

PSORIASİSTE KOMBİNASYON TEDAVİLERİ

Erol Koç

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

Topikal Tedaviler

Topikal kortikosteroidler ve vitamin D analogları; basit ve güvenilir olarak diğer topikal tedavilerle, sistemik tedavilerle ve biyolojik ajanlarla kombine edilebilir.

Metotreksat

Metotreksatın etkisi, ultraviyole B (UVB) veya psoralen ultraviyole A (PUVA) ile artırılabilir. Ancak uzun dönem sonuçlarında fototoksikite artışı kaçınılmazdır. PUVA ile fototoksikite gözlenmiş, ancak UVB ile gözlenmemiştir¹. Tedaviye dirençli psoriasisde oral metotreksata kısa süreli siklosporin eklenebilir. Hepatotoksikite ve nefrotoksikite gibi yan etkiler daha düşük dozlarla daha kolay kontrol edilebilir². Bir biyolojik ajan yetersiz kaldığında tedaviye klasik sistemik bir ajan eklenmesi gerekiyorsa ilk sırada düşünülmesi gereken ajan, metotreksattır. Çünkü biyolojik tedavi kombinasyonuna en uygun ajan, aynı zamanda immünojenisiteyi azalttığı için metotreksattır².

Siklosporin

Siklosporin, topikal kortikosteroidler, antralin ve vitamin D analogları ile kombine edilebilir². Siklosporin güçlü immünsüpresif etkisinden dolayı kombinasyondan çok rotasyonel ve ardışık tedavinin temizleme aşamasında tercih edilir. Fototerapi ile siklosporinin kombinasyonu kontrendikedir. Asitretin ile kombinasyon ardışık tedavinin geçiş fazında kullanılabilir. Metotreksatla kombinasyon ise immünsüpresif etkinin artmasına yol açar. Biyolojik ajanlarla kombinasyonu da pek önerilmemektedir.

Retinoidler

Asitretinin fototerapi ile (hem UVB, hem PUVA) ile birlikte kullanımı, sinerjistik etkiye sahiptir³. Asitretin, etanersept ile kombine edilebilir¹.

Fototerapi

Fototerapi ile topikal tedavi kombinasyonu uygun bir kombinasyondur. UVB tedavisi, topikal katran ve antralinle kombine edilebilir. Şiddetli, kalın plaklarda UVB'nin yalnız başına penetrasyon yetersizliğini azaltmış olur⁴. Dar band UVB (dbUVB) tedavisi, tümör nekroz faktörü anti-(TNF) tedavilerden etanersept ve adalimumab ile kombine kullanılmış ve etkili bulunmuştur^{5,6}.

Biyolojik Ajanlar

Biyolojik ajanlar için monoterapi olarak kullanıldığında izlenmesi önerilen tüm parametreler klasik sistemik tedavilerle kombinasyon tedavisi için de değerlendirilmelidir. Pratik bir rehber olarak, izlem aralığı en sıkı izlem gerektiren ilacın izlem aralığına göre tanımlanmalıdır. Sinerjik toksikite beklendiğinde, izlem aralığı kısaltılabilir ve izlemek üzere bazı parametrelerin eklenmesi gerekebilir. Geleneksel sistemik tedavilerden biri (metotreksat, asitretin) biyolojik ile monoterapinin etkinliğinin artırılması, optimal risk-yarar profilinin sağlanması, immünojenisite riskinin azaltılması ya da uzun süreli hastalık tedavi yönetimi amacıyla biyolojik tedaviye eklenebilir. Geleneksel sistemik tedavi önerilen en düşük doz ile başlanarak eklenmelidir; örneğin 5-10 mg/hafta metotreksat. Siklosporin ile kombinasyon güvenilirlik açısından uygun değildir. Başka

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: drerolkoc@yahoo.com

*Türkderm-Deri Hastalıkları ve Frengi Arşivi Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.
Turkderm-Archives of the Turkish Dermatology and Venerology, published by Galenos Publishing.*

bir biyolojik ilaca geçiş yapılabilir⁷. Etanersept ile metotreksatın, etanersept ile asitretinin kombinasyonları, etkinlik artışı yanında ek bir toksisite yaratmadan kullanılan uygun kombinasyonlardır^{8,9}. İnfliksımab ile metotreksatın kombine kullanımı ile ilgili bir çalışma yoktur. Ancak çalışmalarda 7,5 mg/hafta düşük dozlarda eklenen metotreksatın; infliksımabın nötralizan antikor oluşumunu baskılayarak etkinlik kaybını önlediği ve etkinliğin devamını sağladığı şeklinde görüşler bulunmaktadır. Adalimumab ile metotreksat kombinasyonu da yine immünojenisiteyi azaltarak etkinliği artırır¹⁰. Ustekinumab ile metotreksat kombinasyonunun anektodal olarak etkinliği artırdığı, özellikle psoriatik artritte etkinliği artırdığı bilinmektedir. Anti-TNF ajan ile fototerapi kombinasyonu fototoksistide artış doğuracağından sakıncalıdır¹⁰. Ancak; etanersept ile dbUVB kombinasyonunun ve adalimumab ile dbUVB kombinasyonunun etkinliği artırdığına dair çalışmalar mevcuttur^{5,6}. Bir TNF antagonistine yetersiz cevap varsa diğer bir TNF antagonistine geçilebilir; bu ajana antikor gelişmesini önlemek için metotreksat eklenebilir; ya da ustekinumab tedavisine geçilebilir³. Ustekinumab ile tedavide anti-TNF tedavi ile aynı prosedür uygulanır. Kombine tedavide ustekinumaba topikal tedaviler ya da metotreksat eklenebilir. Psoriasis tedavide kombinasyonlarını içeren kanıta dayalı literatür verilerine dayanan tablo; Tablo 1’de özetlenmiştir¹¹.

Rotasyonel Tedavi

Sistemik tedaviler ve fototerapi, kümülatif toksisiteyi azaltması ve tedavi süresini kısaltması bakımından rotasyonel olarak önerilmektedir. Siklosporin ile metotreksatın rotasyonel tedavisi, yan etkileri azaltması bakımından önerilmektedir. Düşük dozlarda hem hepatotoksitenin hem de nefrotoksitenin önüne geçilmiş olur. Ancak fototerapi sonrasında siklosporin, fotokarsinojeniteyi artırabileceğinden pek önerilmez. Psoriasis tedavisinde standart tedavilerden biyolojilere, bir biyolojikten başka bir biyolojiye ya da biyolojik tedaviden standart tedaviye geçiş her zaman mümkündür. Biyolojik tedaviler arası geçişte uygulanan ajanın bir sonraki dozunun uygulama zamanında yeni biyolojik ajana geçilebilir.

Konvansiyonel Sistemik Tedaviden Biyolojik Tedaviye Geçişlerde Öneriler

Güvenlik nedeniyle tedavi değişikliği yapıldığında, güvenlik parametreleri normal düzeye dönene kadar tedavisiz bir dönem gerekebilir. Etkisizlik

nedeniyle tedavi değiştirilirken, tedavinin doğrudan değiştirilmesi ya da iki tedavinin birlikte uygulandığı bir periyotla geçiş düşünülebilir. Asitretin tedavisinden TNF antagonistlerine veya ustekinumaba geçiş arınma periyodu olmaksızın veya iki tedavinin birlikte uygulandığı bir periyotla geçilebilir. Ancak asitretin kullanmış olduğu için 3 yıl boyunca kontrasepsiyona devam edilmelidir. Siklosporin tedavisinden TNF antagonistlerine veya ustekinumaba geçiş arınma periyodu olmaksızın yapılabilir. Siklosporin tedavisinden TNF antagonistlerine veya ustekinumaba geçişte rebound riskini azaltmak için 2-8 haftalık kısa bir birlikte kullanım düşünülebilir. Bu süre minimumda tutulmalı ve siklosporin dozu mümkün olduğunca hızlı azaltılmalıdır. Metotreksat tedavisinden TNF antagonistlerine veya ustekinumaba geçiş arınma periyodu olmaksızın yapılabilir. Metotreksat, TNF antagonistleri ile veya ustekinumab ile eş zamanlı olarak kullanılabilir⁷.

Biyolojik Tedaviler Arasında Geçişler ile İlgili Öneriler

Etkisizlik sebebi ile biyolojik ajanlar arasında geçiş yapılmasına karar verilen durumlarda, arınma periyodu beklenmeden, planlanan diğer doz süresinde, standart yükleme dozu sonrasında idame dozu takip edilerek geçiş yapılması önerilir. Güvenlik nedeniyle geçiş yapılması gerekiyor ise, güvenlik parametreleri normale dönene veya stabil olana kadar ilaçsız bir dönem gerekebilir. Adalimumabtan etanersept/infliksımab/ustekinumaba geçişte adalimumabın planlanan bir sonraki dozunda uygulama yapılabilir (tipik olarak 2 hafta sonra). Etanerseptten adalimumab/infliksımab/ustekinumaba geçişte etanerseptin planlanan bir sonraki dozunda uygulama yapılabilir (tipik olarak 1 hafta sonra). İnfliksımabdan adalimumab/etanersept/ustekinumaba geçiş-özellikle etkisizlik durumlarında- mümkün olduğunca erken, son infliksımab dozundan 2-4 hafta sonra uygulanabilir. Ustekinumabdan adalimumab/etanersept/infliksımaba geçiş, 8-12 hafta sonrasında yapılmalıdır. Ancak tedavi başarısızlığı durumunda 2-4 hafta gibi bir sürede mümkün olduğunca erken başlanması düşünülebilir⁷.

Biyolojik Tedaviye Ara Vermek veya Sonlandırmak ile İlgili Öneriler

Biyolojik tedaviye ara vermek genellikle önerilmemektedir. Orta ve şiddetli psoriasis hastalarında, hastalığın tekrarlanma riski olmadan veya tekrar başlanan tedavideki etkinlikte azalma riski açısından, biyolojik tedaviye aralık vermek oldukça güçtür. Biyolojik tedavinin

Tablo 1. Psoriasis tedavide kombinasyonları*

	Siklosporin	Metotreksat	Retinoid	Adalimumab	Etanersept	İnfliksımab	Ustekinumab	UVB	PUVA
Siklosporin		+	+	-	-	-	-	-	-
Metotreksat	+		+	+	+	+	+	+	+
Retinoid	+	+		(+)	+	(+)	?	+	+
Adalimumab	-	+	(+)		?	?	-	+	-
Etanersept	-	+	+	?		?	-	+	-
İnfliksımab	-	+	(+)	?	?		-	?	-
Ustekinumab	-	+	?	-	-	-		?	?
UVB	-	+	+	+	+	?	?		+
PUVA	-	+	+	-	-	-	?	+	

+; Faydalı, ?; Kanıt yok, (+)/(-): Olgu raporları ile faydalı/ya da değil, -; Önerilmez, UVB: Ultraviyole B, PUVA: Psoralen ultraviyole A, *Domm S, Mrowietz U: J Dtsch Dermatol Ges 2011'den uyarlanmıştır

sürekli, aralıksız bir tedavi protokolü ile uygulanması önerilmektedir. Ancak, örnek olarak minimum 1 yıl sonrasında, uzun süre korunan iyi bir yaşam kalitesi sonuçları ile temizlenme sağlandığı görüldü ise dikkatli takiple ve hasta ile hemfikir kalınarak biyolojik tedavinin sonlandırılması düşünülebilir. Hasta kararı ile, önceden hastaliksız dönem geçirmiş veya stabil plak psoriasis olan hastalar, belirgin komorbiditesi olmayanlar, eklem tutulumu bulunmayanlar, yaşam kalitesi üzerine düşük etkisi olan hastalık, önceki doz azaltmaları veya tedavi aralıkları süreçlerinde hastalıkta kötüleşme yaşamayanlarda tedavi sonlandırılabilir. Ancak, biyolojik tedaviler sıklıkla orta-şiddetli psoriasis olan hastalarda tercih edildiğinden ve sistemik tedavilere yanıtızsızlık sonrasında kullanıldığından biyolojik ajanları kullanan hastalar yukardaki kriterleri genellikle karşılamazlar. Bununla birlikte, yanıtızsızlık sonrasında tedaviye yeniden başlama aşamasında bu hastalar için tedavi seçenekleri sınırlı sayıdadır⁷. Aralıklı tedavi ile biyolojiklere karşı antikor gelişme riski olabilmektedir. Bu özellikle monoklonal antikor yapısındaki biyolojik ajanların monoterapi kullanımında önem kazanmaktadır. Aralıklı tedavide enjeksiyon ve infüzyon reaksiyonları riskinin arttığı gözlemlenmiştir.

Biyobenzerler

Biyobenzer ilaçların psoriasis tedavisinde de kullanılmaya başlanması bazı çekinceleri ve sorunları da beraberinde getirmiştir. Öncelikle biyobenzer ilaçlar, orijinal ilacın özdesi değildir ve bu ilaçların kullanımı sonucu ortaya çıkacak etkinlik ve yan etkiler henüz tam olarak bilinmemektedir. Bunların farklı etki, yan etki ve güvenlik profilleri olması kaçınılmazdır. Ayrıca biyobenzerlerin adlandırma ve takiplerinin ne şekilde yapılacağı ve bu ilaçların birbiri yerine kullanılması ya da değiştirilmesinin nasıl olacağı henüz kesin olarak belirlenememiştir. Bu tür ilaçların birbirinden farklı adlandırılması gerekmektedir. Dünya Sağlık Örgütü, biyobenzerlerin takip edilebilir olması için özgün kimlikleri olması gerekliliği üzerinde durmaktadır. Özellikle yan etki takibinde biyoteknolojik ilacın uluslararası patensiz ismine "International Non-Proprietary Names" (INN) ek olarak marka adı, üretici firmanın ismi, lot numarası ve üretildiği ülke bilgilerinin de sağlanması istenmektedir. Ayrıca referans ürünle biyobenzer ürünün prospektüslerinde ürüne özgü güvenlik, pozoloji, kontrendikasyonlar, uyarılar ve yan etkilerin de ayrı ayrı belirtilmesi beklenmektedir. Biyobenzer ilacın özgün bir isme sahip olması şu nedenlerle önemlidir: Herşeyden önce biyobenzer ürünler, adında da belirtildiği gibi referans ürünle özdeş değildir. Özdeş olmayan iki ilacın aynı ismi taşıması bu iki ilacın hatalı bir şekilde birbirinin aynı gibi kabul edilmesi ve otomatik olarak değiştirilebilmesi anlamına gelir ki bu durum ciddi sorunlar doğurabilir. Örneğin; birbirinin aynı olmayan iki ilacın etki ve yan etkilerinin takibi ancak bunların farklı isimlerle isimlendirilmeleri sayesinde gerçekleştirilebilir. Diğer türlü birinde ortaya çıkacak yan etki ya da etki azlığı haksız yere diğer ilaca da mal edilmiş olacak ve bu şekilde doğru bir takip gerçekleşmeyecektir. Bunun dışında bu ilaçların farklı INN'ler ile adlandırılması ilacın reçetelenmesi, hastaya uygulanması ve doktorlar ya da bilim adamları tarafından ilaçla ilgili iletişim kurulup bilgi alışverişi yapılmasını da daha kolay bir hale getirecektir. Bir ilacın değiştirilebilir olması, tedavi devam ederken tedavide kullanılan bir ilaçtan hekimin insiyatifi ile eşdeğer olan başka bir ilaca geçilebilmesidir. Bu karar yalnızca hekim tarafından verilebilir. Yerine kullanılabilme ise hekim tarafından özellikle belirtilmediği sürece aynı INN ile

adlandırılan ilaçların hekimin rızasına gerek duyulmadan eczane ya da hastanede birbirinin yerine verilebilmesidir. Değiştirilebilir ve yerine verilme durumları birçok kimyasal ilaç için mümkündür ve sıkça yapılmaktadır. Ancak biyoteknolojik ürünlerde durum farklıdır. Avrupa İlaç Ajansı başta olmak üzere çeşitli Avrupa ülkeleri enstitü ve ajansları biyoteknolojik ilaçların hekimin onayı ile değiştirilebilir olabileceğine, hekimin insiyatifi dışında yerine kullanılmayacağına karar vermiştir. Çünkü referans ilaçla biyobenzer ilacın birbiri yerine kullanılabilmesi için bunların hem yapıca özdeş olması hem de biyolojik olarak kanıtlanmış eşitliklerinin olması gerekmektedir. Aynı moleküler yapıya sahip olan ilaçların birbiri yerine kullanılabilmesi kimyasal ilaçlar için mümkün olabilir. Çünkü bu durumda orijinal ve jenerik ilaçlar etkinliği aynı olan özdeş ilaçlar olarak kabul edilir ki bu ilaçlarda bile aynı kimyasal bileşik olmalarına rağmen bazı hastalar tarafından tolere edilebilememe durumu söz konusudur. Birbirinden bağımsız olarak üretilen biyoteknolojik ilaçlar ise protein sekansı, moleküler yapısının katlanma şekli, glikolizasyon paterni, fonksiyon ve immünojenitesi açısından diğerinden farklıdır. Bu nedenle uygun düzenlenmiş geniş katımlı klinik çalışmalarla desteklenmediği sürece bu ilaçlar birbiri yerine kullanılamaz. Aslında bir biyoteknolojik ürünün hekimin onayı dahilinde bile biyobenzeri ile değiştirilmesi kaçınılması gereken bir durum olmalıdır. Çünkü bir biyolojik üründen diğerine geçmek antikor üretim riskini ciddi şekilde arttırmaktadır. Bu nedenle uygun çalışmalardan geçmiş ve onaylanmış ürünler bile olsa bunların değiştirilerek birbiri yerine kullanılması uygun değildir. Eğer bir değişiklik yapılacaksa bu durum hastanın tedavi sürecindeki bir değişiklik olarak kabul edilmeli ve bu değişim yalnızca kesin tıbbi nedenler varsa yapılabilir. Eğer referans ilaç yerine biyobenzer ilaç kullanımı planlanıyorsa bunun tedavi başlamadan önce belirlenmesi ve o şekilde kullanılması daha uygun olacaktır. Bu şekilde hem etkinlik ve yan etkiler daha güvenli ve doğru olarak takip edilebilecek hem de biyobenzerle ilgili veri birikimi sağlanıp bu iki ürünün birbiri ile karşılaştırılması mümkün olabilecektir. Biyobenzer ilaçların referans ilaçlar gibi güvenli olduğunu kanıtlayan yeterli veri bulunduğu durumlarda bile bu ürünlerin birçoğunun referans ilaca göre çok daha az hastada kullanılmış olduğu bilinmektedir. Ayrıca biyobenzer ilaçların onay alma süreci daha kısadır ve bu ilaçların etkinliği ve yan etkileri kısıtlı sayıda hastada denenmiştir. Bu nedenle özellikle belirli bir klinik tecrübenin henüz oluşmadığı biyobenzer ilaçlarla ilgili olarak bazı doktor ve hastalarda güvensizlik durumu söz konusu olabilmektedir¹². Bu nedenle ilacın değiştirilebilir ya da yerine kullanılabilir olması, bu konuda endişesi olmayan hekimin insiyatifinde olmalıdır. Biyobenzer ilaç üretmek için o ürünün klinik araştırmaları dahil tüm araştırmalarının yapılması gereklidir. Biyobenzer ürünün klinik çalışmasının başka bir hastalık için yapılmış olması, biyobenzer ürünün o hastalığa ait klinik çalışması olduğu anlamını taşımaz¹³. Biyobenzerlerin kullanımı ve takibi ile ilgili esasların sağlık otoritesi tarafından bir an önce belirlenmesi, bu ürünlerin birbirinden ayrımının sağlanması ve bu ilaçların birbirinin yerine kullanım ve değiştirilebilirlik yetkisinin hekime bırakılması hasta sağlığı ve takibi açısından uygun olacaktır^{12,13}.

Kaynaklar

1. 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.

2. 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.
3. Tran B, Feldman SR: Insight into psoriasis management: commercial perspectives for the U.S. psoriasis market. *J Dermatolog Treat* 2011;22:18-26.
4. Staidle JP, Dabade TS, Feldman SR: A pharmacoeconomic analysis of severe psoriasis therapy: a review of treatment choices and cost efficiency. *Expert Opin Pharmacother* 2011;12:2041-54.
5. Gambichler T, Tigges C, Scola N, et al: Etanercept plus narrowband ultraviolet B phototherapy of psoriasis is more effective than etanercept monotherapy at 6 weeks. *Br J Dermatol* 2011;164:1383-6.
6. Bagel J: Adalimumab plus narrowband ultraviolet B light phototherapy for the treatment of moderate to severe psoriasis. *J Drugs Dermatol* 2011;10:366-71.
7. Mrowietz U, de Jong EM, Kragballe K, et al: A consensus report on appropriate treatment optimization and transitioning in the management of moderate-to-severe plaque psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014;28:438-53.
8. Zachariae C, Mork NJ, Reunala T, et al: The combination of etanercept and methotrexate increases the effectiveness of treatment in active psoriasis despite inadequate effect of methotrexate therapy. *Acta Derm Venereol* 2008;88:495-501.
9. Gisondi P, Del Giglio M, Cotena C, Girolomoni G: Combining etanercept and acitretin in the therapy of chronic plaque psoriasis: a 24-week, randomized, controlled, investigator-blinded pilot trial. *Br J Dermatol* 2008;158:1345-9.
10. 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.
11. Domm S, Mrowietz U: Combination therapy in the treatment of psoriasis. *J Dtsch Dermatol Ges* 2011;9:94-8.
12. Yalçın B, Atakan N, Kundakçı N, Artüz F: Biyobenzerler: Biyolojik tedavilerde yeni bir boyut. *Turk J Dermatol* 2014;2:104-7.
13. 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.