CYCLOSPORIN vs CORTICOSTEROID

TRONG ĐIỀU TRỊ HOẠI TỬ THƯỢNG BÌ NHIỄM ĐỘC

(HỘI CHỨNG STEVENS-JOHNSON VÀ TEN)

ThS.BS. Phan Minh Đoàn
Khoa Lâm sàng 2 – Bệnh viện Da Liễu Thành phố Hồ Chí Minh
27.12.2024

CYCLOSPORIN

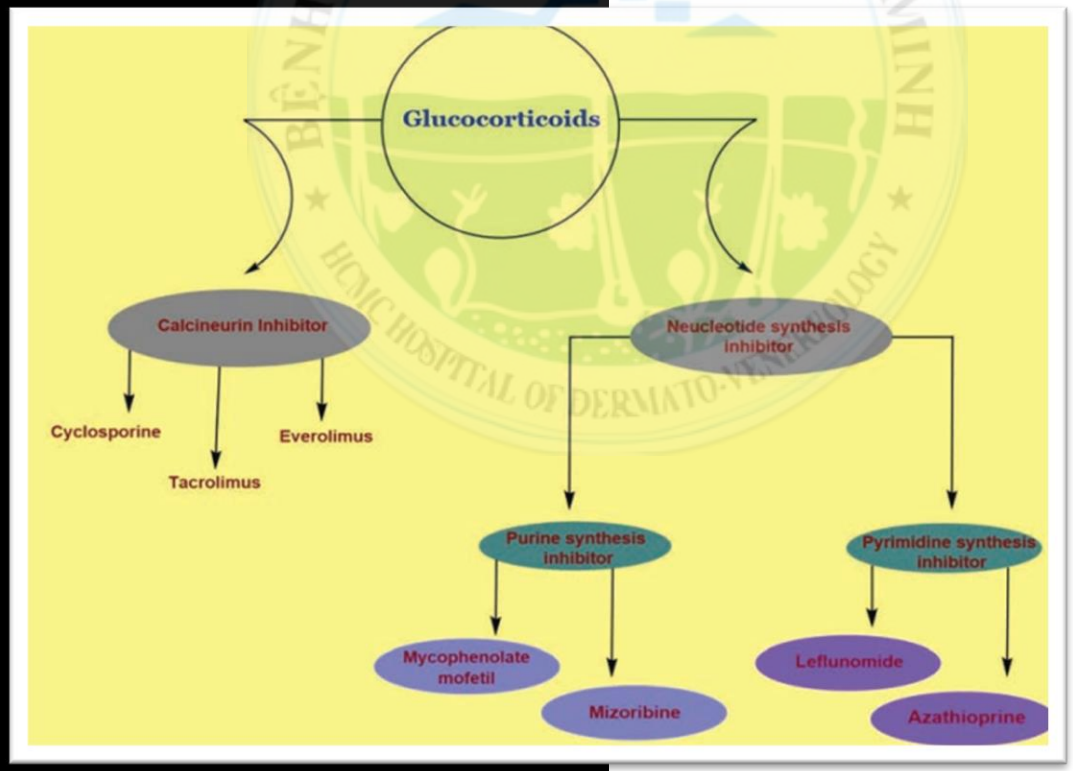
1970: Borel tìm hoạt chất kháng nấm (*Tolypocladium inflatum gams*)
1976: hoat tính ức chế miễn dịch mạnh
1979: tình cờ thấy hiệu quả điều trị vảy nến khi thử nghiệm trên viêm khớp dạng thấp và viêm khớp vảy nến
…

Thuộc nhóm:
ức chế calcineurin

CORTICOSTEROID

1935: Kendall đầu tiên mô tả cortisone
1948: ứng dụng trong điều trị viêm khớp dạng thấp
1951: ứng dụng trong nhiều bệnh lí da
1980s: methylprednisolone IV liều cao: lui bệnh nhanh hơn với nguy cơ điều trị thấp hơn
…

Thuộc nhóm lớn
glucocorticoid



Encyclopedia of Infection and Immunity. 2022 Apr 8:726–740.
Doi: 10.1016/B978-0-12-818731-9.00068-9

CYCLOSPORIN

CHỈ ĐỊNH

• BOX 17.1 Cyclosporine Indications[5–77]

US Food and Drug Administration–Approved Indications

Psoriasis[5–14]
- Severe psoriasis
- Recalcitrant, treatment-resistant psoriasis
- Disabling psoriasis (including localized versions such as hand and foot psoriasis)

Approved Indications Other Countries[a]

Psoriasis
Atopic dermatitis[45–48]

Other Dermatologic Uses (Off-Label)

Papulosquamous dermatoses
Lichen planus[15–19]

Bullous dermatoses
Pemphigus[20–25]
Pemphigoid[26–28]
Epidermolysis bullosa acquisita[29]
Linear IgA bullous dermatosis[30]

Autoimmune connective tissue diseases
Dermatomyositis[31–33]
Lupus erythematosus[34]
Scleroderma[35–38]

Neutrophilic dermatoses
Behçet disease[39,40]
Pyoderma gangrenosum[41–44]

Dermatitis
Atopic dermatitis[45–48]

Alopecia
Alopecia areata[49,50]
Lichen planopilaris[51]

Granulomatous dermatoses
Granuloma annulare[52–55]
Sarcoidosis[55]

Disorders of keratinization
Pityriasis rubra pilaris[56,57]

Photosensitivity dermatoses
Chronic actinic dermatitis[58]

Other dermatoses
Eosinophilic cellulitis[59]
Kimura's disease[60]
Morphea[61]
Prurigo nodularis[62]
Papular erythroderma of Ofuji[63]
Persistent papular acantholytic dermatosis[64]
Purpura pigmentosa chronica[65]
Reactive arthritis[66]
Scleromyxedema[67]
Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis[68–70]
Urticaria

Chronic urticaria[71–75]
Cold urticaria[76]
Solar urticaria[77]

[a]Australia and European Union.

Stephen Wolverton, Jashin Wu - Comprehensive Dermatologic Drug Therapy-Elsevier (2020).pdf

CORTICOSTEROID

CHỈ ĐỊNH

• BOX 13.3 Systemic Corticosteroid Indications

Bullous Dermatoses
Pemphigus vulgaris/superficial forms[a] [29–37]
Bullous pemphigoid[a] [38–43]
Mucous membrane/cicatricial pemphigoid[123–125]
Herpes gestationis[126,127]
Epidermolysis bullosa acquisita[128]
Linear IgA bullous dermatosis[129,130]
Stevens–Johnson syndrome/TEN[a] [44–53]
Erythema multiforme major[a]

Autoimmune Connective Tissue Diseases
Lupus erythematosus[131–133] (systemic[a])
Dermatomyositis[a] [134–138]
Systemic sclerosis or diffuse morphea
Eosinophilic fasciitis
Mixed connective tissue disease
Relapsing polychondritis

Vasculitis
Cutaneous[139–141]
Systemic[142–145]

Neutrophilic Dermatoses
Pyoderma gangrenosum[146–152]
Behçet disease/aphthous ulcers[153–155]
Sweet syndrome[156,157]

Dermatitis/Papulosquamous Dermatoses
Contact dermatitis[54]
Atopic dermatitis[55]
Exfoliative erythroderma[56]
Lichen planus[158–162]

Other Dermatoses
DRESS syndrome
Sarcoidosis[163–165]
Sunburn[166] or photodermatitis
Urticaria (severe[a])[167]
Androgen excess (acne/hirsutism)[57,58]
Prevention of isotretinoin-induced acne fulminans

[a]US Food and Drug Administration-approved indications.
DRESS, Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms.

Stephen Wolverton, Jashin Wu - Comprehensive Dermatologic Drug Therapy-Elsevier (2020).pdf

CYCLOSPORIN

TÁC DỤNG PHỤ

• BOX 17.4 Common Adverse Effects of Cyclosporine

Renal
Renal dysfunction

Cardiovascular
Hypertension

Neurologic
Tremor
Headache
Paresthesia, hyperesthesia

Mucocutaneous
Hypertrichosis
Gingival hyperplasia

Gastrointestinal
Nausea, abdominal discomfort
Diarrhea

Musculoskeletal
Myalgia, lethargy
Arthralgia

Laboratory Abnormalities
Hyperkalemia
Hyperuricemia (occasionally precipitates gout)
Hypomagnesemia
Hyperlipidemia
Rarely: hyperbilirubinemia

Stephen Wolverton, Jashin Wu - Comprehensive Dermatologic Drug Therapy-Elsevier (2020).pdf

CORTICOSTEROID

TÁC DỤNG PHỤ

• BOX 13.5 Important Adverse Effects of Systemic Corticosteroids by Category[72–75,119]

Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis
Steroid withdrawal syndrome
Addisonian crisis

Metabolic
Glucocorticoid effects
Hyperglycemia
Increased appetite (and weight)
Mineralocorticoid Effects (as a Result of Sodium Retention, Potassium Loss)
Hypertension
Congestive heart failure
Excessive weight gain
Hypokalemia
Lipid Effects (↑ Lipolysis and Altered Fat Deposition)
Hypertriglyceridemia
Cushingoid changes

Bone
Osteoporosis
Osteonecrosis
Hypocalcemia (indirectly)

Gastrointestinal
Peptic ulcer disease
Bowel perforation
Fatty liver changes
Esophageal reflux
Nausea, vomiting

Ocular
Cataracts
Glaucoma
Infections especially staphylococcal
Refraction changes (from corticosteroid-induced hyperglycemia)

Psychiatric
Psychosis
Agitation or personality change
Depression
(Prednisone phobia or dependency)

Neurologic
Pseudotumor cerebri
Epidural lipomatosis
Peripheral neuropathy

Infectious
Tuberculosis reactivation
Opportunistic—deep fungi, others
Prolonged herpes virus infections

Muscular
Myopathy (with muscle atrophy)

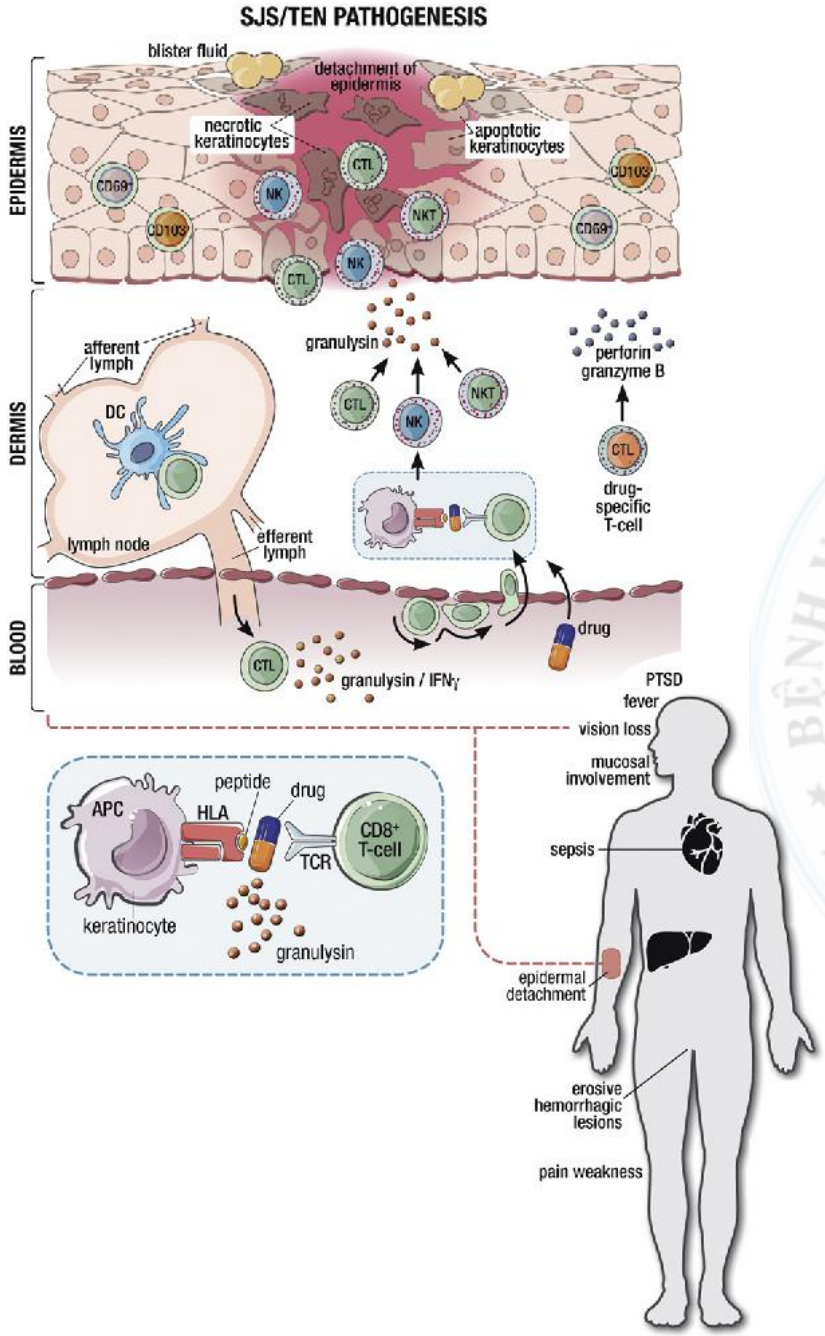
Pediatric
Growth impairment

Cutaneous
See Table 13.6

Pulse Therapy
Electrolyte shifts
Cardiac dysrhythmias
Seizures

Other
'Opportunistic' malignancies
Teratogenicity—doubtful
Menstrual irregularity

Stephen Wolverton, Jashin Wu - Comprehensive Dermatologic Drug Therapy-Elsevier (2020).pdf

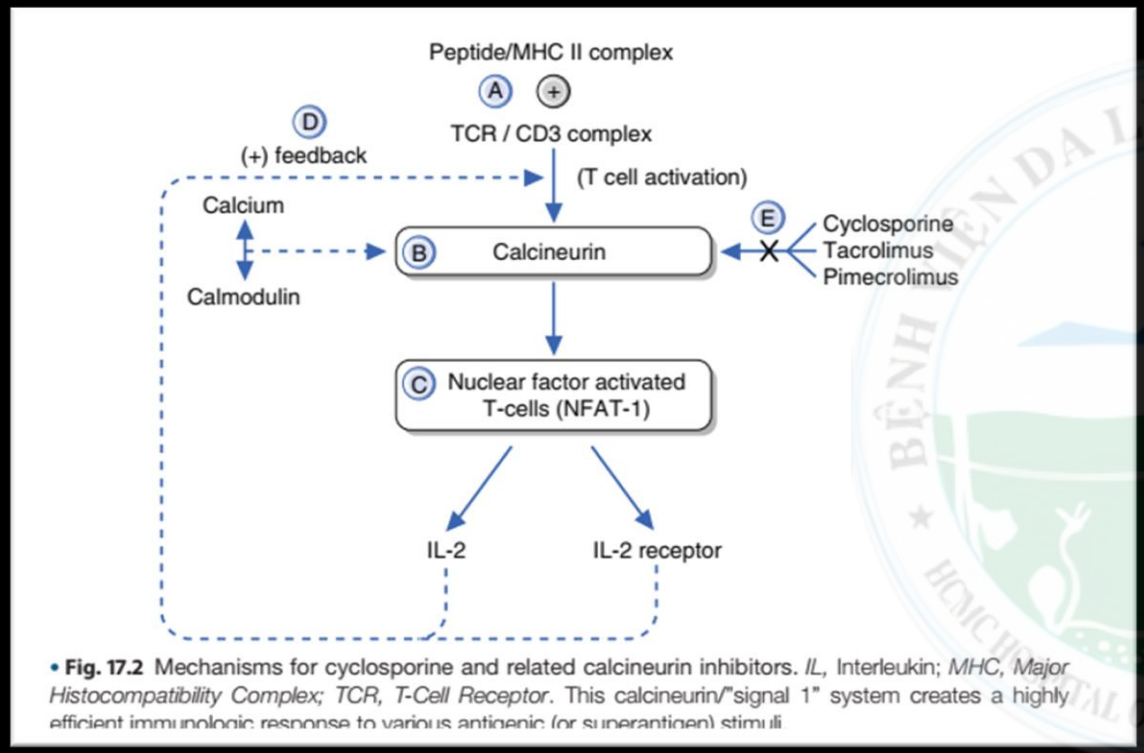


SJS/TEN ảnh hưởng đến lớp biểu bì do sự tương tác giữa các tế bào miễn dịch tác động gây bệnh với các epitope đã được thuốc biến đổi, được trình diện bởi HLA trên bề mặt tế bào sừng. Các tế bào T độc CD8+, tế bào NK và tế bào NKT nhận diện epitope HLA-thuốc sẽ sản sinh các protein gây ly giải tế bào như granulysin cùng các chất trung gian gây viêm khác. Hệ quả là sự chết lan rộng của tế bào sừng, hình thành các bóng nước chứa tế bào miễn dịch, cuối cùng dẫn đến hoại tử biểu bì và bong tróc da.

J Allergy Clin Immunol Pract. 2018 Jan-Feb;6(1):38-69.
Doi: 10.1016/j.jaip.2017.11.023.

CYCLOSPORIN

CƠ CHẾ HOẠT ĐỘNG



• **Fig. 17.2** Mechanisms for cyclosporine and related calcineurin inhibitors. *IL*, Interleukin; *MHC, Major Histocompatibility Complex; TCR, T-Cell Receptor*. This calcineurin/"signal 1" system creates a highly efficient immunologic response to various antigenic (or superantigen) stimuli

Stephen Wolverton, Jashin Wu - Comprehensive Dermatologic Drug Therapy-Elsevier (2020).pdf

CORTICOSTEROID

CƠ CHẾ HOẠT ĐỘNG

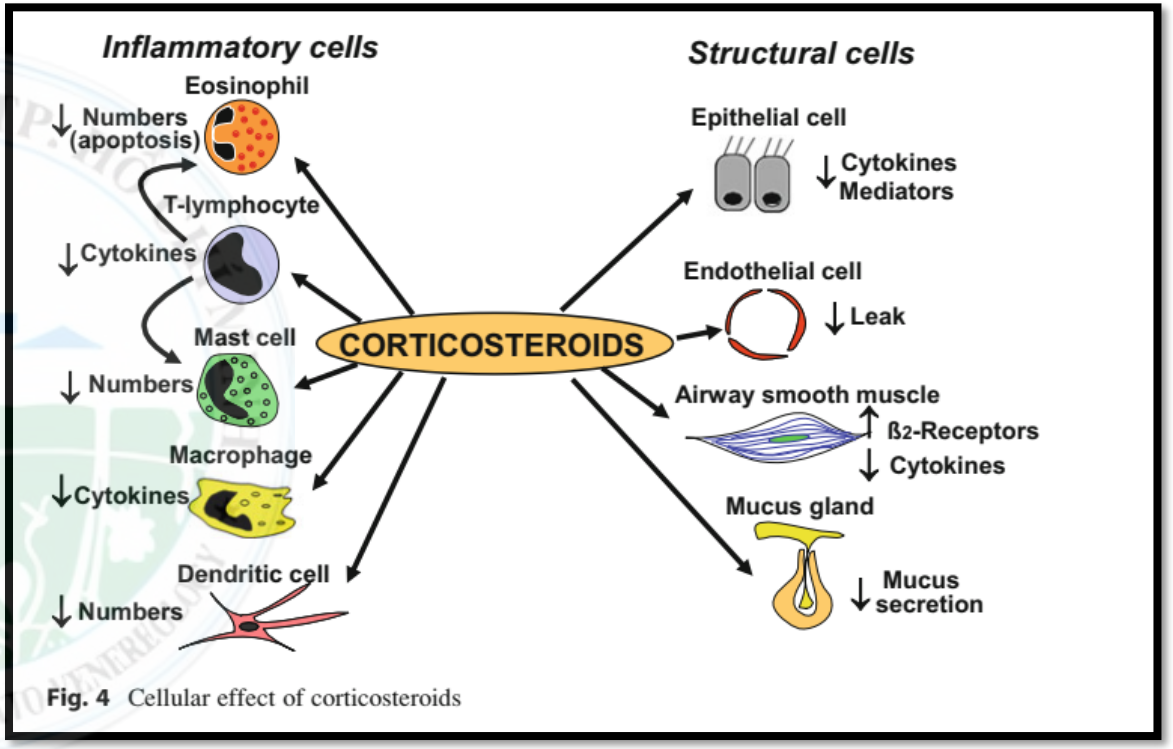


Fig. 4 Cellular effect of corticosteroids

CYCLOSPORIN

CHỨNG CỨ Y KHOA

CONCISE COMMUNICATION

BJD
British Journal of Dermatology

Open trial of ciclosporin treatment for Stevens–Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis

L. Valeyrie-Allanore, P. Wolkenstein, L. Brochard,* N. Ortonne,† B. Maître,‡ J. Revuz, M. Bagot and J.C. Roujeau

*Department of Dermatology, Reference Centre for Toxic and Autoimmune Blistering Diseases, *Department of Medical Intensive Care Unit, †Department of Pathology and ‡Department of Pneumology, Hôpital Henri Mondor, Université Paris XII, F-94010 Créteil, France*

ORIGINAL ARTICLE

Retrospective review of Stevens-Johnson syndrome/ toxic epidermal necrolysis treatment comparing intravenous immunoglobulin with cyclosporine

Mark G. Kirchhof, MD, PhD,[a] Monica A. Miliszewski, MD,[a] Sheena Sikora, MD,[b] Anthony Papp, MD, PhD,[b] and Jan P. Dutz, MD[a,c]

Vancouver, British Columbia, Canada

CORTICOSTEROID

CHỨNG CỨ Y KHOA

Corticosteroid Therapy in an Additional 13 Cases of Stevens–Johnson Syndrome: A Total Series of 67 Cases

Anju Tripathi, M.D., Anne M. Ditto, M.D., Leslie C. Grammer, M.D., Paul A. Greenberger, M.D., Kris G. McGrath, M.D., C. Raymond Zeiss, M.D., and Roy Patterson, M.D.

CYCLOSPORIN

Use of cyclosporine for the treatment of Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis

Table II. Comparison of outcomes between treatment groups

Outcome	Cyclosporine	Systemic corticosteroids	*P* value
Mean time to cessation of new lesions, d (SD)	2.8 (1.4)	2.2 (1.4)	.19
Mean time to complete re-epithelialization, d (SD)	9.6 (2.8)	14.1 (2.4)	.0001
Mean duration of hospitalization, d (SD)	10.5 (3.1)	17.9 (13.3)	.05

SD, Standard deviation.

J Am Acad Dermatol. 2021 Aug;85(2):512-513.
Doi: 10.1016/j.jaad.2018.09.063. Epub 2019 Jan 8.

Original Article

Cyclosporine in Stevens Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis and retrospective comparison with systemic corticosteroid

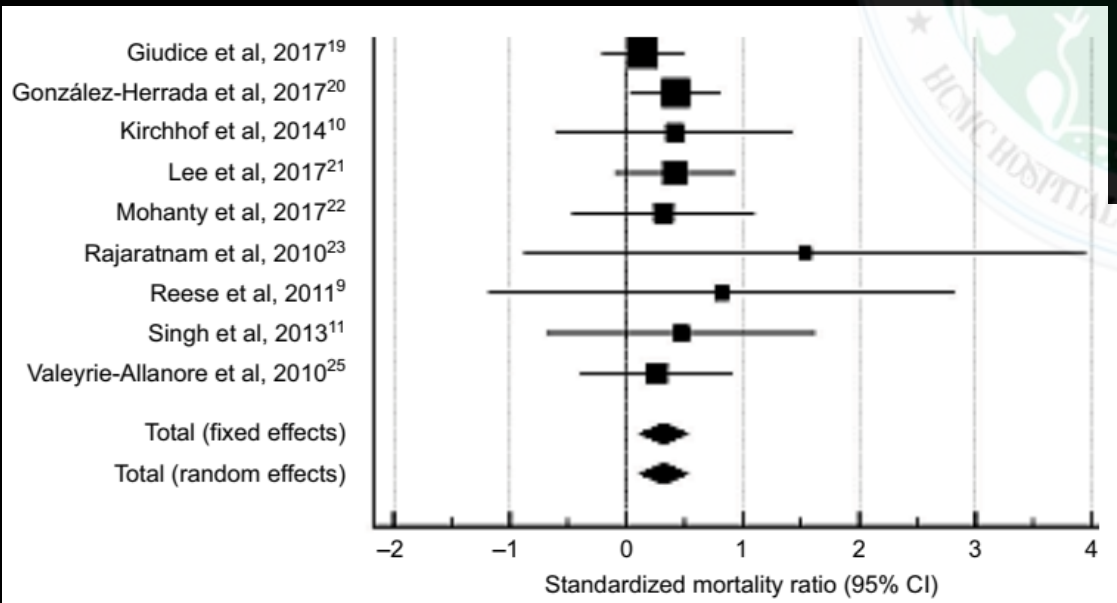
G. K. Singh, Manas Chatterjee, Rajesh Verma[1]

Table 3: Data of mortality of patients of SJS/TEN managed by cyclosporine and corticosteroid

SCORTEN	Expected mortality %	Cyclosporine group			Corticosteroid group		
		No. of patients	No. of death		No. of patients	No. of death	
			Predicted	Actual		Predicted death	Actual death
0-1	3.2	5	0.16	0	5	0.16	1
2	12.1	5	0.60	0	0	0	0
3	35.3	1	0.35	0	1	0.35	1
4	58.3	0	0	0	0	0	0
5-7	90	0	0	0	0	0	0
Total		11	1.11	0	6	0.51	2

SJS: Stevens Johnson syndrome, TEN: Toxic epidermal necrolysis

Indian J Dermatol Venereol Leprol. 2013 Sep-Oct;79(5):686-92.
Doi: 10.4103/0378-6323.116738.



J Inflamm Res. 2018 Mar 28:11:135-142.
Doi: 10.2147/JIR.S160964. eCollection 2018.

Journal of Inflammation Research

Dovepress
open access to scientific and medical research

Open Access Full Text Article

ORIGINAL RESEARCH

A meta-analysis of cyclosporine treatment for Stevens–Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis

CORTICOSTEROID

Pharmacology and therapeutics

A retrospective analysis of Stevens–Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis treated with corticosteroids

Wenmin Liu, PhD, Xiaojuan Nie, PhD, and Li Zhang, PhD

Table 5 Comparison of expected and actual mortality rates between patients with toxic epidermal necrolysis (TEN) and Stevens–Johnson syndrome (SJS) treated with corticosteroids

		Low-dose group			High-dose group		
SCORTEN	Expected mortality, %	Patients, *n*	Expected death	Actual death	Patients, *n*	Expected death	Actual death
1	3.2%	16	0.512	0	5	0.160	0
2	12.1%	22	2.662	0	6	0.726	0
3	35.3%	11	3.883	1	2	0.706	0
4	58.3%	5	2.915	1	3	1.749	2
Total		54	9.972	2	16	3.341	2
SMR (95% CI)			0.20 (0.06–0.73)[a]			0.60 (0.12–2.94)	

95% CI, 95% confidence interval; SMR, standardized mortality ratio.
[a]Statistically significant difference between expected and actual mortality rates.

Int J Dermatol. 2016 Dec;55(12):1408-1413.
Doi: 10.1111/ijd.13379. Epub 2016 Sep 22.

CLINICAL AND LABORATORY INVESTIGATIONS

BJD
British Journal of Dermatology

The role of prior corticosteroid use on the clinical course of Stevens–Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a case–control analysis of patients selected from the multinational EuroSCAR and RegiSCAR studies

H.Y. Lee,[1] A. Dunant,[2,3] P. Sekula,[4] M. Mockenhaupt,[5] P. Wolkenstein,[2] L. Valeyrie-Allanore,[2] L. Naldi,[6] S. Halevy[7] and J.C. Roujeau[2]

[1]Dermatology Unit, Singapore General Hospital, Singapore, Singapore
[2]Department of Dermatology, Reference Center for Toxic and Autoimmune Blistering Diseases, Hôpital Henri Mondor, APHP, EA 4393, UPEC, France
[3]Biostatistics and Epidemiology Unit, Institut Gustave-Roussy, Villejuif, France
[4]Institute of Medical Biometry and Medical Informatics, University Medical Center, Freiburg, Germany
[5]Department of Dermatology, Dokumentationszentrum schwerer Hautreaktionen (dZh), University Medical Center, Freiburg, Germany
[6]Department of Dermatology, GISED Study Center, Azienda Ospedaliera Ospedali Riuniti di Bergamo, Bergamo, Italy
[7]Department of Dermatology, Soroka University Medical Center, Faculty of Health Sciences, Ben-Gurion University of the Negev, Beer Sheva, Israel

Research Article

Retrospective Analysis of Corticosteroid Treatment in Stevens-Johnson Syndrome and/or Toxic Epidermal Necrolysis over a Period of 10 Years in Vajira Hospital, Navamindradhiraj University, Bangkok

Dermatol Res Pract. 2014 Jun 15;2014:237821.
Doi: 10.1155/2014/237821

Infections			
Skin infection	9 (17.3)	6 (16.6)	0.905
Hospital-acquired pneumonia	7 (13.7)	4 (11.1)	0.718
Sepsis	7 (13.7)	8 (22.2)	0.301
Length of stay	19.2 ± 15.8	13.9 ± 9.6	0.287
Death	7 (13.7)	9 (25)	0.181

CYCLOSPORIN

Ý KIẾN CHUYÊN GIA

CORTICOSTEROID

Ý KIẾN CHUYÊN GIA

CYCLOSPORIN

CÂN NHẮC CHỌN LỰA

CORTICOSTEROID

CÂN NHẮC CHỌN LỰA

1. Mức độ nghiêm trọng và tiến triển bệnh
   - TEN hoặc SJS nặng hơn → điều trị ức chế miễn dịch mạnh hơn → cyclosporine !!! ???
   - Corticosteroid có thể được cân nhắc trong giai đoạn đầu hoặc khi cần ức chế viêm nhanh.

2. Khả năng tương tác thuốc
   - Cyclosporin: Dễ tương tác với nhiều thuốc chuyển hóa qua enzym CYP3A4 (kháng sinh, kháng vi-rút, kháng nấm).
   - Corticosteroid: Ít tương tác hơn nhưng vẫn lưu ý nếu bệnh nhân đang dùng thuốc ảnh hưởng đến chuyển hóa corticoid (như rifampicin).

3. Tác dụng phụ của từng loại thuốc
   - Cyclosporin: Độc thận, tăng huyết áp
   - Corticosteroid: Có nguy cơ loét dạ dày, tăng đường huyết, loãng xương, nhiễm trùng, hoặc chậm lành vết thương.

CYCLOSPORIN

CÂN NHẮC CHỌN LỰA

CORTICOSTEROID

CÂN NHẮC CHỌN LỰA

4. Bệnh lý nền của bệnh nhân
   - Bệnh thận hoặc tăng huyết: cyclosporin cần được cân nhắc kỹ.
   - Với bệnh nhân có nguy cơ biến chứng chuyển hóa (đái tháo đường, hội chứng chuyển hóa), corticosteroid có thể làm bệnh trầm trọng hơn.

5. Tuổi tác và sức khỏe tổng quát: Bệnh nhân lớn tuổi hoặc tổng trạng yếu có thể nhạy cảm hơn với tác dụng phụ của corticosteroid.

6. Tiền sử bệnh lý và đáp ứng thuốc trước đây: tiền sử dị ứng hoặc không dung nạp với corticosteroid hoặc cyclosporin

CYCLOSPORIN

CÂN NHẮC CHỌN LỰA

CORTICOSTEROID

CÂN NHẮC CHỌN LỰA

7. Khả năng tiếp cận điều trị và chi phí
- Cyclosporin: đắt hơn và yêu cầu theo dõi chức năng thận thường xuyên.
- Corticosteroid dễ tiếp cận hơn nhưng cần kiểm soát các biến chứng liên quan.

8. Tài liệu và hướng dẫn lâm sang, chứng cứ y khoa
- Ưu tiên cyclosporin vì khả năng ức chế T-cell và giảm tỷ lệ tử vong hiệu quả hơn ở các trường hợp TEN nặng. Tuy nhiên, corticosteroid vẫn là một lựa chọn khi không thể dùng cyclosporin.

KẾT LUẬN

- Cyclosporin nhiều chứng cứ hơn, nhưng ít được sử dụng hơn Corticosteroid
- Cyclosporin cải thiện tiên lượng tử vong
- Tác dụng phụ của Cyclosporin có thể gây khó khăn cho BS lâm sàng trong việc theo dõi SJS-TEN
- Chọn lựa Cyclosporin hay Corticosteroid tùy vào kinh nghiệm và đánh giá của BS lâm sàng


2025
Happy New Year