

PSORIASİSTE BİYOLOJİK AJAN KULLANIMI

Erol Koç

Bahçeşehir Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Giriş

Genel Bilgiler

Tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- α), psoriasis patogeneğinde merkezi rol oynayan bir pro-enflamatuvar sitokindir. Günümüzde TNF- α 'nın bloke edilmesiyle psoriasis başarıyla tedavi edilebilmektedir^{1,2}. Biyolojik ajanlar; siklosporin, asitretin, metotreksat veya fototerapi/fotokemoterapi gibi sistemik tedavilere cevap vermeyen, bu tedavilerin kontrendike olduğu veya tolere edilemediği orta ve şiddetli plak psoriasis, stabil olmayan psoriasis ve psoriatik artritli yetişkin hastaların tedavisinde kullanılırlar^{3,4}. Ülkemizde anti-TNF ajanlardan monoklonal antikor olarak adalimumab ve infliksimab, reseptör blokleri olarak etanersept ile anti-(interlökin-12/23) monoklonal antikor olarak ustekinumab, psoriasis tedavisinde onaylıdır. Biyolojik ajanların (anti-TNF ajanlar ve ustekinumab) kullanımı için uygunluk ölçütleri, biyolojik tedaviye uygun psoriasis hastalarının tanımlandığı, ülkemizde de genel kabul görmüş olan bir değerlendirme ölçütüdür. Biyolojik ajan tedavisi için uygun psoriasis hastalarının tanımlanması Tablo 1'de gösterilmektedir^{2,3,5}.

Biyolojik Tedavi Öncesinde ve Tedavi Sırasında Değerlendirme

Biyolojik tedavi başlanmadan önce hastalarda olası risk faktörlerini saptamak için ayrıntılı anamnez, fizik muayene, daha önce kullandığı ilaçların değerlendirilmesi ve gerekli laboratuvar tetkiklerinin göz önünde bulundurulması gerekmektedir³. Psoriasis tipi, süresi ve seyri, artrit varlığı, daha önce kullandığı tedaviler, dozları, süreleri, varsa yan etkileri, etkinlikleri ve varsa ilacın kesilme nedenleri

sorgulanmalıdır. Ayrıca eşlik eden diğer hastalıklar, düzenli olarak kullandığı ilaçlar ve hastalığın yaşam kalitesine etkisi sorgulanmalıdır. Hastanın boy-kilo ölçümleri yapılmalı, vücut kitle indeksi hesaplanmalıdır. Anamnezde akut ve kronik enfeksiyonları, tüberküloz (TB), kendisinde ve ailesinde, 1. derecede akrabalarında demiyelinizan hastalık ya da malignite olup olmadığı sorgulanmalıdır. Ayrıca kadın hastalar gebelik açısından sorgulanmalı, anamnez ve gebelik testleriyle gebelik dışlandıktan sonra biyolojik tedavi başlanmalıdır^{6,7}. Biyolojik tedavilerle tedavi sırasında hastalar, ilk üç ay ayda bir, sonra üç ayda bir detaylı fiziki muayene ile kontrol edilmelidir. Tedaviye devam kararı, ortalama 12. haftada değerlendirilmeli, yanıt varsa devam edilmeli, ardından üç ayda bir izlenmelidir.

Laboratuvar Tetkikleri

Tam kan sayımı, tam idrar testi, karaciğer fonksiyon testleri, hepatit belirteçleri, C-reaktif protein, anti-HIV testi, gebelik testi, akciğer filmi, öncelikle interferon gama salınım testi (İGST; quantiferon tbc testi), yapılamıyorsa tüberkülin deri testi, protein purifiye derivate (TDT, PPD) yapılmalıdır^{3,7,8}. Tedavi sırasında da bu tetkikler belli aralıklarla ve gerekli hallerde daha sık aralıklarla tekrarlanabilir³. Ancak klinik duruma, risk ve maruziyete göre daha detaylı testler gerekebilir⁹. Biyolojik tedavi öncesinde ve tedavi süresince yapılması gereken laboratuvar tetkikleri Tablo 2'de özetlenmiştir^{9,10}.

Biyolojik Tedavi Kesin Kontrendikasyonları

Aktif enfeksiyonlar,
Aktif TB,
İmmünoşüpresif tedavi,

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Erol Koç, Bahçeşehir Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
Tel.: +90 532 353 18 25 E-posta: drerolcoc@yahoo.com

Malignite varlığı (tedavi edilmiş melanom dışı deri kanserleri ve 5 yıl önce tedavi almış olan maligniteler hariç),
Demiyelinizan hastalıklar,
Konjestif kalp yetmezliği [New York Kalp Birliği (NYKB) derece 3 ve 4],
İlaça hipersensitivite.

Biyolojik Tedavi Göreceli Kontrendikasyonları

İki yüz seanstan fazla psoralen ultraviyole A (PUVA) tedavisi, 350 seanstan fazla ultraviyole B (UVB), özellikle arkasından siklosporin kullanmış hastalar,
HIV pozitif veya AIDS'li hastalar,
Hepatit B veya C pozitif hastalar,
Konjestif kalp yetmezliği (NYKB derece 1 ve 2),
Rekürren enfeksiyonlar,
Canlı aşılar.

Enfeksiyon

Biyolojik tedavi adayı hastalar tedaviden önce ve tedavi sırasında periyodik olarak ciddi sistemik (akut veya kronik) veya lokal (örneğin; apse) enfeksiyonlar açısından değerlendirilmelidir^{3,11}. Aktif enfeksiyon tespit edildiği durumlarda enfeksiyon tedavi edildikten sonra biyolojik ajanlar uygulanabilir³. Biyolojiklerle tedavide enfeksiyon riskinde salmonella ve listeriya enfeksiyonlarına karşı da dikkatli olunmalıdır².

Tüberküloz

Biyolojik ajan kullanacak hastalarda TB açısından değerlendirme anamnez, fizik muayene, akciğer filmi, PPD testi (TDT testi) ve spesifik interferon-gama (quantiferon tbc testi) (İGST) analizini içermelidir. Akciğer filminde TB sekelinin olması, akciğer TB olan bir hastayla son bir yıl içinde yakın temas içinde bulunulması (aynı oda havasını 24 saat boyunca solumak), TB açısından yüksek riskli sağlık personeli olunması, tedavi öncesi yapılan spesifik interferon-gama (quantiferon tbc testi) testinin pozitif veya ilk TDT değerinin ≥ 5 mm olması durumlarında TB'ye karşı koruyucu tedavi yapılmalıdır. Koruyucu tedavi biyolojik tedaviden bir ay önce başlamalı ve herhangi bir nedenle biyolojik edavi kesilse bile 9 ay boyunca 300 mg/gün izoniazid (İNH) verilmelidir³. İNH'nin kullanmadığı durumlarda 4 ay boyunca rifampisin kullanılabilir. Anti-TNF tedavisi başlanan hastalar asemptomatik olsalar bile TB hastalığı açısından (anamnez, fizik muayene, radyolojik kontrol) 6 ayda bir kontrol edilmelidir. Bununla birlikte semptomatik olan olgular süresine bakılmaksızın ilgili uzman tarafından TB hastalığı açısından incelenmelidir. Anti-TNF tedavisi öncesinde akciğer filminde saptanan sekel lezyonlar nedeni ile koruma tedavisi verilen hastalar aktif TB hastalığı açısından izlenmelidir. Latent tüberküloz enfeksiyonu (LTBE) taramasında TDT veya İGST kullanılabilir. Her iki testinde yanlış negatif ve pozitif sonuçları olabilir. Bu testler aktif TB hastalığında ve LTBE'de pozitif olabilir. Bu nedenle herhangi birinin pozitifliği aktif TB hastalığı

Tablo 1. Biyolojik tedaviler için uygunluk ölçütleri

Orta-şiddetli psoriasis varlığında;
A) Hızlı kötüleşme, görünür alanların tutulması, fonksiyonel yetersizlik (plamoplantar, genital tutulum gibi), ağır eritrodermik veya jeneralize püstüller psoriasis veya eklem tutulumu varlığı,
B) Bu koşulların varlığında; (asitretin metotreksat, siklosporin, fototerapi ile) -Konvansiyonel sistemik tedavilere yanıtız hastalar (monoterapi veya kombinasyon tedavileri ile uygun sistemik ajanlarla kontrol altına alınamayan), -Konvansiyonel sistemik tedavilere kontrendikasyon veya yan etki gelişen hastalar (etkin dozlarda toksisite veya yan etki gelişmesi, kümülatif toksisite, yaş, cins, komorbidite, potansiyel ilaç etkileşimleri gibi bireysel faktörler nedeniyle toksisite riski yüksek hastalar), -Hızlı relaps gösteren hastalar (tedavi devam ederken ya da tedavi bitiminden sonra 3 ay içinde)

Tablo 2. Biyolojik tedavi öncesinde ve tedavi süresince yapılması gereken laboratuvar tetkikleri*

Zaman (ay) → Tetkik ↓	Tedavi başlangıcı	3. ay	6. ay	9. ay	12. ay
Tam kan sayımı	X	X	X	X	X
Tam idrar testi	X	X	X	X	X
Sedimentasyon	X	X	X	X	X
ALT, AST	X	X	X	X	X
Üre, kreatinin, glukoz	X	X	X	X	X
PPD testi	X	-	-	-	-
Akciğer grafisi	X	-	-	-	X
Quantiferon tbc gold testi	X	-	-	-	gerektiğinde
CRP	X	-	-	-	-
Gebelik testi	X	-	-	-	-
Hepatit B ve C testi	X	-	-	-	X
Anti-HIV testi	X	-	-	-	-

CRP: C-reaktif protein, ALT: Alanin aminotransferaz, AST: Aspartat amino transferaz, PPD: Protein purifiye derivate, *Bu tetkikler, hekimin uygun gördüğü durumlarda ve gerekli hallerde daha sık aralıklarla tekrar edilebilir

ve LTBE ayırımında yardımcı olmaz. LTBE taramasında ilk test olarak TDT tercih edildiğinde 5 mm ve üzeri endürasyon pozitif kabul edilir ve koruma tedavisi verilir. Endürasyonu 5 mm'nin altında olan olgularda İGST veya 1-3 hafta sonra TDT tekrarı (booster) yapılır. İGST sonucu pozitif veya ikinci TDT sonucunda endürasyon 5 mm ve üzerinde ise koruma tedavisi başlanır. İkinci test negatif ise koruma tedavisi için klinik karar verilir. LTBE taramasında ilk test olarak İGST tercih edildiğinde sonuç pozitif ise koruma tedavisi verilir. Sonucun belirsiz olduğu durumlarda İGST tekrarı veya TDT yapılması önerilir. Sonucun negatif olduğu durumlarda koruma tedavisi için klinik karar verilir. Anti-TNF tedavi kararı verilen psoriasis hastalarında LTBE taramasında İGST öncelikli tercih edilmelidir. LTBE saptanmayan hastalarda yıllık LTBE taraması uygundur. LTBE saptanan hastalarda tekrar LTBE taraması yapılmaz. LTBE test sonuçları negatif olan hastalarda, uzman hekim hastanın risk durumunu göz önüne alarak koruma tedavisi kararı verebilir. Anti-TNF tedavi sırasında TB hastalığı saptanırsa ulusal TB tanı ve tedavi rehberine uygun olarak tedavi başlanır. Anti-TNF tedavi kesildikten sonra TB riski devam edebilir. Bu nedenle hastaların TB yönünden en az 6 ay daha takip edilmesi uygundur. Biyolojik tedavi alan hastaların her 3 ayda bir ve tedavi kesildikten sonra 6 ay sonrasına kadar TB açısından klinik olarak izlenmesi önerilmektedir^{2,3}. Ayrıca TB'nin sadece primer değil, ekstrapulmoner, atipik ve dissemine formları da dikkate alınmalıdır². Türkiye'de anti-TNF tedavi ve ustekinumab uygulanan hastalar için üç ayda bir "Güvenlik İzlem Formu" doldurulması ve Sağlık Bakanlığı'na iletilmesi zorunludur. TB için yılda bir akciğer grafisi ve gerektiğinde quantiferon tbc testi ile hasta izlenir. Eğer bu tetkiklerde şüpheli durumlar oluşursa tomografi vs. gibi daha detaylı tetkikler yapılmalıdır. Ayrıca rutin kontrollerde sebebi bilinmeyen ateş, gece terlemeleri konusunda hekim uyanık olmalıdır.

Malignite

Psoriasisle geniş ölçekli ve uzun dönem çalışmalar eksik olmasına rağmen, malignite riski dışlanamamaktadır^{3,7,12}. Biyolojik tedaviye başlamadan önce hastalar mutlaka malignite açısından değerlendirilmeli, bu amaçla dikkatli öykü alınmalı ve detaylı fizik muayene yapılmalıdır¹⁰. Öncesinde 200 seans PUVA, 350 seans UVB ile iki yıldan fazla aralıksız siklosporin almış olan hastalarda malignite riski artmış olduğundan daha dikkatli olunmalıdır⁹. Ailesel malignite öyküsü olan hastalarda da yine daha dikkatli olunmalıdır. Tedavi öncesinde 5 yıldan uzun kür sağlanmış solid organ tümörü, melanom dışı deri kanseri olan olgularda biyolojik ajan kullanılabilir. Biyolojik tedavi kullanan psoriasisli hastalar her ziyarette öykü ve detaylı fizik muayene ile özellikle lenfoma ve diğer maligniteler açısından izlenmelidir. Biyolojik ajan ile tedavi sırasında malignite gelişirse tedavi derhal kesilmelidir⁷.

Gebelik

Anti-TNF ajanlar ve ustekinumab için gebelik kategorisi B'dir. Ancak gebelik ve laktasyon döneminde biyolojik ajan kullanımı ile ilgili randomize klinik çalışmalar mevcut olmadığı için bu hastalarda biyolojik ajan kullanımı önerilmemektedir. Gebe kalma potansiyeli olan kadınlarda biyolojik tedavi sırasında ve sonrasında 6 ay boyunca kontrasepsiyon uygulanmalıdır^{2,3,7}. Biyolojik tedavi altında iken gebelik saptanırsa ilgili uzmana yönlendirilerek daha detaylı değerlendirme yapılmalı; biyolojik tedavinin devamı konusunda birlikte karar verilmelidir. Bu durum,

yarar/zarar oranı dikkate alınarak hasta bazında değerlendirilmelidir². Gebelikte anti-TNF kullanan annelerin bebeklerinde aşıya bağlı ciddi enfeksiyonlar görülebileceğinden, bebeklerde Basil Calmet Guerin dahil canlı aşılardan kaçınılmalıdır. 6. aydan sonraya ertelenmelidir. Biyolojik ajanların anne sütüne geçişi konusunda kesin bilgiler olmamakla birlikte yarar/zarar oranı gözetilerek emzirme durumunda ilacın kullanımı sürdürülebilir. Biyolojik ajanların sperm kalitesine etkisi bulunmadığından erkek hastalarda kontrasepsiyon gerekmez.

Aşılama

Aşılama ihtiyacı duyulan psoriasis hastalarında tüm aşılarda biyolojik tedaviye başlamadan en az 15 gün önce yapılmalıdır. Biyolojik tedavi aday hastalarda tedaviden önce pnömokok ve influenza aşılmasının yapılması önerilmektedir. Biyolojik tedaviye başladıktan sonra canlı aşılarda uygulanmamalıdır³.

Konjestif Kalp Yetmezliği

Orta ve şiddetli konjestif kalp yetmezliğinde (NYKB 3-4 derece) anti-TNF ajanlar kontrendikedir. Hafif konjestif kalp yetmezliğinde (NYKB 1-2 derece) dikkatli kullanılmalıdır³. Ekokardiyografi ile izlenmeli, ejeksiyon fraksiyonu %50'nin altında ise verilmemelidir. Yeni semptom gelişimi veya semptomların kötüleşmesi durumunda tedavi kesilmelidir².

Demyelinizan Hastalıklar

Biyolojik tedavi ile demiyelinizan hastalıkların gelişimi arasında bir ilişki olabileceğinden biyolojik ajanlar, multipl skleroz (MS) ve diğer demiyelinizasyon hastalıklarında kullanılmamalıdır. MS'li hastaların birinci derece akrabaları da MS gelişimi için artmış riske sahip oldukları için bunlarda da anti-TNF ajanlar kullanılmamalıdır^{2,3,6,7}.

Hepatit

Biyolojik ajan tedavisi başlamadan önce hepatit B ve C taraması yapılmalıdır⁷. Eşzamanlı hepatit B ve C enfeksiyonu olan hastalarda anti-TNF tedavi verilmemesi gerektiği yönünde bir Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi uyarısı mevcuttur³. Hepatit C virüs enfeksiyonu varlığında düzenli takiple tedavi verilebilirken, Hepatit B virüs enfeksiyonu varlığında kullanım zorunlu ise, karaciğer fonksiyon testleri yanında ek olarak viral yükün de tedaviden önce, tedavi sırasında ve tedaviden üç ay sonrasına kadar izlenmesi gerektiği bildirilmiştir^{13,14}.

HIV

Biyolojik tedavi başlamadan önce HIV yönünden tarama yapılmalıdır³.

Kronik Böbrek Yetmezliği

Yeterli veri olmamakla birlikte güncel literatür bilgileri ışığında zorunlu durumlarda böbrek yetmezliği olan hastalarda biyolojik ajanların dikkatli bir izleme kullanılabileceği değerlendirilmektedir¹⁵.

Cerrahi Müdahale

Majör cerrahi müdahale durumunda biyolojik ajanlar, geçici olarak kesilir, hasta normale döndükten sonra tedaviye tekrar başlanabilir. Yine acil cerrahi müdahalelerde ajan kesilerek cerrahi operasyon yapılır, hasta normale dönünce tedaviye tekrar devam edilir. Majör yanık ve travmalarda biyolojik ajanlar hasta normale dönene kadar kesilmelidir. Minör yanık ve travmalarda ise, tedaviyi kesmeye gerek yoktur. Diş çektirmek veya diş tedavisi için; müdahale majör bir girişim ise, ilaç kesilmeli, minör bir girişim ise ilacın kesilmesine gerek olmadığı

değerlendirilmektedir. Bu durum klinisyenin görüşüne bağlı olarak hasta bazında değerlendirilmelidir.

Çocuklarda ve Yaşlılarda Kullanım

Günümüzde ülkemizde pediatrik psoriasisde onaylı anti-TNF ajan etanersepttir. Adalimumab ise onay aşamasındadır. Diğer anti-TNF ajanların pediatrik yaş grubundaki kullanımları, henüz olgu serileri düzeyindedir, ancak çalışmaları devam etmektedir. O yüzden bu ajanlarla pediatrik yaş grubu psoriasis tedavisi, endikasyon dışı onay ile yapılmalıdır. Biyolojik tedaviler için psoriasisde bir üst yaş sınırı olmamakla birlikte bu ilaçların yaşlı hastalarda kullanımı ile ilgili çalışmalar henüz mevcut değildir.

İlaç Etkileşimi

Anti-TNF ajanlarla birlikte glukokortikoidler, nonsteroid anti-enflamatuvar ilaçlar, analjezikler ve metotreksat kullanıldığında etkileşim

bildirilmemiştir. Ancak ciddi enfeksiyon ve nötropeni riskinden dolayı anti-TNF ajanlarla birlikte anakinra kullanılmamalıdır.

Kaynaklar

1. Mrowietz U, Kragballe K, Reich K et al: Definition of treatment goals for moderate to severe psoriasis: a European consensus. Arch Dermatol Res 2011;303:1-10.
2. Smith CH, Anstey AV, Barker JN, et al: British Association of Dermatologists' guidelines for biologic interventions for psoriasis 2009. Br J Dermatol 2009;161:987-1019.
3. Alper S, Akçol M, Atakan N, ve ark: Türkiye psoriasis tedavi kılavuzu-2012. Turkderm 2012;46:1-36.
4. Nast A, Boehncke WH, Mrowietz U, et al: S3-Guidelines on the treatment of psoriasis vulgaris (English version) Update. J Dtsch Dermatol Ges 2012;10(Suppl 2):1-95.
5. Puig L, Carrascosa JM, Carretero G, et al: Spanish evidence-based guidelines on the treatment of psoriasis with biologic agents, 2013. Part 1: on efficacy and choice of treatment. Actas Dermosifiliogr 2013;104:694-709.
6. 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.
7. Nast A, Gisondi P, Ormerod AD, et al: European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris - Update 2015 - Short version - EDF in cooperation with EADV and IPC. J Eur Acad Dermatol Venereol 2015;29:2277-94.
8. Lebwohl M, Bagel J, Gelfand JM, 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.
9. Pathirana D, Ormerod AD, Saiag P, et al: European S3-guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. J Eur Acad Dermatol Venereol 2010;24:117-8.
10. American Academy of Dermatology Work Group, Menter A, Korman NJ, et al: Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: section 6. Guidelines of care for the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis: case-based presentations and evidence-based conclusions. J Am Acad Dermatol. 2011;65:137-74.
11. Nast A, Kopp I, Augustin M, et al: German evidence-based guidelines for the treatment of Psoriasis vulgaris (short version). Arch Dermatol Res 2007;299:111-38.
12. Patel RV, Clark LN, Lebwohl M, Weinberg JM: Treatments for psoriasis and the risk of malignancy. J Am Acad Dermatol 2009;61:1059.
13. Nathan DM, Angus PW, Gibson PR: Hepatitis B and C virus infections and anti-tumor necrosis factor-alpha therapy: guidelines for clinical approach. J Gastroenterol Hepatol 2006;21:1366-71.
14. Carrol MB, Bond MI: Use of tumor necrosis factor-alpha inhibitors in patients with chronic hepatitis B infection. Semin Arthritis Rheum 2008;38:208-17.
15. Reich K, Burden AD, Eaton JN, Hawkins NS: Efficacy of biologics in the treatment of moderate to severe psoriasis: a network meta-analysis of randomized controlled trials. Br J Dermatol 2012;166:179-88.

BIYOLOJİK AJANLARIN SEÇİMİ

Biyolojik ajanlardan hangisinin seçileceği klinik ihtiyaca, risklerin dikkatli belirlenmesine, yarar/zarar oranına, hekim ve hasta tercihinin göre bireysel olarak belirlenir. Biyolojik ajan tercihinde hastanın tedaviye uyumu, kendi kendine enjeksiyon yapabilme veya infüzyon ile ilacın kullanılabilirliği, daha sık aralıklarla uygulama veya daha seyrek aralıklarla uygulama gerektirmesi ajanların tercihi için belirleyici faktörler olabilmektedir. Başlangıç Psoriasis Alan Şiddet İndeksi skoru, biyolojik ajan seçiminde belirleyici bir kriter değildir. Belirli bir biyolojik ajanın daha şiddetli hastalarda ya da ikincil ajan olarak kullanılacağına dair kanıt dayalı bir veri mevcut değildir. Kronik stabil plak psoriasisde etanersept, infliksimab, adalimumab veya ustekinumab, biyolojik ajan kullanma uygunluk ölçütü prensipleri dahilinde bireysel olarak tercih edilebilir. Hastalığın hızlı kontrol altına alınması gereken durumlarda, stabil olmayan psoriasisde ve generalize püstüler psoriasisde infliksimab, adalimumab veya ustekinumab ilk seçenek olarak önerilir. Aralıklı tedavinin gerekli olduğu durumlarda etanersept, adalimumab veya ustekinumab tercih edilebilir. Çocuk hastalarda etanersept veya adalimumab, obez hastalarda mg/kg/doz hesabı yapılabildiği için infliksimab veya ustekinumab seçilebilir.