworski R, Domagala B, Pinis G. Cyclosporin for steroid dependent asthma. *Allergy* 1991; 46: 312-5.
15. Alexander AG, Barnes NC, Kay AB. Trial of cyclosporin in corticosteroid-dependent chronic severe asthma. *Lancet* 1992; 339: 324-8.
16. Nizankowska E, Soja J, Pinis G et al. Treatment of steroid-dependent bronchial asthma with cyclosporin. *Eur Respir J* 1995; 8: 1091-9.
17. Lock SH, Kay AB, Barnes NC. Double-blind, placebo-controlled study of cyclosporin A as a corticosteroid-sparing agent in corticosteroid-dependent asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 509-14.
18. Frew AJ, Plummeridge MJ. Alternative agents in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: 3-10.
19. Alexander AG, Barnes NC, Kay AB, Corrigan CJ. Clinical response to cyclosporin in chronic severe asthma is associated with reduction in serum soluble interleukin-2 receptor concentrations. *Eur Respir J* 1995; 8: 574-8.
20. Padrid PA, Cozzi P, Leff AR. Cyclosporine A inhibits airway reactivity and remodeling after chronic antigen challenge in cats. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 1812-8.
21. Powell N, Till S, Bungre J, Corrigan C. The immunomodulatory drugs cyclosporin A, mycophenolate mofetil, and sirolimus (rapamycin) inhibit allergen-induced proliferation and IL-5 production by PBMCs from atopic asthmatic patients. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: 915-7.
22. Fukuda T, Asakawa J, Motojima S, Makino S. Cyclosporine A reduces T lymphocyte activity and improves airway hyperresponsiveness in corticosteroid-dependent chronic severe asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1995; 75: 65-72.