

Psoriasisste Biyolojik Ajan Kullanım Kılavuzları: Ortak Noktalar ve Farklılıklar

Guidelines for use of Biological Agents in Psoriasis: Commonalities and Differences

Güzin Özarmağan, Goncagül Babuna

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Özet

Günümüzde biyolojik ajanlar, özellikle şiddetli psoriasis tedavisinde tüm dünyada yaygın olarak kullanılmaktadırlar. Bununla birlikte dermatologların, bu umud vadeden yeni tedavilerle ilgili klinik deneyimi henüz sınırlı düzeydedir. Pahalı tedavilerin yanı sıra, özellikle uzun dönem etkinlikleri ve toksisite hakkında yeterli veri olmaması, biyolojik ajanların mutlaka sistematik ve kontrollü bir şekilde uygulanmasını gerektirmektedir. Bu ihtiyaç doğrultusunda çeşitli ülkeler, kanıta dayalı literatür verileri ve bu konuda deneyimli uzmanların görüşleri ışığında, psoriasisste biyolojik ajan kullanımı üzerine kendi ulusal kılavuzlarını oluşturmuşlardır. Derlememiz, bu kılavuzların ortak ve farklı noktalarını vurgulamayı amaçlamaktadır. (*Turkderm 2008; 42 Özel Sayı 2: 60-5*)

Anahtar Kelimeler: Psoriasis, biyolojik ajanlar, kılavuzlar

Summary

Currently, biological agents are used worldwide particularly in the treatment of severe psoriasis. Nevertheless dermatologists still have limited clinical experience with these promising new treatments. Biological agents should only be used in a systematic and controlled manner since they are relatively expensive, with insufficient data about their long-term efficacy and toxicity. Therefore, several countries developed national guidelines for use of biological agents in psoriasis, considering the evidence-based literature data and personal views of clinical experts. Our review's purpose is to emphasize the commonalities and differences of these guidelines. (*Turkderm 2008; 42 Suppl 2: 60-5*)

Key Words: Psoriasis, biological agents, guidelines

Giriş

Psoriasis, etyolojisinde genetik ve çevresel etmenlerin rol oynadığı, kronik, inflamatuvar immün aracılı bir hastalık olup, ülkeden ülkeye ve ırklara göre prevalansı %0.5-4.6 arasında değişmektedir¹. Önceleri sadece deriyi ve eklemeleri ilgilendiren bir hastalık olarak düşünülürken, son zamanlarda yapılan çalışmalar ışığında günümüzde artık, immün aracılı ve kardiyovasküler hastalıklar ile lenfoma ve deri kanserleri gibi önemli komorbiditelerin eşlik edebildiği, multisistemik bir hastalık olarak kabul edilmektedir^{2,3}. Obezite, bozulmuş glukoz toleransı, dislipidemi ve hipertansiyon birlikteliği olarak tanımlanan metabolik sendrom prevalansı da, psoriasisli hastalarda yüksektir⁴. Bu medikal komorbiditelerin yanı sıra, psoriasisste önemli psikiyatrik/psiko-

lojik komorbiditeler de eşlik edebilmektedir⁵. Yapılan çalışmalar, psoriasisste yaşam kalitesini, kanser ve kalp hastalığı gibi diğer kronik hastalıklara yakın oranda negatif şekilde etkilediğini göstermiştir⁶. Özgüven kaybı, cinsel fonksiyon bozukluğu, anksiyete, depresyon ve hatta intihara eğilim sıklığı psoriasisli hastalarda artmıştır⁶. Ayrıca, yaşam boyu süren kronik bir hastalık olması yanında, hastaların bir kısmında uzun süre sistematik tedavi kullanılmasını gerekli kılabilecek kadar şiddetli seyredilmesi nedeniyle de, sağlık harcamaları içinde önemli bir yere sahiptir⁷.

Psoriasisste tedavi, hastalığın şiddetine ve yaşam kalitesi üzerine olan etkisine göre, topikal tedaviler, fototerapi ve sistematik tedaviler arasından seçilmektedir. Psoriasisste mevcut tedavilerin hiçbirisi küratif değildir; te-

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Güzin Özarmağan, İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye. Tel.: 0212 635 29 39 E-posta: guzino@istanbul.edu.tr

*Turkderm-Deri Hastalıkları ve Frengi Arşivi Dergisi, Galenos Yayıncılık tarafından basılmıştır. Her hakkı saklıdır.
Turkderm-Archives of the Turkish Dermatology and Venerology, published by Galenos Publishing. All rights reserved.*

davi ile semptomların kontrol altına alınması ve hastanın yaşam kalitesinin yükseltilmesi amaçlanır. Prognozunun önceden tahmin edilemediği, kronik bir hastalık olması nedeniyle psoriasisde tedavi seçilirken, tedavinin etkinliğinin yanında, mutlaka uzun dönem yan etkileri de göz önüne alınmalıdır; zira hastalığın çok şiddetli veya sık ataklarla seyrettiği kişilerde, tedavinin yaşam boyu sürmesi gerekebilmektedir. İşte bu noktada, uzun dönem kullanımlarını sınırlayan kümülatif toksisite ve yan etki potansiyelleri, ilaç etkileşimleri ve bazı şiddetli vakalarda hastalık kontrolü sağlayamamaları nedeniyle konvansiyonel tedaviler, psoriasis tedavisinde yetersiz kalabilmektedirler⁸. Yapılan çalışmalar, psoriasisli hastaların %20'sinin tedavi sonuçlarından tatmin olmadığını ve %40'ının ağızdan uygulanan tedavilere uyum sağlayamadığını ortaya koymuştur^{9,10}.

Psoriasis tedavisinde karşılaşılan tüm bu sorunlar, araştırmacıları farklı etki mekanizmasına sahip, yeni tedavi arayışlarına itmiştir. Son yıllarda yapılan çalışmalarla, hastalığın oluşum mekanizmasındaki gizem perdesi aralanmaya başlanmıştır. Proinflamatuar bir sitokin olan TNF- α 'nın ve T lenfositlerinin, hastalığın etyopatogenezinde önemli rol oynadıklarının gösterilmesi, bu basamaklara etkili ilaçların, psoriasis tedavisinde başarılı olabileceğini düşündürmüştür¹¹. Biyolojik ajanların psoriasisde kullanılmaya başlanması, işte bu arayış ve buluşların sonucudur. Günümüzde psoriasis tedavisinde FDA onayı alan biyolojik ajanlar etki mekanizmalarına göre, TNF- α antagonistleri (etanersept, infliksimab, adalimumab) ve T lenfositleri üzerinden etki edenler (alefesept ve efalizumab) olmak üzere 2 gruba ayrılmaktadırlar¹².

Biyolojik tedavilerin psoriasisde kullanılmaya başlanması yakın geçmişe dayandığı için, dermatologların bu tedavilerle ilgili klinik deneyimleri henüz yeterli düzeye ulaşmamıştır. Özellikle uzun dönem etkinlikleri ve güvenilirlikleri hakkında yeterli veri yoktur. Ayrıca tedavi maliyetinin yüksek olması da karşılaşılan diğer bir sorundur. Tüm bu nedenlerle bu tedavilerin kontrolsüz kullanımı mutlaka önlenmelidir. Biyolojik tedavi kullanımını sistematik bir düzene sokabilmek için, bu tedavilerin endikasyonlarının ve kontrendikasyonlarının doğru belirlenmesi; kimlere, ne şekilde, nasıl bir izlem altında uygulanacaklarına ve hangi objektif verilere dayanılarak değerlendirileceklerine karar verilmesi gerekmektedir. Psoriasisde biyolojik tedavilerin uzun dönem kullanımı hakkında güvenilir verilerin toplanması ancak bu şekilde mümkün olacaktır.

Biyolojik ajanların psoriasis tedavisinde ruhsat alarak dünyanın çeşitli ülkelerinde kullanılmaya başlanması sonucunda, bu ilaçların kullanımını standartize etme gereksinimi arttırmıştır. Bu ihtiyaç doğrultusunda çeşitli ülkelerin ilgili kuruluşları, kanıta dayalı literatür verileri ve bu konuda deneyimli uzmanların görüşleri ışığında, psoriasisde biyolojik ajan kullanımı üzerine kendi ulusal kılavuzlarını oluşturmuşlardır: Kanada¹³ (2004), Avusturya¹⁴ (2004), İngiltere (British Association of Dermatologists (BAD))¹², 2005/National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)¹⁵⁻¹⁷, 2006/2008), Almanya¹⁸ (2006), Norveç¹⁹ (2007) ve Amerika Birleşik Devletleri (American Academy of Dermatology (AAD))³, 2008).

Dünyadaki gelişmelerle paralel olarak, ülkemizde de biyolojik ajanların şiddetli psoriasis tedavisinde yaygın olarak kullanılmaya başlanması, beraberinde ulusal bir kılavuz oluşturma ihtiyacını doğurmuştur. Bu ihtiyaç doğrultusunda hazırlanan ülkemizin ulusal kılavuzu da bu sayıda yer almaktadır.

Psoriasisde biyolojik ajan kullanımı, hergün yeni gelişmelerin yaşandığı, bilgi ve verilerin sürekli yenilendiği, hızla değişim gösteren, dinamik bir alandır. Oluşturulan kılavuzlar bu bilgi akışının hızına yetişememekte, yeni gelişmelerin ve çalışma verilerinin yayınlanmasıyla birlikte, kısa sürede güncelliklerini yitirmektedirler. Bu nedenle derlememizde güncel verilere yer vermek amacıyla, psoriasisde biyolojik ajan kullanımı üzerine özellikle son yıllarda yayınlanmış olan, çeşitli ülke kılavuzlarının ortak noktalarından ve farklılıklarından bahsedilmektedir.

Biyolojik Tedaviye Uygunluk Kriterleri

Psoriasisdeki uzun dönem etkinliklerinin ve güvenilirliklerinin henüz yeterli düzeyde bilinmemesi ve yüksek tedavi maliyetleri nedeniyle, biyolojik tedavilerin uygulanacağı hastalar belirli kriterlere göre seçilmelidir. Öncelikle, hastanın psoriasisinin objektif olarak değerlendirilmesi gerekmektedir. Günümüzde bu amaçla kullanılan en yaygın ölçütler, PASI (Psoriasis Area and Severity Index), BSA (Body Surface Area) ve DLQI (Dermatology Life Quality Index) olarak belirlenmiştir¹².

Biyolojik tedaviye uygunluk kriterleri, 2005'te yayınlanan BAD kılavuzunda oldukça ayrıntılı olarak tarif edilmiştir¹². 2007'de yayınlanan Norveç kılavuzunda da benzer kriterler yer almaktadır¹⁹. Bu kriterlere göre, biyolojik tedaviye uygun olabilmesi için hastanın, öncelikle şiddetli psoriasis olmasıdır. Şiddetli psoriasis, PASI skorunun ≥ 10 (PASI hesaplanmadığı durumlarda BSA ≥ 10) ve DLQI skorunun > 10 olması şeklinde tanımlanmaktadır. Kısıtlayıcı akral hastalık, PASI ve BSA skorlarına bakılmaksızın, şiddetli olarak kabul edilmektedir. Hastalık en az 6 aydır şiddetli seyretmelidir ve hasta sistemik tedaviye aday olmalıdır. Biyolojik tedavinin uygun olabilmesi için hastalığın şiddetli seyretmesi tek başına yeterli değildir. Şiddetli hastalığa ek olarak, aşağıda belirtilen koşullardan en az birine sahip olunmalıdır¹²:

- Standart tedaviler (asitretin, siklosporin (CyA), metotreksat (MTX), darbant UVB ve psoralen + UVA fotokemoterapi (PUVA) ile yan etki görülüş veya yan etki görülme riski yüksek olmalıdır.
 - Hasta tarafından, standart sistemik tedaviler tolere edilememeli veya kullanılamamalıdır.
 - En az 3 ay süre ile aşağıdaki dozlarda uygulanan standart tedavilere yanıt alınmamış olmalıdır: (PASI skorunda veya PASI ölçülemediği durumlarda BSA'da < 50 azalma ile DLQI skorunda < 5 puan düzelme görülmesi): siklosporin 2.5-5 mg/kg/gün; metotreksat 15 mg/hafta-maksimum 25-30 mg/hafta; asitretin 25-50 mg/gün, 350 seans dbUVB veya 150-200 seans PUVA ile yanıt alınmaması/hızlı relaps veya maksimum dozun aşılması)
 - Hastalık, sadece hastaneye yatırılarak kontrol altına alınabilmelidir.
 - Hastada sistemik tedavi kullanımını engelleyen şiddetli bir komorbidite bulunmalıdır.
 - Stabil olmayan, yaşamı tehdit eder tipte (eritrodermik veya püstüler) psoriasis olmalıdır.
 - Deri hastalığına, British Society of Rheumatology (BSR) TNF- α antagonistleri ile tedaviye uygunluk kriterlerini dolduran psoriatik artrit eşlik etmelidir.
- 2004'te oluşturulan ve BAD kılavuzu ile aynı yıl yayınlanan Kanada uzlaşma raporu, vücut yüzey alanının %10'dan daha az tutulduğu (BSA < 10) psoriasis de, topikal tedavilere dirençli olması ve infiltrasyonu, eritemi ve skuami fazla plaklarla seyretmesi durumunda orta-şiddetli olarak kabul etmektedir¹³. Ayrıca

tutulan vücut yüzey alanından bağımsız olarak, yaşam kalitesini önemli ölçüde etkileyen (el veya ayakları tutarak fonksiyon bozukluğuna yol açan; şiddetli pruritus ve rahatsızlığa neden olan veya yaşam kalitesini ve özgüveni olumsuz etkileyen belirli bölgeleri tutan) psoriasis de orta-şiddetli kategorisine dahil etmektedir¹³. Orta-şiddetli psoriasisde biyolojik tedavileri, fototerapi ve konvansiyonel sistemik tedaviler ile eşit biçimde ilk basamak tedavi seçeneği olarak kabul etmesi, Kanada uzlaşma raporunun diğerlerinden en önemli farklılığıdır¹³. NICE, 2006'da etanersept ve efalizumab için ortak¹⁵, 2008'de ise infliksimab¹⁶ ve adalimumab¹⁷ için ayrı ayrı kullanım kılavuzları yayınlamıştır. Bu kılavuzların diğerlerinden farkı, bu 4 biyolojik ajan arasında bir tercih sıralaması yapmasıdır. Konvansiyonel tedavilerin etkisiz olduğu veya kullanılmadığı şiddetli psoriasisde, ilk tercih olarak etanersept önerilmekte; ancak etanerseptle hastalık kontrolü sağlanamadığında veya toksisite geliştiğinde, farklı bir etki mekanizmasına sahip olması nedeniyle, efalizumab kullanılması tavsiye edilmektedir¹⁵. Adalimumab da konvansiyonel tedavilerin etkisiz olduğu veya kullanılmadığı şiddetli psoriasisde bir tedavi seçeneği olarak sunulmaktadır, ancak direkt olarak etanersept tercih edilmemektedir; bu iki ajan arasından hangisinin seçileceği hekimin insiyatifine bırakılmıştır¹⁷. İnfliksimab ise, sadece konvansiyonel tedavilerin etkisiz olduğu veya kullanılmadığı çok şiddetli psoriasisde önerilmesiyle, diğerlerinden ayrılmaktadır¹⁶.

Biyolojik Tedaviye Yanıtın Değerlendirilmesi

NICE, her biyolojik ajan için, tedaviye başladıktan belirli bir süre sonra, tedaviye yeterli yanıt alınıp, alınmadığının değerlendirilmesini ve sadece tedaviye yeterli yanıt alınan hastalarda biyolojik tedaviye devam edilmesini önermektedir¹⁵⁻¹⁷. Bu amaçla, The European Medicines Agency (EMA) tarafından tarif edilen 'yeterli yanıt' tanımını referans almıştır¹⁵⁻¹⁷. Bu tanıma göre, biyolojik tedaviler ile önerilen tedavi süresi sonunda, PASI 75'e ulaşılması veya hem PASI 50'ye ulaşılıp, hem de DLQI skorunda başlangıca göre 5 puan azalma saptanması, yeterli yanıt olarak kabul edilmektedir¹⁵⁻¹⁷.

TNF- α Antagonistleri

Psoriasisde kullanımı FDA tarafından onaylanmış olan ve ülkemizde de kullanılan 3 adet TNF- α antagonisti bulunmaktadır: etanersept (Enbrel®, Wyeth); infliximab (Remicade®, Schering-Plough) ve adalimumab (Humira®, Abbott).

TNF- α Antagonistleri ile İlgili Genel Öneriler

TNF- α antagonistleri ile tedaviye başlanmadan önce, her hastadan ayrıntılı bir anamnez alınmalı ve fizik muayene yapılmalıdır. Tedavi başlanmadan önce bazı laboratuvar testleri yapılması önerilmektedir. Medical Board of the National Psoriasis Foundation (NPF) tarafından yayınlanan uzlaşma raporuna göre, bu laboratuvar incelemeleri arasında karaciğer fonksiyon testleri, trombosit sayısını da içeren tam kan sayımı, hepatit serolojisi (özellikle hepatit B) ve antinükleer antikor (zorunlu değil) bulunmalıdır²⁰. Tedavi sırasında her 2-6 ayda bir, tam kan sayımı ve karaciğer fonksiyon testleri kontrol edilmelidir²⁰. Alman kılavuzu ise, tedavi başında ve etanersept için tedavi sonrası 1., 3., 6. ve 8. aylarda; infliksimab için ise her infüzyondan önce, tam kan sayımı ile AST ve ALT bakılmasını önermektedir¹⁸.

BAD kılavuzu daha geniş bir laboratuvar çalışması önermektedir; hem tedaviden önce, hem de tedavinin 3. ayında ve sonra her 6 ayda bir, tam kan sayımı, AST ve ALT'ye ek olarak, kreatinin, üre, elektrolitler ve tam idrar tahlili yapılmasını tavsiye etmektedir¹².

Genel olarak bakıldığında, TNF- α antagonistlerinin kontrendikasyonları bütün kılavuzlarda, benzer şekilde tanımlanmıştır^{3,12,13,15-19}.

- TNF- α antagonistlerinin aktif ve şiddetli infeksiyonlarda kullanılması kontrendikedir. Bu nedenle hem tedaviden önce, hem de tedavi sırasında hastalar belirli aralarla mutlaka infeksiyon açısından sorgulanmalıdır. Antibiyotik kullanılmasını gerektirecek şiddetli infeksiyon varlığında, infeksiyon tam olarak iyileşene kadar anti TNF- α tedaviye mutlaka ara verilmelidir.

- TNF- α antagonistleri, demiyelinizan hastalıklara neden olabilmekte veya mevcut demiyelinizan hastalığı kötüleştirebilmektedirler. Bu nedenle, multipl sklerozda (MS) ve diğer demiyelinizan hastalıklarda kullanılmamalıdır. AAD kılavuzunda diğerlerinden farklı olarak, MS gelişme riskinin artmış olması nedeniyle, birinci derece akrabalarında MS bulunan hastalarda da TNF- α antagonistlerinin kullanılmaması önerilmektedir³.

- TNF- α antagonistleri ile yeni gelişen konjestif kalp yetmezliği (KKY) veya mevcut KKY'nde kötüleşme bildirilmiştir. Bu nedenle evre III ve IV (New York Heart Association classification) KKY'nde kullanımları kontrendikedir. AAD kılavuzu ayrıca, Evre I ve II hastaların, ekokardiyografi yaptırmasını ve ejeksiyon fraksiyonlarının %50'den az bulunması durumunda, TNF- α antagonistleri ile tedaviden vazgeçilmesini önermektedir³.

- Tam olarak tedavi edilmiş melanom-dışı deri kanseri ve en az 10 yıl önce tedavisi tamamlanmış maliniterler dışında kalan, malin ve premalin hastalığı olanlarda TNF- α antagonistleri kullanılmamalıdır.

TNF- α tüberküloz infeksiyonundan ve reaktivasyonundan korunmada önemli bir sitokin olduğu için, TNF- α antagonistleri ile tedavi sırasında tüberküloz (TBC) reaktivasyonu görülebilmektedir. 1998 Ocak-2002 Eylül tarihleri arasında ABD'nde, infliksimab ile tedavi edilen 233.000 hastanın 335'inde; etanersept ile tedavi edilen 113.000 hastanın ise 39'unda TBC vakası bildirilmiş; infliksimab ile granulomatöz infeksiyon gelişme riski, etanersept göre 3 kat yüksek bulunmuştur²¹. Bu nedenle NPF, sistemik ve biyolojik ajanlarla tedavi edilen psoriasis hastalarında latent TBC infeksiyonu taramasında izlenecek basamakları içeren bir uzlaşma raporu yayınlamıştır²². Bu rapora göre, anti TNF- α tedavisi başlanmadan önce mutlaka TBC reaktivasyonu için risk faktörleri araştırılmalı ve PPD testi yapılmalıdır. 48-72 saat sonra yapılan değerlendirmede, 5 mm veya daha fazla endurasyon görülmesi pozitif PPD olarak yorumlanmalıdır. BCG aşısının yaygın olarak yapıldığı bölgelerde, BCG içinde bulunmayan antijenlere karşı immün yanıtı değerlendirildikleri için, Quantiferon TB Gold ve T-SPOT TB testleri, PPD'den daha spesifik bir alternatif oluştururlar. Bu testler ile tam kanda, Mycobacterium tuberculosis'e maruz kalarak duyarlanan T hücrelerinin salgıladıkları interferon-gama ölçülmektedir. PPD'ye göre daha hassas ve duyarlı olmalarına rağmen, günümüzde TNF- α antagonistleri ile tedavi öncesinde rutin tarama testi olarak önerilmemektedirler. PPD'nin negatif olduğu, immunsupresyondan ve latent TBC infeksiyonundan şüphelenilen hastalara direkt olarak anti-TNF tedavi başlanabilir. PPD'nin pozitif olduğu veya latent TBC infeksiyonundan şüphelenilen durumlarda ise, mutlaka akciğer grafisi çekilmelidir. Akciğer grafisinde, aktif TBC infeksiyonu ile uyumlu bulgular

saptanan hastaların balgamında aside direçli bakteri aranmalı ve balgam kültürü yapılmalıdır. PPD'si pozitif ve akciğer grafisi normal olan hastalar ile anormal, ancak stabil grafi bulguları olup, balgam kültüründe üreme olmayan hastalar, latent TBC infeksiyonu açısından, 300 mg/gün izoniazid ile 9 ay boyunca profilaksi almalıdırlar. Bu profilaksi rejimi, %60-70 oranında koruyucudur. Anti-TNF tedaviye, ideal olarak 9 aylık antitüberküloz profilaksisi tamamlandıktan sonra başlanması önerilse de; çok gerekli durumlarda, profilaksi başlandıktan 1-2 ay sonra yakın izlem altında da başlanabilir. PPD'si pozitif ve akciğer grafisinde aktif TBC infeksiyonu saptanan hastalar ise, ancak 4 ilaçlı antitüberküloz tedavi ile tam olarak iyileştikleri belgelendikten sonra, anti-TNF ajan kullanabilirler. NPF ayrıca, anti-TNF tedavisi alan hastaların, yıllık PPD testi ile takip edilmesini de önermektedir²².

Biyolojik tedavi alanlarda aşılama konusunda NPF, 2007'de bir uzlaşma raporu yayınlamıştır²⁰. Bu hastalarda, gerekli aşılardan mümkünse tedavi başlamadan önce yapılması ve tedavi sırasında canlı aşılarından mutlaka kaçınılması önerilmiştir. Katılımcıların çoğu, biyolojik tedavi alan hastalara her yıl inaktif influenza aşısı yapılması fikrini desteklese de, bu konuda tam bir görüş birliği sağlanamamıştır.

BAD, Alman ve Norveç kılavuzlarında gebelik, anti-TNF tedavinin kontrendike olduğu durumlar arasında yer almaktadır^{12,18,19}. AAD kılavuzunda ise, etanersept, infliksimab ve adalimumab gebelikte B kategorisinde yer almışlardır³. Gebeliğinin ilk üç ayında etanersept kullanmış olan 25 gebenin bebekleri değerlendirilerek yapılan prospektif bir çalışmada, bebeklerin sadece birinde yapısal bir anomali olan trizomi 18 saptanmıştır; bu gebelik düşükle sonlanmıştı²³. 2007'ye kadar literatürde bildirilmiş olan, gebeliğinin ilk üç ayında etanersept kullanmış 33 gebenin bebeklerinden sadece 1'inde, major bir konjenital malformasyon olan VATER (vertebral anomaliler, anal atrezi, trakeoözafagial fistül, özafagial atrezi, renal anomaliler, radial displazi) anomalisine rastlanmıştır²³. Gebeliğinin ilk üç ayında infliksimab kullanan 30 gebenin ikisinin bebeğinde konjenital malformasyon, birinin bebeğinde ise prematürite bildirilmiştir; diğer gebelerin bebeklerinde konjenital malformasyonlara rastlanmasa da, infliksimab kullanan hastaların bebeklerinde düşük doğum ağırlığı ve prematürite saptanmıştır²³. Adalimumabın psoriasis dışı endikasyonlar nedeniyle kullanıldığı altı gebe kadının hepsi miadında sağlıklı bebekler doğurmuşlardır²³. Gebelikte, anti-TNF kullanımı hakkında yeterli veri olmadığı için, genel olarak tüm kılavuzlar, biyolojik tedavi öncesinde doğurganlık çağındaki her kadına gebelik testi yapılmasını ve biyolojik tedavi süresince uygun kontrasepsiyonun sağlanmasını önermektedirler. Alman kılavuzu ayrıca, infliksimab tedavisi kesildikten sonra 6 ay daha kontrasepsiyona devam edilmesini önermektedir¹⁸.

Etanersept

Etanersept, rekombinan bir insan TNF- α reseptör (p75) proteindir. İnsan TNF reseptör 2'nin ekstrasellüler ligand bağlayan kısmının (TNFR2/p75), insan IgG1'inin Fc kısmına füzyonu ile oluşmuştur. Etanersept dimerik yapısından dolayı iki molekül çözünür ve membrana bağlı TNF- α 'ya, yarışmalı ve yüksek afiniteli olarak bağlanır. Bu şekilde, TNF- α 'nın hücre yüzeyindeki reseptörlerine bağlanmasını engelleyerek, proinflamatuvar etkilerini bloke eder^{3,12,15,18}.

Romatolojide 10 yılı aşkın süredir çeşitli endikasyonlarda kullanılmaktadır: 1998'de romatoid artrit, 1999'da juvenil romatoid artrit (≥ 4 yaş), 2002'de hastalığı modifiye edici antiromatizmal ilaçlara (DMARD) yanıtız, erişkinlerdeki aktif ve progresif psoriatik artrit ve 2003'te ankilozan spondilitte FDA onayı almıştır. Dermatolojide kullanımı ise daha yenidir; 2004'te sistemik tedavilerin (siklosporin, metotreksat veya PUVA) kullanılmadığı/tolere edilemediği veya etkisiz olduğu, erişkinlerdeki (>18 yaş) orta-şiddetli plak psoriasisde kullanımı, FDA tarafından onaylanmıştır^{3,15,19}.

AAD kılavuzuna ve Kanada uzlaşma raporu göre başlangıç dozu olarak ilk 12 hafta boyunca, haftada 2x50 mg uygulanması önerilmektedir^{3,13}. NICE kılavuzu ise başlangıç dozunu, haftada 2x25 mg olacak şekilde daha düşük dozda önermektedir¹⁵. BAD kılavuzu, etanerseptin etkisinin doza bağlı olması nedeniyle, hastanın ihtiyacına göre tedavinin yüksek dozda da başlanabileceğini ifade ederek, bu konuda açık kapı bırakmaktadır¹². Alman kılavuzu da benzer şekilde, hastanın ihtiyacına göre her iki başlangıç dozunu da önermektedir¹⁸.

Tüm kılavuzlara göre, tedaviye yanıt 12. haftada değerlendirilmeli ve ancak yeterli yanıt alınması durumunda tedaviye devam edilmelidir; devam dozu haftada 2x25 mg olarak belirlenmiştir^{3,12,13,15,18,19}. Etanersept subkutan olarak uygulanmaktadır.

AAD kılavuzu, tedaviye aralıksız devam edilmesini önerirken; NICE kılavuzu, 24 haftayı aşmayan aralıklı kürler şeklinde uygulanan tedavilerle etkinliğin azalmadığını ve maliyetin daha düşük olduğunu belirtmiştir^{3,15}. BAD kılavuzu, öncelikle 24 haftayı aşmayan kürler şeklinde kullanımı önerse de, hastanın ihtiyacına göre tedaviye devam edilebileceğinin de altını çizmiştir¹².

Tüm kılavuzlar, etanerseptin kısa ve uzun dönem kullanımının iyi tolere edildiği konusunda hemfikirdir^{3,12,13,15,18,19}. En sık rastlanılan yan etki, hafif şiddetli enjeksiyon yeri reaksiyonlarıdır^{3,12,13,15,18,19}. Daha nadiren de olsa, infeksiyonlar, tüberküloz reaktivasyonu, maliniteler, reversibl lupus benzeri reaksiyon, sitopeni, MS, mevcut KKY'nde kötüleşme veya yeni ortaya çıkan KKY gibi ciddi yan etkiler de bildirilmiştir^{3,12,13,15,18,19}.

İnfliksimab

İnfliksimab, insan ve fare (%25) kökenli, şimerik, monoklonal IgG1 antikordur. Hem çözünür, hem de membrana bağlı TNF- α 'ya yüksek afinite ile bağlanarak, stabil kompleksler oluşturur. Bu şekilde hücre yüzeyindeki reseptörlerine bağlanması engellenen TNF- α , proinflamatuvar etkilerini gösteremez^{3,12,16,18}.

İnfliksimab ilk olarak 1998'de gastroenterolojik bir endikasyon olan, Crohn Hastalığı'nda FDA tarafından onaylanmıştır. Romatolojide kullanılması ise, 1999'da erişkin romatoid artritinde FDA onayı almasıyla başlamış; bunu ankilozan spondilit ve psoriatik artrit izlemiştir. 2005'te, sistemik tedavilerin (CyA, MTX veya PUVA) kullanılmadığı/tolere edilemediği veya etkisiz olduğu, erişkinlerdeki (>18 yaş) orta-şiddetli plak psoriasisde kullanımının FDA tarafından onaylanmasıyla dermatolojile tanışmıştır^{3,16,19}.

BAD kılavuzu infliksimabın, dirençli veya stabil olmayan hastalık ile yaygın püstüler psoriasisde tercih edilebileceğini ifade etmiştir¹². Buna paralel olarak Alman kılavuzunda da, infliksimabın psoriasis tedavisindeki en güçlü ilaçlardan biri olduğunun altı çizilerek, orta-şiddetli psoriasis vulgaris yanında, şiddetli seyreden ve hızlı yanıt alınması gereken psoriasis tiplerinde de tercih edilmesi önerilmektedir¹⁸.

NICE kılavuzu infliksimabın, özellikle hızlı yanıt alınması gereken veya hayati tehlike taşıyan çok şiddetli psoriasisde kullanımını önermektedir¹⁶. Çok şiddetli psoriasis, PASI skorunun ≥ 20 ve DLQI skorunun > 18 olduğu durumlardır¹⁶.

AAD, BAD, NICE ve Alman kılavuzları ortak olarak, infliksimabın psoriasisde 0., 2. ve 6. haftalarda 5 mg/kg standart indüksiyon tedavisi şeklinde başlanmasını ve sadece 10. haftada yeterli yanıt alınan hastalarda 8 haftada bir aynı dozda tedaviye devam edilmesini önermektedirler^{3,12,16,18}. Tedavi 2-3 saatlik IV infüzyon şeklinde uygulanmaktadır. AAD ve BAD kılavuzlarında, idame dozu ve infüzyonlar arası süre konularında, hastanın klinik durumuna göre değişiklikler yapılabileceği ifade edilmiştir^{3,12}.

İnfliksımab tedavisi sırasında görülen en sık yan etkiler, akut infüzyon reaksiyonları, serum hastalığı, infeksiyonlar ve gecikmiş hipersensitivite reaksiyonları olarak ifade edilmiştir^{3,12,13,16,18}. İnfüzyon reaksiyonlarının ve serum hastalığının ilaca karşı antikor geliştiren hastalarda daha sık görülmesi nedeniyle AAD ve BAD kılavuzları, devamlı infliksımab tedavisi ile birlikte MTX kullanılmasının antikor oluşumunu önleyerek, bu reaksiyonların görülme sıklığını azaltabileceğinin altını çizmişlerdir^{3,12}.

Daha nadir görülen yan etkiler arasında, ciddi infeksiyonlar, tüberküloz reaktivasyonu, maliniteler (çocuklarda hepatosplenik T hücreli lenfoma), reversibl lupus benzeri reaksiyon, sitopeni, MS, mevcut KKY'nde kötüleşme veya yeni ortaya çıkan KKY bildirilmiştir^{3,12,13,16,18}.

Adalimumab

Tamamiyle insan kaynaklı ilk monoklonal antikor olan adalimumab, TNF- α 'ya spesifik olarak bağlanır ve TNF- α 'nın, hücre yüzeyindeki p55 ve p75 reseptörleriyle etkileşimini engelleyerek etki gösterir^{3,17}.

2002'de romatoid artrit FDA onayı alarak, romatolojide kullanılmaya başlanmıştır. O dönemden günümüze kadar geçen süre içinde, ankilozan spondilit, Crohn Hastalığı ve psoriatik artrit endikasyonlarında da FDA tarafından onaylanmıştır. Dermatolojide kullanımı ise daha çok yenidir. 2008'de, sistemik tedavilerin (CyA, MTX veya PUVA) kullanılmadığı/tolere edilemediği veya etkisiz olduğu, erişkinlerdeki (> 18 yaş) orta-şiddetli plak psoriasisde FDA onayı almıştır^{3,17,19}.

Tüm kılavuzlarda ortak olarak psoriasisde, ilk gün uygulanan 80 mg'lık başlangıç dozundan sonra, 1. haftadan itibaren her 2 haftada bir 40 mg'lık subkutan enjeksiyonlar şeklinde uygulanması önerilmektedir^{3,17}.

NICE kılavuzu, adalimumabı sadece standart sistemik tedavilerin etkisiz olduğu, şiddetli plak psoriasisde önermekte ve klinik etkinliği ile ilgili verilerin yetersiz olduğu ile yüksek tedavi maliyeti nedeniyle direkt olarak etanersepti tercih etmemektedir; bu iki ajan arasından hangisinin seçileceği hekimin insiyatifine bırakılmıştır¹⁷.

AAD ve NICE kılavuzlarına göre, tedaviye yanıt 16. haftada değerlendirilmeli ve ancak yeterli bulunması durumunda tedaviye devam edilmelidir^{3,17}. Aralıklı tedavi şeklinde uygulamanın adalimumabın klinik etkinliğini düşürdüğü gösterildiği için AAD kılavuzu, tedaviye yanıt alınan hastalarda tedavinin aralıksız devamını önermektedir³.

En sık rastlanılan yan etki ağrılı enjeksiyon yeri reaksiyonlarıdır^{3,17}. Daha nadir olarak tedavi sırasında baş ağrısı, sersemlik, gastrointestinal yan etkiler, stomatit, oral ülserler, karaciğer enzimlerinde yükselme, yorgunluk, infeksiyonlar, tüberküloz

reaktivasyonu, maliniteler, reversibl lupus benzeri reaksiyon, sitopeni, MS, mevcut KKY'nde kötüleşme veya yeni ortaya çıkan KKY de görülebilmektedir^{3,17}.

T Lenfositleri Üzerinden Etki Edenler

Günümüzde, T lenfositleri üzerinden etki eden iki biyolojik ajan, psoriasis tedavisinde FDA tarafından onaylanmıştır: alefacept (Amevive®, Biogen) ve efalizumab (Raptiva®, Serono). Ülkemizde alefacept kullanılmadığı için, derlememizde bu gruba ait ilaçlardan sadece efalizumaba yer verilecektir.

Efalizumab

Efalizumab, lökosit fonksiyon antijeni-1 (LFA-1)'in a alt ünitesi olan CD11a'ya karşı geliştirilmiş olan rekombinan humanize bir IgG1 monoklonal antikorudur. LFA-1'e bağlanarak, LFA-1/ICAM-1 (interselüler adezyon molekülü-1) etkileşimini engeller. Bu yolla, T hücre aktivasyonu, vasküler yataktan dermise T hücre göçü ve dermal T hücrelerinin keratinositlere adezyonu önlenir^{3,12,14,15,18}.

2003'de, sistemik tedavilerin (CyA, MTX veya PUVA) kullanılmadığı/tolere edilemediği veya etkisiz olduğu, erişkinlerdeki (> 18 yaş) kronik orta-şiddetli plak psoriasisde kullanımı FDA tarafından onaylanmıştır^{3,15,19}. 2005'te Avusturya'dan yayınlanan bir uzlaş raporu ile, efalizumabın stabil seyreden orta-şiddetli plak psoriasisde etkin, uygulaması kolay ve iyi tolere edilen bir tedavi olduğu belirtilmiş; eritrodermik ve püstüler psoriasis ile psoriatik artrit ise kullanımı önerilmemiştir¹⁴. AAD ve NICE kılavuzlarında da benzer uyarılar mevcuttur^{3,15}.

Tüm kılavuzlarda ortak olarak ilk hafta, haftada bir 0.7 mg/kg ile başlanması, ikinci haftadan itibaren haftada bir 1 mg/kg uygulanması ve sadece 12. haftada tedaviye yeterli yanıt alınarlarda tedaviye devam edilmesi önerilmektedir^{3,12,15,18}. Efalizumab, subkutan uygulanmaktadır.

NICE kılavuzuna göre efalizumab, ancak etanerseptin etkisiz olduğu, kullanılmadığı veya tolere edilemediği şiddetli plak psoriasisde kullanılmalıdır¹⁵. Etki mekanizmalarının farklı olması nedeniyle etanerseptin etkisiz olduğu durumlarda efalizumabın faydalı olabileceğinin altı çizilmiştir¹⁵. Etanerseptle aralıklı tedavi sırasında sık ve kısa sürede nüks gelişen hastalarda da efalizumab, iyi bir tedavi alternatifi olarak sunulmuştur¹⁵.

AAD kılavuzu, efalizumabın psoriatik artritte etkili olmadığını, hatta efalizumab kullanan hastaların küçük bir kısmında psoriatik artrit ortaya çıkabileceğini veya mevcut artrit nüks edebileceğini ifade etmiştir³. Yine AAD kılavuzunda, tedavi kesildikten sonra özellikle tedaviye yanıtız hastalarda %14 oranında 'rebound' ortaya çıkabileceğinin ve tedavi sırasında psoriasis lezyonlarında alevlenme görülebileceğinin altı çizilmiştir³. Psoriasisde alevlenme durumunda iki yol izlenebilir; efalizumab tedavisine MTX veya CyA eklenerek devam edilebilir veya efalizumab kesilerek, başka bir sistemik ilaç başlanabilir³. Tedaviye yeterli yanıt alınan hastalarda, 'rebound' riski nedeniyle, aralıksız tedavi önerilmektedir³.

Efalizumab ile tedaviye başlanmadan önce, diğer biyolojik ajanlarda olduğu gibi, hastadan ayrıntılı bir anamnez alınmalı ve fizik muayene yapılmalıdır. Efalizumab tedavisi sırasında trombositopeni, hemolitik anemi ve pansitopeni bildirildiği için, tüm kılavuzlar ve Medical Board of NPF uzlaş raporu, tedavi öncesinde mutlaka trombositleri de içeren tam kan sayımı

yapılmasını önermektedirler^{3,12,14,18,20}. AAD ve NICE kılavuzları ilk 3 ay boyunca ayda bir ve sonra her 3 ayda bir; Alman kılavuzu ise, ilk 6 ay boyunca ayda bir ve sonra her 3 ayda bir, trombo-sitleri de içeren kontrol tam kan sayımı yapılmasını önermektedirler^{3,15,18}. Tedavi başlamadan önce ve tedavi boyunca 2-6 aylık aralarla, AST ve ALT düzeyleri de kontrol edilmelidir^{3,12,18,20}. AAD ve Alman kılavuzları, şiddetli akut ve kronik infeksiyonlarda efalizumabın kullanılmamasını önermektedirler^{3,18}. T lenfositleri üzerinden etki eden biyolojik ajanlarla latent TBC reaktivasyonu bildirilmemiştir²². 2005'te yayınlanan BAD kılavuzunda, latent TBC riskinin yüksek olduğu hastalarda ilk tercih edilecek biyolojik ajanın efalizumab olması gerektiği belirtilmiştir¹². Ancak T lenfositleri üzerinden etki gösteren biyolojik ajanların hafif düzeyde de olsa immunsupresyona yol açmaları nedeniyle, 2008'de yayınlanan NPF uzlaşma raporunda, alefsept ve efalizumab kullanacak hastaların da tedaviden önce latent TBC infeksiyonu açısından PPD ile taranmaları önerilmektedir²². PPD, tedavi boyunca her yıl, yılda bir kere tekrarlanmalıdır²⁰. NPF, gerekli tüm aşılardan mümkünse efalizumab başlamadan önce tamamlanmasını ve tedavi sırasında canlı aşılarla mutlak kaçınılması önermiştir²⁰. Efalizumab kullananlarda, aşıya karşı antikor yanıtında azalma saptanması nedeniyle, bu hastalara inaktif influenza aşısı yapılması tartışmalıdır²⁰. Akut gelişen grip benzeri tablo (başağrısı, ateş, üşüme-titreme, miyalji) efalizumab tedavisinin en sık görülen yan etkisi olup; 3. dozdan sonra genellikle kaybolur^{3,12-15,18}. BAD kılavuzunda, demiyelinizan hastalık varlığında ilk tercih edilmesi gereken biyolojik ajan olarak efalizumab gösterilmiştir; ancak AAD kılavuzunda, periferik demiyelinizasyon efalizumabın nadir de olsa, görülen yan etkileri arasında sayılmıştır^{12,3}. AAD kılavuzunda efalizumabın gebelik kategorisi C olarak belirtilmiştir³. İnsanlarda, gebelikte kullanımı hakkında henüz veri yoktur²³. Bu nedenle, tedavi öncesinde mutlaka gebeliğin dışlanması ve doğurganlık çağındaki tüm kadın hastaların tedavi boyunca uygun kontrasepsiyon yöntemleriyle korunması önerilmiştir^{3,12,18}.

Sonuç

Psoriasisde biyolojik ajan kullanımı ile ilgili kılavuzlar oluşturulurken, konuyla ilgili mevcut literatür verileri gözden geçirilmiş ve bu konuda deneyimli uzmanların klinik tecrübelerinden faydalanılmıştır. Bu nedenle kılavuzlar, hazırlandıkları tarihe kadar yaşanan gelişmeleri içermektedirler. Oysa ki dermatolojide, bilginin sürekli yenilendiği en dinamik alanlardan biri hiç kuşkusuz biyolojik tedavilerdir. Bu durum, büyük bir emek ve detaylı bir çalışma ürünü olarak ortaya çıkan biyolojik ajan kullanım kılavuzlarını, belirli aralarla güncellenmedikleri takdirde, geçerliliklerini yitirme tehlikesiyle karşı karşıya bırakmaktadır. Biyolojik tedavilerin özellikle uzun dönem etkinlikleri, yan etkileri ve gebelikte kullanımları hakkında henüz yeterli veri olmaması nedeniyle, kılavuzlarda bu konulara ait net saptamalar yapılamaması da karşılaşılan diğer bir sorundur. Yine de, günümüze kadar oluşturulmuş olan psoriasisde biyolojik ajan kullanım kılavuzlarının bu konudaki büyük bir boşluğu doldurarak, hekimlere yol gösterdiği açıktır. Dermatologların biyolojik tedavilerle ilgili bilgi ve klinik deneyimleri arttıkça, akıllardaki soru işaretleri silinecek ve büyük umutlar yüklenen biyolojik ajanlar, psoriasis tedavisindeki gerçek yerlerini bulacaklardır.

Kaynaklar

1. Lebwohl M: Psoriasis. Lancet 2003; 361: 1197-204.
2. Gottlieb A, Chao C, Dann F: Psoriasis comorbidities. J Dermatolog Treat 2008;19:5-21.
3. Menter A, Gottlieb A, Feldman SR, et al.: Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. Section 1. Overview of psoriasis and guidelines of care for the treatment of psoriasis with biologics. J Am Acad Dermatol 2008;58:826-50.
4. Gottlieb A, Dann F, Menter A: Psoriasis and the metabolic syndrome. J Drugs Dermatol 2008;7:563-72.
5. Rapp SR, et al.: Psoriasis causes as much disability as other medical illnesses. J Am Acad Dermatol 1999;41:401-7.
6. Russo PA, Ilchef R, Cooper AJ: Psychiatric morbidity in psoriasis: a review. Australas J Dermatol 2004;45:155-9.
7. Feldman SR, et al.: The economic impact of psoriasis increases with psoriasis severity. J Am Acad Dermatol 1997;37:564-9.
8. Finlay AY, Ortonne JP: Patient satisfaction with psoriasis therapies: an update and introduction to biologic therapy. J Cutan Med Surg 2004;8:310-20.
9. Stern RS, et al.: Psoriasis is common, carries a substantial burden even when not extensive, and is associated with widespread treatment dissatisfaction. J Investig Dermatol Symp Proc 2004;9:136-9.
10. Richards HL, et al.: Patients with psoriasis and their compliance with medication. J Am Acad Dermatol 1999;41:581-3.
11. Nickoloff BJ, Nestle FO: Recent insights into the immunopathogenesis of psoriasis provide new therapeutic opportunities. J Clin Invest 2004;113:1664-75.
12. Smith CH, et al.: British Association of Dermatologists guidelines for use of biological interventions in psoriasis 2005. Br J Dermatol 2005;153:486-97.
13. Guenther L, et al.: Integrating biologic agents into management of moderate-to-severe psoriasis: a consensus of the canadian expert panel. J Cutan Med Surg 2004; 321-37.
14. Stingl G, et al.: Konsensus statement: Stellenwert von Efalizumab in der Behandlung der psoriasis. Update, Internationale Zeitschrift für ärztliche Fortbildung 2005;21:1-20.
15. National Institute for Health and Clinical Excellence: NICE technology appraisal guidance 103. Etanercept and efalizumab for the treatment of adults with psoriasis. <http://www.nice.org.uk/TA103>. Published July, 2006.
16. National Institute for Health and Clinical Excellence: NICE technology appraisal guidance 134. Infliximab for the treatment of adults with psoriasis. <http://www.nice.org.uk/TA134>. Published January, 2008.
17. National Institute for Health and Clinical Excellence: NICE technology appraisal guidance 146. Adalimumab for the treatment of adults with psoriasis. <http://www.nice.org.uk/TA146>. Published June, 2008.
18. Nast A, et al.: German evidence-based guidelines for the treatment of psoriasis vulgaris (short version). Arch Dermatol Res 2007;299:111-38.
19. The Norwegian Directorate of Health and Social Services: National guidelines for the use of TNF-inhibitors and other biological anti-inflammatory medicines, within rheumatology, gastroenterology and dermatology. http://www.merckserono4psoriasis.net/ULFiles/Downloads/Norwegian_Guidelines_-_Nasjonale_Faglige_Engelsk.pdf. Published June, 2007.
20. Lebwohl M, et al.: From the Medical Board of the National Psoriasis Foundation: Monitoring and vaccinations in patients treated with biologics for psoriasis. J Am Acad Dermatol 2008;58:94-105.
21. Wallis RS, et al.: Granulomatous infectious diseases associated with tumor necrosis factor antagonists. Clin Infect Dis 2004;38:1261-65.
22. Doherty SD, et al: National Psoriasis Foundation consensus statement on screening for latent tuberculosis infection in patients with psoriasis treated with systemic and biologic agents. J Am Acad Dermatol 2008;59:209-17.
23. Lam J, Polifka JE, Dohil MA: Safety of dermatologic drugs used in pregnant patients with psoriasis and other inflammatory skin diseases. J Am Acad Dermatol 2008; 59: 295-315.