

Efalizumab Tedavisinin Kesilmesinin Psoriasisli Hastalarda Ortaya Çıkardığı Sorunlar

The Problems that Occurred after Discontinuation of Efalizumab Therapy in Psoriasis Patients

Esra Adışen, Fulya Tezel, Mehmet Ali Gürer

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Özet

Amaç: Efalizumab orta ve şiddetli plak tip psoriasis tedavisinde kullanılan rekombinan humanize IgG1 monoklonal antikorudur. Progresif multifokal lökoensefalopati olguları nedeniyle ilacın kullanımı askıya alınmıştır. Çalışmamızda efalizumab tedavisine kesilen olgularımızda karşılaşılan sorunlar ve geçiş tedavilerine alınan yanıtlar araştırılmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamızda psoriasis tedavisi amacıyla efalizumab kullanılmakta olan hastalar (n=31) yer aldı. Efalizumab kesildikten sonra hastalar, siklosporin (n=7), metotreksat (n=15), asitretin (n=4), darbant UVB (n=4) ve topikal tedaviler (n=1) şeklindeki geçiş tedavilerini 12 hafta süreyle kullandılar. Bu tedavilerin etkinlikleri psoriasis alan-şiddet indeksi (PAŞİ) ve geriye dönüş ve yineleme gelişimine etkileri değerlendirildi.

Bulgular: Efalizumab tedavisi olgularda 9-161 hafta (ortalama, 31,8±33,3) kullanılmıştı. Efalizumab ilişkili relaps ve rebound olguları üç aylık geçiş tedavisi sonunda olguların sırasıyla 12 (%38,7) ve 7 (%22,6) tanesinde izlendi. Üç aylık tedavi sonunda siklosporin ile olguların %71,4'ünde, darbant UVB ile %75'inde, asitretin ile %50'sinde ve metotreksat ile %6,7'sinde rebound ve relaps gelişmediği görüldü. Bulgularımıza göre efalizumab ilişkili reboundu önlemede en etkili sistemik ajan siklosporindi.

Sonuç: Çalışmamız efalizumab kesilen olguların yarısından fazlasında üç ay içinde psoriasis şiddetlendiğini göstermektedir. Bu sonuçların ışığında, çalışmamız biyolojik ajanların bu dezavantajının psoriasis hastalarında gözönünde bulundurulması gerektiğine ve konvansiyonel terapötiklerin psoriasis tedavisinde ilk basamakta yer alması gerektiğine dikkat çekmektedir. (Türkderm 2010; 44: 19-24)

Anahtar Kelimeler: Efalizumab, psoriasis, yineleme, geri dönüş

Summary

Background and Design: Efalizumab is a recombinant, humanized IgG1 monoclonal antibody used in the treatment of moderate to severe plaque psoriasis. Recently, because of the cases of progressive multifocal leukoencephalopathy, the marketing authorisation for efalizumab is suspended. This study is designed to examine the problems that we have faced in our patients that had to discontinue efalizumab and their responses to transition treatments.

Material and Method: Patients (n=31) treated with efalizumab were evaluated in the study. After efalizumab was discontinued, patients received transitional treatments of cyclosporine (n=7), methotrexate (n=15), acitretin (n=4), narrowband UVB (n=4) and topical therapy (n=1) for 12 weeks. Efficacy of these treatments were assessed by using Psoriasis Area and Severity Index(PASI) scores and their affects on the occurrence of rebound and relapse.

Results: Efalizumab was used for 9-161 weeks (mean, 31.8±33.3). Efalizumab-associated relapse or rebound was observed in 12 (38.7%) and 7 (22.6%) of the patients at the end of 3-month of transition treatments. After 3-months of treatments, 71.4% of cyclosporine, 6.7% of methotrexate, 50% of acitretin and 75% of narrowband UVB users did not experience efalizumab-associated relapse or rebound events. According to our results, cyclosporine was the most effective systemic agent for preventing rebound.

Conclusion: Our study shows that efalizumab discontinuation caused psoriasis worsening in more than half of our patients in three months. In light of our results, our study points out the fact that this disadvantage of biological agents should be considered in psoriasis patients and that conventional therapeutics should be used as the first step in the treatment of psoriasis. (Turkderm 2010; 44: 19-24)

Key Words: Efalizumab, psoriasis, relapse, rebound

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Esra Adışen, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye Tel.: +90 312 202 61 29 E-posta: eozsoy@gazi.edu.tr
Geliş Tarihi/Received: 10.07.2009 **Kabul Tarihi/Accepted:** 01.09.2009

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



Giriş

Psoriasis remisyon ve relapslarla seyreden kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Genel popülasyonda prevalansı %1-3'tür. Psoriasis olgularının %25'i şiddetli hastalık olup, tedavilerinde sistemik ajanlara ihtiyaç duyulmaktadır¹. Hastalığın kronik seyri, yaşam kalitesini olumsuz etkilemesi, şifanın sağlanamaması ve geleneksel tedaviye kullanılan metotreksat, retinoid ve siklosporin gibi sistemik ajanların uzun süreli kullanımlarını kısıtlayan organ toksisitelerinin bulunması nedeniyle psoriasisde yeni tedavi arayışlarına gidilmiş ve selektif immünoterapi yapan biyolojik ajanlar psoriasis tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır¹⁻⁵. Bu ajanlardan biri de efalizumabtır. Efalizumab (Raptiva®) T hücre yüzeyinde bulunan CD11a'ya karşı insan monoklonal IgG1 antikordur. Lenfosit fonksiyonu ile ilişkili antijen-1 (LFA-1) yapısındaki CD11a kısmına bağlanarak T lenfositlerin, antijen sunan hücreler, vasküler endotelial hücreler ve keratinositlerde eksprese edilen interselüler adezyon molekülü-1 (ICAM-1) ile etkileşimini engeller^{3,4}. Bu şekilde efalizumab psoriasis gelişim sürecinde rol oynayan inflamatuvar yolları inhibe ederek etkili olur. İlaç 2003 yılında orta ve şiddetli kronik plak tipi psoriasis tedavisinde Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) onayı almıştır. 2009 yılına kadar 15 klinik çalışmada 3500'den fazla psoriasis hastasında kullanılmıştır¹⁻⁵. İlacın üç yıllık devamlı kullanımında bile güvenilir olduğunu gösteren yayınlar⁶ bulunmakla birlikte efalizumabı devamlı kullanan olgulardan üçünde (yayının yazıldığı dönemde üçü kesin, biri şüpheli olgu) tedavi sırasında ortaya çıkan progresif multifokal lökoensefalopati gelişmesi nedeniyle 19 Şubat 2009'da Avrupa İlaç Ajansı (EMA)⁷, takiben 20 Şubat 2009'da TC Sağlık Bakanlığı⁸ yayınladıkları bildirimlerle efalizumabın (Raptiva®, Merck Serono) ruhsatının askıya alındığını bildirmişlerdir. Bu nedenle efalizumabla tedavi edilen psoriasisli hastalarda ilacın kesilmesi gerekliliği doğmuştur. Çalışmamızda efalizumab tedavisi kesilen olgularımızda izlenen yol, karşılaşılan sorunlar ve diğer tedavi yöntemleri ile alınan yanıtlar değerlendirilmiştir.

Gereç ve Yöntem

Çalışmamızda Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı Psoriasis Polikliniği'nde efalizumabın ruhsatı askıya alındığı dönemde psoriasis tedavisi amacıyla efalizumab kullanılmakta olan 31 hasta yer aldı. Psoriasis polikliniğimizde efalizumab tedavisi, endikasyonları ve takipleri Menter ve ark.larının⁹ önerdiği şekilde yapılmaktadır. Buna göre efalizumab sistemik tedavi veya fototerapi/fotokemoterapi endikasyonu konulan ancak bu tedavilere cevap alınamayan, bu tedavilerin kontrendike olduğu veya bu tedavileri tolere edemeyen orta ve şiddetli plak tipi psoriasisli olan hastalarda kullanılmıştır. Malinite hikayesi olanlar ile guttat, eritrodermik veya püstüler psoriasis gibi psoriasis özel formlarında ve psoriatik artritli hastalarda ise endikasyon konulmamıştır. Efalizumab tüm hastalarda ilk uygulamada 0,7 mg/kg, daha sonra haftada bir kere 1 mg/kg dozunda subkütan olarak uygulanmıştır. Hastalar tedavi süresince aylık olarak kontrol edilmişlerdir.

Çalışmamız ilacın ruhsatının askıya alınması nedeniyle efalizumabın kesildiği dönemde ve prospektif olarak planlandı.

Psoriasis Polikliniği'mizde kayıtlı olan ve efalizumab kullanmakta olan tüm hastalara telefonla ulaşılarak hastaneye başvurularını istendi. Hastalara bilgi verildi ve efalizumab tedavisi sonlandırıldı. Çalışma grubumuzu oluşturan psoriasis hastalarının efalizumab tedavisi başlandığı dönemdeki verileri ise retrospektif olarak Psoriasis Polikliniği kartlarından temin edildi. Bu olguların yaş, cinsiyet, hastalık süresi, psoriasis tipi, psoriasis alan-şiddet indeksi (psoriasis area and severity index=PASI) skorları ve başlangıçta tırnak ve saç tutulumu olup olmadığı kaydedildi.

Efalizumab tedavisi kesildiğinde ise psoriasis tipleri, PASI skorları, saçlı deri, tırnak ve eklem tutulum durumları değerlendirildi. Bütün hastalara "geçiş tedavileri" planlandı. Geçiş tedavileri hastaların mevcut kliniği, eşlik eden sistemik hastalıkları ve geleneksel tedavilere yanıtları dikkate alınarak belirlendi. Bu nedenle de geçiş tedavilerinde randomizasyon yapılamadı. Geçiş tedavileri siklosporin (2,5-5 mg/kg/gün), metotreksat (10-25 mg/hafta), asitretin (25-35 mg/gün), darbant UVB ve topikal tedaviler şeklinde gruplandı. Hastalar tedaviye uyumlarının sağlanması ve kliniklerinin değerlendirilmesi için iki haftada bir görüldü. Geçiş tedavilerinin yanıtları 12 haftalık sürenin sonunda değerlendirildi.

Efalizumab tedavisinden faydalanan olguların belirlenmesi için önerilen süre 12 hafta idi⁹. Efalizumab tedavi yanıtları, başlangıçta hesaplanan PASI değerinden %75 ve daha fazla azalan olgular (PASI75) "efalizumaba yanıt veren olgular"; PASI50'e ulaşamayan hastalar "efalizumaba yanıt vermeyen olgular", PASI50 ile PASI75 arasındaki olgular ise "efalizumaba kısmi yanıt veren olgular" olarak gruplandı.

Efalizumab tedavisi kesildikten sonra psoriasis lezyonlarının şiddetlenmesi durumları için Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Psoriasis Kurumu tarafından çeşitli tanımlamalar yapılmıştır¹⁰. Bu tanımlamalara göre efalizumab tedavisine başlandığı dönemdeki PASI skorları dikkate alındığında efalizumab kesildikten sonraki üçüncü ay değerlendirmelerinde PASI50 yanıtlarına giremeyen olgular "relaps" olarak kabul edilmektedir. Aynı dönemde psoriasis lezyonlarında PASI125'e ulaşan artışları olan veya farklı morfolojilerde (püstüler, eritrodermik) psoriasis tipleri geliştiren hastalar ise "rebound" olarak değerlendirilmektedir. Çalışmamızda geçiş tedavilerinin 12 hafta değerlendirmeleri ile relaps ve rebound gelişimine etkileri araştırıldı.

Bulgular

Tablo 1'de hastalarımızın genel özellikleri gösterilmektedir. Efalizumab kullanmakta olan 14'ü (%45,2) kadın, 17'si (%54,8) erkek, 31 hastanın yaşları 24-77 arasında değişmekte olup, ortalama 49,2±13,4 idi. Olguların hastalık süreleri 6 yıl ile 37 yıl (ortalama, 21,6±16,1 yıl) arasında değişmekteydi.

Efalizumab Yanıtı: Efalizumab tedavisine başlanmadan önce ortalama PASI skorları 4,8-38 arasında olup, ortalama 11,9±7 idi. Efalizumab tedavisinin 12. haftasında ortalama PASI skorları 0-21 arasında olup, ortalaması 6,8±4 idi. On ikinci hafta yanıtlarına göre olguların 14'ü (%45,2) PASI skorları PASI50 ile PASI75 arasında olduğundan "efalizumaba kısmi yanıt veren" grupta yer alan olgulardı. Olguların 17'si (%54,8) ise PASI 75'e ulaşıldığından "efalizumab yanıt veren" olgular olarak gruplandı. Tedavinin kesildiği dönemde efalizumabı 9 hafta-

dır kullanmakta olan iki olgu PASI75 yanıtına ulaştıklarından efalizumabtan faydalanan grupta yer aldılar.

Efalizumab tedavisi olgularda 9-161 hafta (ortalama, 31,8±33,3) kullanılmıştı. Efalizumab tedavisi kesildiğinde olguların PASI skorları 0-14 arasında değişmekte olup, ortalama 3,8±4,4 idi. Efalizumabın kesildiği dönemde olguların %77,4'ü (n=24) PASI75'e ulaşmıştı.

Geçiş Tedavileri: Efalizumab tedavisi kesilen 31 olgudan 15'inde (%48,4) geçiş tedavisi olarak metotreksat (10-25 mg/hafta), 7'sinde (%22,6) siklosporin (2,5-5 mg/kg/gün), dördünde (%13) asitretin (25-35 mg/gün), dördünde (%13) darbant UVB, birinde (%3,2) topikal kortikosteroid önerildi (Tablo 2).

Relaps Oranları: Üç aylık geçiş tedavisi sonunda olguların 12'sinde (%38,7) relaps izlendi. Bu olguların 7'si "efalizumaba kısmi yanıt veren", beşi ise "efalizumaba yanıt veren" olgulardı. Relaps izlenen olgulardan 9'u (%75) metotreksat, ikisi (%16,6) siklosporin ve biri (%8,3) asitretin geçiş tedavilerini kullanan olgulardı. Relaps gelişimi için geçen süre 8-12 hafta arasında değişmekte olup, ortalama 10±1,7 hafta idi (Tablo 2).

Rebound Oranları: Üç aylık geçiş tedavisi döneminde olguların beşinde PASI125'e ulaşması nedeniyle, ikisinde püstüler lezyonların ortaya çıkması nedeniyle toplam 7 (%22,6) olguda rebound izlendi. Bu olguların tamamı "efalizumaba kısmi yanıt veren" grupta yer alan olgulardı. Rebound izlenen olguların beşi (%71,4) metotreksat, biri (%14,3) asitretin ve biri (%14,3) fototerapi geçiş tedavilerini kullanan olgulardı (Tablo 2). Rebound gelişimi için geçen süre 8-12 hafta arasında değişmekte olup, ortalama 9,7±1,6 hafta idi.

Geçiş Tedavilerinde Başarı Oranları: Üç aylık geçiş tedavileri sonrasında olguların PASI skorları 0-18,3 arasında değişmekte olup ortalama 6,2±5,7 idi. Üç aylık tedavi sonunda siklosporin

ile olguların %71,4'ünde, darbant UVB ile %75'inde, asitretin ile %50'sinde ve metotreksat ile %6,7'sinde rebound ve relaps gelişmediği görüldü. Topikal steroid kullanan tek olguda da yine relaps ya da rebound izlenmedi (Tablo 2).

Saçlı Deri, Tırnak ve Eklem Tutulumunun Değerlendirilmesi: Efalizumab tedavisi öncesinde olguların 16'sında (%51,6) tırnak tutulumu, 21'inde (%67,7) saçlı deri psoriasisisi bulunuyordu. Hiçbir olguda eklem hastalığı ya da artralji bulunmuyordu. Tırnak psoriasisisi bulunan olgularda efalizumab 9-48 hafta (ortalama, 24,6±11,6), saçlı deri tutulumu bulunanlarda 9-161 hafta (ortalama, 36,3±39) kullanılmıştı. Efalizumab tedavisinin kesildiği dönemde tırnak tutulumu olan olgu sayısı yine 16 (%51,6) idi. Ancak bu olgulardan ikisi efalizumab tedavisi sırasında tırnak psoriasisisi gelişen iki olgu idi. Bu dönemde saçlı deri psoriasisisi 10 olguda (%32,2) tespit edildi. Psoriatik artrit hiçbir olguda bulunmuyordu ancak iki olguda aralıklı steroid dışı antiinflamatuvar kullanımını gerektiren artralji belirlendi. Bu olgulardan biri tedavinin 14. haftasında diğeri ise 22. haftasında idi.

Üç aylık geçiş tedavisi sonunda olguların 13'ünde tırnak tutulumu (%41,9), 12'sinde (%38,7) saçlı deri tutulumu belirlendi. Olguların hiçbirinde artralji ya da eklem tutulumu belirlenmedi. Üçüncü ay sonunda olguların 12'sinde mevcut tedavinin devamı, 9'unda tümör nekrozis faktör (TNF)- α inhibitörlerine geçiş, dördünde tedavide doz artımı, dördünde tedaviye topikal ajanların eklenmesi, birinde tedaviye darbant UVB eklenmesi, birinde metotreksattan retinoide geçiş önerildi.

Tartışma

Biyolojik ajanlar da dahil olmak üzere tüm psoriasis tedavilerinde en önemli sorun şifanın mümkün olmayışıdır. Hastalığın kronik ve tetikleyicilerle şiddetlenebilen seyri nedeniyle pek çok psoriasis hastasında hastalığın kontrol altında tutulması için tedavilerin uzun süreli kullanılması gerekmektedir. Bilinen organ toksisiteleri nedeniyle belli dönemler kullanılmalara zorunlu olan geleneksel tedavilerin aksine biyolojik ajanlar uzun süreli veya devamlı kullanılma avantajı ile gündeme getirilen sistemik tedavi modaliteleridir^{1-3,6,11}. İlacın ruhsatının askıya alınmasından önce, etkinlik ve güvenilirlik çalışmaları doğrultusunda devamlı kullanımı önerilen biyolojik ajanlardan biri de efalizumab idi^{1,6}.

Efalizumab ile ilk klinik yanıtlar 2-4 hafta sonra ortaya çıkmaktadır. Efalizumab tedavisine alınan yanıtın değerlendirilmesi için önerilen süre 12 haftadır. Bu sürede yanıt alınmaması durumunda ilacın kesilmesi önerilmektedir^{1-3,6,9,11}. On iki haftalık te-

Tablo 1. Olgularımızın bazı genel özellikleri

Özellik	Hasta sayısı (n=31) min-maks ortalama±ss
Yaş	24-77 (49,2±13,4)
Hastalık süresi (yıl)	6-37 (21,6±16,1)
Tedavi süresi (hafta)	9-161 hafta (31,8±33,3)
PASI skoru	
Efalizumab tedavisi öncesi	4,8-38 (11,9±7)
Efalizumab kesilme dönemi	0-14 (3,8±4,4)
Geçiş tedavisi 12. haftası	0-18,3 (6,2±5,7)
n (%*)	
Cinsiyet	
Kadın	14 (%45,2)
Erkek	17 (%54,8)
Geçiş tedavileri	
Metotreksat (10-25 mg/hafta)	15 (%48,4)
Siklosporin (2,5-5 mg/kg/gün)	7 (%22,6)
Asitretin (25-35 mg/gün)	4 (%13)
Darbant UVB	4 (%13)
Topikal tedaviler	1 (%3,2)
n (%**)	
Saçlı deri tutulumu	21 (%67,7)
Tırnak tutulumu	16 (%51,6)
*Kolon yüzdesi	
**Her satırda verilen durumun, olgular içindeki yüzde dağılımını ifade etmektedir.	

Tablo 2. Üç ay kullanılan geçiş tedavilerinin relaps ve rebound gelişimine etkisi

Geçiş tedavisi	Hasta sayısı n (%*)	Relaps n (%*)	Rebound n (%*)	Başarı Oranı (%**)
Metotreksat	15 (%48,4)	9 (%75)	5 (%71,4)	%6,7
Siklosporin	7 (%22,6)	2 (%16,6)	0	%71,4
Asitretin	4 (%13)	1 (%8,3)	1 (%14,3)	%50
Fototerapi	4 (%13)	0	1 (%14,3)	%75
Topikal tedavi	1 (%3,2)	0	0	%100
Toplam	31	12	7	
*Kolon yüzdesi				
**Her satırda verilen ajanın rebound ve relapsı önleme oranı				

davi sonunda hastaların %41'inde PASI75'e ulaşılmaktadır³. Çalışmamızda bu oran %54,8 idi. Çalışmamızda olguların sadece ikisi 12 haftalık süreyi tamamlamadan PASI75 yanıtına ulaştıklarından efalizumabtan faydalanan grupta yer almışlardır. Efalizumabın uzun süreli kullanımı durumunda etkinliğin artmaya devam ettiği ve hastalığın daha stabil hale geldiği bildirilmiştir^{2,3,6,11}. Efalizumab tedavi süresi 27 aya uzatıldığında PASI75'e ulaşan hasta oranı %47'e yükseldiği bildirilmektedir^{3,11}. Bir çalışmada üç yıl süreyle efalizumaba devam edilen hastaların %44-50'sinde PASI75 oranı korunmuştur^{3,11}. Kliniğimizde de efalizumab tedavisi alan tüm olgular 12. hafta değerlendirmelerinde efalizumabtan faydalanmışlar ise idame tedavisi olarak efalizumaba devam edilmiştir. Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak efalizumab tedavisinin 12. hafta değerlendirmelerinde %54,8 olan PASI75'e ulaşan olgu oranının efalizumabın kesildiği dönemde %77,4'e yükseldiği görülmüştür. Efalizumab tedavisi ile ilişkili en önemli sorunlar ilaçtan faydalanmama, ilacı temin edememe, gebelik, tatil, yan etkiler nedeniyle doz atlanması veya ilacın kesilmesi gibi durumlarda ortaya çıkan relaps ve rebounddur. Relaps ve rebound gelişimi psoriasisin doğal seyrinde de bulunmaktadır. Bununla birlikte efalizumab ilişkili relaps ve rebound olaylarında ilacın farmakokinetik etkileri önemli rol oynar. Efalizumabın farmakokinetik etkileri geri dönüşümlüdür. İlacın serum seviyesi azaldıkça efalizumabın CD11a üzerindeki etkisi de azalır. Serbest CD11a bağlanma bölgeleri son uygulamadan 35 ile 56 gün sonra normal oranına dönmeye başlar. Bu yüzden de yarı ömrü kısa olan ve etkileri geri dönüşümlü olan efalizumabın etkisi ancak devamlı kullanıldığında mümkün olur. Tamamen bu nedenlerle efalizumab tedavisi sonlandırılan hastalarda psoriasis lezyonları zaman içinde tekrarlayabilir, relaps ve rebound gelişebilir^{1,3,4,11-16}. Efalizumab tedavisinin 12. haftasında PASI75'e ulaşan, yani efalizumaba yanıt veren olgular için bile relaps oranı oldukça yüksektir, bir meta-analitik değerlendirmede bu oran %86 olarak bulunmuştur¹. Olgularımızda bu oranın %38,7 olması erken dönemde geçiş tedavilerine başlanması ile ilişkili olabilir. Efalizumab tedavisi kesildikten sonra ortalama relaps süresi 9-10 hafta, rebound süresi 4-9 haftadır^{11,12,15}. Çalışmamızda ortalama relaps ve rebound süreleri ise 8-12 hafta arasında değişmekteydi. Olgularımızda bu sürelerin nispeten daha uzun olması hastaların efalizumab kesildikten sonra da tedavisiz izlenmemesi ve geçiş tedavilerini kullanması ile ilişkili olabilir. Ayrıca relaps ve rebound ile ilgili veriler 12 haftalık efalizumab uygulamasını takiben ortaya çıkan relaps ve rebound süreleri olup^{1,11,12,15} olgularımızın bir kısmında olduğu gibi efalizumabı uzun süreli kullanan olgularda relaps ve reboundun ne oranda ve ne zaman gelişeceğine dair yeterince veri bulunmamaktadır. Bir çalışmada 24 haftalık efalizumab uygulamasından sonra ortalama remisyon süresinin 84 gün olarak belirlenmesi de verilerimizi desteklemektedir¹⁶. Psoriasisin siklosporin ile tedavisinde de önemli bir sorun olarak karşımıza çıkan rebound efalizumabın etkinlik çalışmalarının sırasında fark edilmiştir. Rebound, efalizumab Faz III çalışmalarının (n=1316) tamamı değerlendirildiğinde, olguların %14'ünde görülmüştür¹. Daha az sayıda olgu içeren üç çalışmada ise efalizumab sonrası rebound %12,5¹⁵, %17,8¹³ ve %22,6¹⁴ oranında bulunmuştur. Çalışmamızda da efalizumab

ilişkili rebound, olguların %22,6'sında görülmüş ve hastalarımızın geçiş tedavilerini kullanmaları nedeniyle bu oranının gerçekte daha yüksek olabileceği düşünülmüştür. Rebound sıklığının efalizumab tedavisine alınan klinik yanıt ile ters orantılı olduğu kabul edilmektedir^{12,15}. Rebound açısından en riskli hastalar efalizumabla 12. haftalık tedavide PASI75'e ulaşamayan hastalardır^{1,4,11,12,15}. Çalışmamızda da buna uyumlu olacak şekilde rebound izlediğimiz olguların tamamının 12 haftalık efalizumab tedavisi ile PASI50-75 arasında yanıtı ulaşan ve "kısmi yanıt veren olgular" olduğu görülmektedir. Faz III çalışmalarının tamamının değerlendirilmesi sonucunda rebound görülen olguların %72'si "efalizumaba yanıt vermeyen olgular", %18'i "kısmi yanıt veren olgular", %10'u ise "efalizumaba yanıt veren olgular" grubunda yer almışlardır¹. Bu verilere göre efalizumaba yanıt veren olgular, efalizumab ilişkili rebound gelişmesi açısından daha az risklidir. Efalizumab ilişkili rebound en sık PASI skorunda artışla karakterize olan klinik şiddetlenmeye neden olur. Farklı morfolojilerde psoriasis lezyonlarının gelişmesi etkinlik çalışmalarında %5,8 oranında bildirilmiş olup, en sık eritrodermik psoriasis ve generalize püstüler psoriasis şeklinde tanımlanmıştır¹. Çalışmamızda efalizumab kesilen olguların %6,5'inde (n=2) psoriasis morfolojisinin değişmesi şeklinde rebound oluşmuştur. Her iki olguda da başlangıçta plak tip psoriasis bulunmakta iken efalizumab kesildikten sonra püstüler lezyonlar gelişmiştir. Efalizumab tedavisinin kesilmesinden sonra ortaya çıkan relaps ve reboundun önlenmesinde çeşitli stratejiler geliştirilmiştir. Olgu bildirileri ve etkinlik çalışmaları rebound şiddetinin ve geçiş tedavilerine yanıtının olgular da arasında büyük farklılıklar gösterdiğine işaret etmektedir^{1,17-19}. Topikal kortikosteroidlerle rebound gelişimi önlenemediği gibi çoklu sistemik tedavi ajanlara veya biyolojik ajanlarla kombine edilen sistemik ajanlara yanıt vermeyen olgular da bulunmaktadır¹⁷⁻¹⁹. Bu nedenle de efalizumab kesildiği dönemde her hastanın klinik durumu, sistemik bulguları ve daha önceki psoriasis tedavileri dikkate alınarak, her hasta için ayrı tedavi planı oluşturulmalıdır. Çalışmalar efalizumab dozunun kademeli azaltılması gibi doz değişikliklerinin rebound gelişimini önlemediğini göstermektedir¹¹. Rebound gelişiminin önlenmesi için önerilen ilk adım efalizumab tedavisi kesilmeden hemen önce veya kesildikten hemen sonra geçiş tedavisine başlanmasıdır^{3,4,11,12}. Geçiş tedavilerinde birinci basamakta kullanılacak ilaçlar gelecekteki tedavi ajanları olmalıdır. Hızlı etki göstermeleri nedeniyle rebound önlemede önerilen ajanlar siklosporin, metotreksat ve topikal potent steroidlerdir^{1,3,4,11-15}. Sistemik steroidler veya aralıklı depo steroidler de aynı şekilde yararlı olabilen ajanlardır¹¹. Çalışmamızda efalizumab tedavisi kesilen 31 olguda geçiş tedavisi olarak siklosporin (2,5-5 mg/kg/gün, n=7), metotreksat (10-25 mg/hafta, n=15), asitretin (25-35 mg/gün, n=4), darbant UVB (n=4) ve topikal kortikosteroid (n=1) önerildi. Üç aylık geçiş tedavisi sonunda olguların 7'sinde rebound 12'sinde relaps izlenirken, metotreksat %6,7, siklosporin %71,4, asitretin %50 ve darbant UVB olguların %75'inde relaps ve reboundu önlemede başarılı olmuşlardır. Bu sonuçlarımıza göre sistemik ajanlar içinde en etkili olan ajan siklosporindir. Bununla birlikte sonuçlarımız yorumlanırken ajan seçiminde randomizasyon yapılmadığı ve alınan sonuçların hasta seçimiyle ilişkili olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

Menter ve ark.ları¹⁵ çalışmalarında efalizumabla 12 hafta tedavi edilen olgularda, efalizumab kesildikten sonra çeşitli geçiş tedavilerinin 12 haftalık uygulamalarının relaps ve rebound önlemede etkinliklerini araştırmışlardır. Çalışmada rebound olguların %12,5'inde gelişmiştir. Tedavi yanıtları değerlendirildiğinde en iyi geçiş tedavisi ajanı olarak siklosporin belirlenmiştir ve siklosporin (n=8) ile tedavi edilen olguların hiçbirinde rebound izlenmemiştir. Efalizumab sonrası gelişen reboundun metotreksat, siklosporin ve kortikosteroid tedavilerine yanıtlarının değerlendirildiği bir diğer çalışmada ise siklosporin olguların %70'inde psoriasis lezyonlarında %50-100 oranında düzelleme sağlamıştır⁴. Benzer sonuçlar etkinlik çalışmalarında da gözlenmiştir. Siklosporinin reboundu önleme amacıyla kullanımında önerilen dozu 5 mg/kg/gün'dür^{1,4,15}. Çalışmamızda siklosporin dozları hastaların eşlik eden hastalıkları da dikkate alınarak belirlenmiştir. Bu nedenle de iki olgumuzda siklosporin 2,5 mg/kg/gün kullanılmıştır. Her iki olguda siklosporin tedavisine rağmen relaps gelişmesi de bu ilacın başarı oranını belirleyen faktörlerden birinin dozu olduğunu düşündürmektedir.

Hızlı etki göstermesi nedeniyle geçiş tedavilerinde önerilen bir diğer ajan olan metotreksat olgularımızda efalizumab kesilmesi ile ilişkili rebound-relaps olaylarını önlemede en başarısız ajan olmuştur. Metotreksat ile tedavi edilen olguların %60'ında relaps, %33,3'ünde ise rebound gelişmiştir. Rebound gelişen olguların tamamı (n=7) değerlendirildiğinde ise beşinin (%71,4) metotreksat ile tedavi edilen olgular olduğu belirlenmiştir. Özetle metotreksat olguların sadece %6,5'inde relaps/rebound gelişimini önlemiştir, Menter ve ark.larının¹⁵ çalışmasında bu oran %83,3'dür. Bir çalışmada efalizumab sonrası gelişen reboundun tedavisinde metotreksat olguların %45'inde psoriasis lezyonlarında %50-99 oranında düzelleme sağlamıştır⁴. Metotreksatın olgularımızda daha düşük oranda başarı sağlamanın nedeni sebeplerinden bir tanesi kümülatif doza ulaşma riski nedeniyle bazı olgularda ilacın düşük doz kullanıma zorunluluğu olabilir. Bir diğer sebebi ise geçiş tedavilerinin randomizasyon yapılarak verilememesi yüzünden ilacın daha şiddetli ve dirençli olgularda tercih edilmiş olma ihtimali olabilir.

Efalizumab ilişkili relaps ve reboundun önlenmesinde retinoidler ve fototerapi yavaş etki göstermeleri nedeniyle sonraki sıralarda düşünülmesi önerilen ajanlardır¹². Literatürde her iki tedavi modalitesi de az sayıda olguda kullanılmıştır^{4,15}. Çalışmamızda asitretin ve darbant UVB tedavileri dörder olguda verilmiş ve bu olgularda başarı %50 ve %75 oranında sağlanmıştır. Bununla birlikte olgu sayısının azlığı bu ajanların etkinliğinin değerlendirilmesine engel olmaktadır.

İnfliksımab ve adalimumab gibi TNF- α inhibitörleri de hızlı etki gösteren psoriasis tedavileridir. Efalizumabın farmakokinetik olarak kandan bütünüyle temizlenmesi için geçen süre 56 gündür¹⁵. Bu sürede efalizumabla birlikte veya tek başına TNF inhibitörleri gibi başka bir biyolojik ajanın kullanımının güvenirliliği bilinmemektedir. Bu nedenle ve geniş serilerde araştırılmadığı için infliksımab ve adalimumabın efalizumabla birlikte kullanımı ya da efalizumab kesildikten hemen sonra başka bir biyolojik ajanın başlanması önerilmemektedir¹². Ayrıca faz I-III çalışmalarda oportunistik enfeksiyonları tetikle-

mediği, organ toksisitesine neden olmadığı belirlenen efalizumab biyolojik ajan planlanan psoriasisli hastalar içinde kardiyovasküler hastalıkları bulunan, latent tüberküloz reaktivasyonu veya demyelinizan hastalık riski olanlarda önemli bir tedavi seçeneği pozisyonundaydı^{3,6,9,12,15}. Bu nedenle de tedavisinde efalizumab önerilen hastaların bir kısmında TNF inhibitörlerini kullanmak mümkün değildir. Bununla birlikte literatürde efalizumab kesilmesi ile ilişkili relaps ve reboundların önlenmesinde veya tedavisinde TNF inhibitörleri kullanılan ve farklı yanıtlar alınan olgular bulunmaktadır¹⁷.

Çalışmamızda hastalarımızda efalizumab ile tedavi edildikleri dönemde ilaçla ilişki herhangi bir yan etki izlenmedi. Efalizumab tedavisi ortalama 36 haftada saçlı deri tutulum oranının %67,7'den %32,2'ye düşmesini sağlamıştır. Buna karşılık tırnak psoriasisli bulunan olguların oranı efalizumab tedavi öncesi ve tedavi kesildiği dönemde farklılık göstermedi. Tırnak tutulumu olan olgularda efalizumab ortalama 25 hafta kullanılmıştı. Dört hasta ile efalizumabın tırnak psoriasisine etkinliğinin değerlendirildiği bir yayında efalizumabın tırnak tutulumuna etkisinin, tedavinin 19-33 haftalarında ortaya çıktığını gösterilmiştir²⁰. Olgularımızda tırnak tutulumu oranı dikkate alındığında tedavi süresinin yeterli olmadığı düşünülebilir, bununla birlikte çalışmamızda tırnak psoriasisinin şiddeti değerlendirilmediğinden bu hastalarda tırnak psoriasisinin efalizumab tedavisinden ne oranda faydalandığını belirlemek zordur. İki olguda tedavi sırasında ortaya çıkan tırnak tutulumunun hastalığın doğal seyri ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Efalizumabın psoriatik artrit ile ilişkisi ise net değildir. Efalizumabın psoriasisli hastalarda eklem hastalığını etkilemediğini²¹, olumsuz etki göstermediğini^{21,22}, eklem hastalığını tetiklediğini²³ ve mevcut hastalığı şiddetlendirdiğini²⁴ gösteren yayınlar vardır. Efalizumab tedavisi alan hastalarda azalan TNF- α gibi proinflatuvar sitokinlerin diğer proinflatuvar sitokinlerin salgılanmasını tetiklemek yoluyla psoriatik artrit neden olduğu öne sürülmüştür²³. Çalışmamızda biri tedavinin 14. haftasında diğeri 22. haftasında olmak üzere iki olguda artralji kaydedilmiştir.

Sonuç olarak; biyolojik ilaçlar uygun olgularda gerekli ise kullanılmalı, ancak emniyet ve güvenlilik ön planda tutulmalıdır. Efalizumabın uzun süreli kullanımı ile ortaya çıkan ve istenmeyen bir etki nedeniyle ilacın kesilmesinin gerekmesi, faz çalışmalarına yeterince süre ayrılıp ayrılmadığı sorusunu gündeme getirmektedir. Efalizumab tedavisi sırasında ilaç ilişkili yan etkiler izlenmemesine rağmen bu önemli avantaj, ilaç kesildikten sonra ortaya çıkan rebound ve relaps problemi de göz önünde bulundurulduğunda avantaj olmaktan çıkarak ilacın devamlı kullanımı sorununu ortaya koymaktadır. Bu nedenle de bir biyolojik ajanla tedavi planlandığında ilacın devamlı kullanımının getireceği ekonomik yükler de göz önünde bulundurulmalıdır. Tüm biyolojik ajan tedavileri bu tedavilerin uygun olduğu ve "zor veya dirençli" hastalarda kullanılması gereken ilaçlardır, bununla beraber efalizumab tedavisi kesilen hastalarda psoriasisin kontrol altına alınmasının güçlüğüne işaret eden sonuçlarımız, konvansiyonellerin orta ve şiddetli psoriasis tedavisinde hâlâ birinci basamak tedavi olması gerektiğini ve psoriasis tedavisinde etkinliklerinin ve güvenliliklerinin gözardı edilmesi gerektiğini göstermektedir.

Kaynaklar

1. Carey W, Glazer S, Gottlieb AB et al: Relapse, rebound, and psoriasis adverse events: an advisory group report. *J Am Acad Dermatol* 2006;54:171-81.
2. Gottlieb AB, Gordon KB, Lebwohl MG et al: Extended efalizumab therapy sustains efficacy without increasing toxicity in patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis. *J Drugs Dermatol* 2004;3:614-24.
3. Gottlieb AB, Hamilton T, Caro I, Kwon P, Compton PG, Leonardi CL: Long-term continuous efalizumab therapy in patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis: updated results from an ongoing trial. *J Am Acad Dermatol* 2006;54:154-63.
4. Papp KA, Toth D, Rosoph L: Approaches to discontinuing efalizumab: an open-label study of therapies for managing inflammatory recurrence. *BMC Dermatol* 2006;6:9.
5. van de Kerkhof PC: Consistent control of psoriasis by continuous long-term therapy: the promise of biological treatments. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006;20:639-50.
6. Leonardi C, Menter A, Hamilton T, Caro I, Xing B, Gottlieb AB: Efalizumab: results of a 3-year continuous dosing study for the long-term control of psoriasis. *Br J Dermatol* 2008;158:1107-16.
7. http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/raptiva/RaptivaQ&A_1552509en.pdf
8. <http://www.ttb.org.tr/index.php/baglanti/ilar/auyurular-main-menu-65/1485-raptiva>
9. 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.
10. Gordon KB, Feldman SR, Koo JY, Menter A, Rolstad T, Krueger G: Definitions of measures of effect duration for psoriasis treatments. *Arch Dermatol* 2005;141:82-4.
11. Menter A, Leonardi CL, Sterry W, Bos JD, Papp KA: Long-term management of plaque psoriasis with continuous efalizumab therapy. *J Am Acad Dermatol* 2006;54:182-8.
12. Pugashetti R, Koo J: Efalizumab discontinuation: a practical strategy. *J Dermatolog Treat* 2009;20:132-6.
13. Tsai F, Liu Mt, Liao Yh, Licu D: Clinical effectiveness and safety experience with efalizumab in the treatment of patients with moderate-to-severe plaque psoriasis in Taiwan: results of an open-label, single-arm pilot study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008;22:345-52.
14. Puig L, Roée, García-navarro X, Corella F, Alomar A: Efalizumab treatment of psoriasis vulgaris: a cohort study in outpatient clinical practice. *Clin Exp Dermatol* 2009;34:469-75.
15. Menter A, Hamilton TK, Toth DP et al: Efalizumab Study Group: Transitioning patients from efalizumab to alternative psoriasis therapies: findings from an open-label, multicenter, Phase IIIb study. *Int J Dermatol* 2007;46:637-48.
16. Langley RG, Gordon KB: Duration of remission of biologic agents for chronic plaque psoriasis. *J Drugs Dermatol* 2007;6:1205-12.
17. Brunasso AM, Delfino C, Massone C: Efalizumab rebound response to a sequential therapy of infliximab followed by efalizumab. *Dermatology* 2009;218:73-4.
18. Maskatia ZK, Koo J: Rebound of psoriasis after efalizumab discontinuation, despite being on high-dose cyclosporine. *J Drugs Dermatol* 2007;6:941-4.
19. Thielen AM, Barde C, Saurat JH: Infliximab- and methotrexate-resistant rebound of psoriasis after discontinuation of efalizumab (Raptiva). *Br J Dermatol* 2006;155:846-7.
20. Lamerson C, Stevens G, Sax K: Treatment of nail psoriasis with efalizumab: a preliminary study. *Cutis* 2008;82:217-20.
21. Papp KA, Caro I, Leung HM, Garovoy M, Mease PJ: Efalizumab for the treatment of psoriatic arthritis. *J Cutan Med Surg* 2007;11:57-66.
22. Pincelli C, Henninger E, Casset-Semanaz F: The incidence of arthropathy adverse events in efalizumab-treated patients is low and similar to placebo and does not increase with long-term treatment: pooled analysis of data from phase III clinical trials of efalizumab. *Arch Dermatol Res* 2006;298:329-38.
23. Viguier M, Richette P, Aubin F et al: Onset of psoriatic arthritis in patients treated with efalizumab for moderate to severe psoriasis. *Arthritis Rheum* 2008;58:1796-802.
24. Bang B, Gniadecki R: Severe exacerbation of psoriatic arthritis during treatment with efalizumab: a case report. *Acta Derm Venereol* 2006;86:456-7.