

Psoriasisste Biyolojik Ajanlar

Biologic Agents in Psoriasis

Emel Bülbül Başkan

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye

Özet

Psoriasis toplumun %1-3'ünü etkileyen kronik, inflamatuvar bir deri hastalığıdır. Psoriasis patogenezindeki gelişmeler ve biyoteknolojik yenilikler biyolojik ajanlar olarak adlandırılan hedefe yönelik tedavilerin ortaya çıkmasına yol açmıştır. Bu derlemede biyolojik ajanlar hakkında genel bilgiler sunulmuştur ve ülkemizde orta şiddetli plak psoriasisinde ruhsatlandırılmış olan 4 biyolojik ajana ait literatür bilgileri özetlenmektedir. Her bir biyolojik ajana ait etki mekanizması, endikasyonlar ve dozaj, klinik çalışmalarının sonuçları ve güvenlik profilleri tartışılmaktadır. (*Turkderm 2008; 42 Özel Sayı 2: 42-50*)

Summary

Psoriasis is a chronic, inflammatory disease affecting 1-3% of population. Advances in the pathogenesis of psoriasis and biotechnology have led to the development of targeted therapy named biologic agents. In this review, general information on biologic drugs are presented and literature on four biologic agents available in our country for moderate to severe plaque psoriasis has been summarized. Mechanisms of action, indications and dosage, results of clinical studies and safety profiles of each biologic agent are discussed. (*Turkderm 2008; 42 Suppl 2: 42-50*)

Key Words: Psoriasis, biologics, efalizumab, etanercept, infliximab, adalimumab

Giriş

Son yıllarda psoriasis immunopatogenezi ile ilgili bilgilerin çoğalması ile bu hastalığa özgü ve yan etkiler açısından daha güvenli tedavilerin geliştirilmesine yönelik çalışmalar da ivme kazanmıştır. Genetik mühendisliğini kullanan biyoteknolojik yöntemler güvenli ve etkin bir tedavi için gerekli altyapı ve fırsatı doğurmuş; ortaya çıkan rekombinan proteinler biyolojik tedavinin temellerini oluşturmuştur.

Biyolojik ajanlar, hayvan dokusu veya daha sıklıkla rekombinan DNA teknikleri ile üretilen ve farmakolojik etkiye sahip proteinlerdir. Biyolojik moleküller normal insan proteinlerini taklit etmek veya dolaşan proteinler ya da hücre reseptörleriyle etkileşime girmek amacıyla geliştirilir. Bunlardan 1) rekombinan insan sitokinleri veya büyüme faktörleri, 2) monoklonal antikorlar ve 3) füzyon proteinleri psoriasis tedavisinde ara-

tılmaktadır¹. Bu ajanlar rekombinan DNA teknolojisi ile üretildikten sonra proteini kodlayan komplemanter DNA prokaryotik veya ökaryotik hücre dizisine aktarılır ve protein-ilacın salgılanması sağlanır². **Rekombinan insan proteinleri**, normal insan proteinleri veya onların kısımlarının tam replikaları olup hücre reseptörlerle birleşerek etki gösterirler. Etkinlikleri çoğunlukla proteinin normal fizyolojik fonksiyonları ile sınırlıdır^{2,3}. **Monoklonal antikorlar** ise dolaşım veya doku hücre yüzeyinde bulunan proteinlere özgül olarak bağlanan proteinlerdir ve sıklıkla bu proteinlerin etkisini baskılayarak hastalığın seyrini etkiler. Monoklonal antikor tedavisinin hedefi insan proteinleri olduğundan bu moleküller farklı cinslerde en sıklıkla da farelerde üretilir. Bu ajanlara karşı insan bağışıklık sisteminin tepkisini azaltmak için de bu antikorlar "humanize" edilmiştir. Diğer bir deyişle, mürin antikorundaki özgün bölgeler insan immüoglobulinindeki Fc kısmına eklenerek in-

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Emel Bülbül Başkan, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye
Tel.: 0224 295 07 11 E-posta: bbemel@uludag.edu.tr

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

san antikoruna benzer bir protein geliştirilmiş ve yarı ömrü ile aktivitesi arttırılmıştır⁴. Bu gelişmeleri takiben insan proteinlerine karşı tamamen insan antikorları üreten transgenik fareler üretilmiştir⁵. Bu antikorlar hiçbir yabancı protein içermediğinden insan bağışıklık sistemi tarafından onlara karşı tepki gösterilmesi beklenmez. Biyolojik tedavideki üçüncü grup ise **füzyon proteinleridir**. Füzyon proteinleri farklı protein kısımlarının birleşmesi ile oluşan moleküllerdir. Burada ya bir protein ile toksin birleştirilir ya da insan immüoglobülin Fc kısmına insan reseptörleri bağlanır⁶.

Biyolojik ajanların sınıfı jenerik isimlerindeki son eklerinde belirtilmiştir (Tablo 1). Bu isimlendirmelere göre monoklonal antikorlar "-mab" eki ile sonlanır. Bunlar arasında infliximab gibi kimerik yapıda bulunan antikorlar "-iximab" son ekini alır. Bu kimerik antikorun %75'i insan %25'i ise fare kaynaklıdır. Humanize monoklonal antikorlara örnek efalizumabtır ve bu antikorlar "-izumab" son eki ile biter. Bu antikorda %3'den daha az fare kısımları bulunur. İnsan monoklonal antikorlara örnek olarak adalimumab verilebilir ve bu grup "-umab" son eki ile biter. Alefacept ve etanercept gibi reseptör proteinleri ise "-cept" son eki ile tanınır⁶.

Biyolojik ajanlar psoriazis patogeneğinde değişik basamaklara hedeflendirilmiştir. Bazı ajanların ise birden fazla basamakta etkisi olabilir. Günümüzde kullanıma girmiş olan ajanlar iki ana gruba ayrılmaktadır: 1) **T hücrelerini veya antijen sunan hücreleri hedefleyen ajanlar** (efalizumab, alefacept), 2) **Tümör nekrozis faktör-(TNF) α sitokinini hedefleyen ajanlar** (etanercept, infliximab, adalimumab).

Tüm yeni tedavilerde olduğu gibi psoriaziste biyolojik ajanların etkinliği ve özellikle yan etki profili uzun yıllar sürecek deneyimle kazanılacaktır. Bununla beraber günümüz bilgi ve gözlemleri biyolojik tedavilerdeki en büyük avantajın yüksek güvenlik profili olduğunu göstermektedir. Bağlandıkları hücre reseptörüne özgü ajanlar oldukları için klasik sistemik tedavilerde rastlanan çoklu organ yan etkilerine yol açmazlar ve endojen protein veya antikorlar gibi metabolize olduklarından dolayı ilaç etkileşimleri beklenmez. Psoriazisin sistemik tedavisinde en önemli sorun bağışıklık sisteminin baskılanmasıdır. Biyolojik ajanların etkinliği de bağışıklık sisteminde belirli ve özgün fonksiyonları baskılayabilme özelliklerinden kaynaklanır. Günümüze kadar yapılan çalışmalar biyolojik ajanlarla ortaya çıkan immün baskılanma riskinin dermatoloji pratiğinde kullanılan sistemik ajanlarınkinden daha kötü olmadığını ve hatta daha düşük olabileceğini düşündürmektedir¹.

Bu derlemede halen ülkemizde kullanımda olan dört biyolojik ajana ait güncel bilgiler özetlenmiştir.

Tablo 1. Son eklerine göre biyolojik ajanların sınıflandırılması

Son ek	Örnek	İçerik
-mab	Efalizumab, infliximab	Monoklonal antikor
-ximab	Infliximab	Kimerik monoklonal antikor: mürin ve insan kısımları içerir
-zumab	Efalizumab	"Humanize" monoklonal antikor: mürin kısımları<%10
-umab	Adalimumab	İnsan monoklonal antikor
-cept	Alefacept, etanercept	Reseptör-antikor füzyon proteini: insan IgG1 Fc kısmına bağlı reseptör

T Hücrelerini veya Antijen Sunan Hücreleri Hedefleyen Ajanlar

Bu grup içinde ülkemizde efalizumab bulunmaktadır.

Efalizumab

Etki mekanizması: Efalizumab (Raptiva®) humanize IgG1 monoklonal antikoru olup T hücre yüzeyinde bulunan CD11a molekülüne bağlanarak onu bloke eder. T hücre yüzeyindeki CD11a ve CD18 proteinleri lenfosit fonksiyonu ile ilişkili antijen-1 (LFA-1) heterodimerini oluşturmaktadır. Bu yapı lenfositlerin diğer hücrelere tutunmasında önemli role sahiptir. Efalizumab LFA-1 yapısındaki CD11a kısmına bağlanarak bu yapısının; antijen sunan hücreler, vasküler endotelial hücreler ve keratinositlerdeki karşılığı olan ve önemli bir hücre yüzey adezyon molekülü olan ICAM-1 ile etkileşimini engeller⁷. Böylece efalizumab psoriazisin inflamatuvar yolağında üç kritik noktayı durdurur: 1) Patojenik T hafıza hücrelerini tetikleyen ikincil sinyalin engellenmesi, 2) T hücrelerin damar yapılarına tutunması ve geçişinin engellenmesi, 3) Keratinositlerin T hücreler tarafından aktivasyonu ile inflamatuvar sitokin üretiminin durdurulması^{8,9}.

Endikasyon: Efalizumab sistemik ilaç veya fototerapi adayı olan yetişkinlerde orta-şiddetli kronik plak tip psoriazis tedavisinde FDA onayını 2003 yılında almıştır. Demyelinizan hastalık veya latent tüberküloz riski yüksek olan hastalarda diğer biyolojik ajanlar arasında en uygun seçenektir^{10,11}. Güncel bir olgu serisi ile faz IV randomize, plasebo- kontrollü bir çalışma el ve ayak psoriazisi olan hastaların tedavisinde etkinliğini bildirmektedir^{12,13}. Hasta seçiminde psoriatik artrit semptomlarına etkisi olmadığı göz önünde bulundurulmalıdır¹⁴.

Dozaj: Efalizumab için önerilen dozaj ilk hafta için 0.7 mg/kg subkutan (s.c.) enjeksiyon olup takip eden 11 hafta boyunca ise 1 mg/kg s.c. (bir enjeksiyonda maksimum dozaj 200 mg) olarak uygulanır. 12 hafta içinde PASI50 cevabına ulaşılamazsa tedavi kesilmelidir çünkü rebound riski cevapsız hastalarda yüksektir.

Etkinlik çalışmaları: Efalizumab ile klinik yanıt 2-4 hafta sonra ortaya çıkmaktadır. Birçok faz III çalışmaları efalizumab ile 12 haftalık tedavi sonunda hastaların %27-39'unda PASI75'e ulaşıldığını göstermektedir¹⁵⁻²⁷. Tedavi süresi 24 aya uzatıldığında PASI75'e ulaşan hasta oranı %44'e yükselmektedir^{17,22}. Efalizumab kullanan hastalarda uzun süreli tedavi sonrası etkinlik artmaya devam etmektedir ve hastalık daha stabil hale gelir²⁸. Üç yıllık açık etiketli, randomize olmayan bir çalışmada tedaviye cevap verdiği için idame tedavisine alınan ve beraberinde UV fototerapisi veya topikal kortikosteroid kullanımına izin verilen hastaların %44-50'sinde PASI75 oranı korunmuştur^{20,21}.

Laboratuvar izlemi: 1/500-1000 hastada trombositopeniye¹⁰ (<52.0000/ μ L) daha nadiren de pansitopeni ve hemolitik anemiye rastlanılabildiğinden tedavi öncesi kontrol amaçlı tam kan sayımı yapılmalıdır. Takiben ilk 3 ayda aylık ve sonrasında her 3 ayda bir tam kan sayımı kontrol edilir. Tedavi öncesi hasta değerlendirilmede aktif enfeksiyonlar ekarte edilmeli ve karaciğer fonksiyon testleri de kontrol edilmelidir. Bu test 3.ayda tekrarlanır. Opsiyonel olarak akciğer filmi ve/veya PPD testi, doğurgan çağıdaki bayanlarda β -insan koriyonik gonadotropin (β -HCG) testi istenebilir.

Klinik izlem ve yan etkiler: Efalizumaba bağlı görülen yan etkiler tedavi süresi ile artış göstermemektedir²⁹. Sık görülen yan etkiler arasında özellikle ilk doz sonrasında baş ağrısı, titreme, myalji, ateş, alkalın fosfataz düzeyinde artış, bulantı ve

kusma bulunur^{16,19,27}. Bazı araştırmacılar ilk dozdan önce aseta-minofen veya ibuprofen kullanımını önermektedir³¹. Bu semptomlar genellikle tedavinin 3. haftasından sonra geriler³². Efalizumab psoriatik artrit tedavisinde etkili olmadığı gibi tedavi sırasında az oranda hastada psoriatik artrit semptomları ortaya çıkabilir veya alevlenebilir¹⁴. Hafif eklem ağrılarının varlığında tedaviye non-steroidal antiinflamatuvar tedaviler veya daha şiddetli durumlarda metotreksat eklenebilir. Hastaların sadece %0.3'ü artralji nedeniyle tedaviyi bırakmaktadır²⁸. Efalizumab tedavisinin birden kesilmesi ile %14 oranında (cevapsız olan hastaların %72'sinde) rebound rastlanabilmektedir^{23,24,32}. Bu durumda ilacı birden kesmek yerine "geçiş tedavisi" benimsemek ve klasik sistemik ajanlardan biri ile bir süre kombine ettikten sonra efalizumabı kesmek rebound riskini en aza indirgeyebilir⁷. Efalizumab tedavisinin özellikle ilk 6-12 haftalarında ve %3 oranında psoriaziste alevlenmelere rastlanabilir. Bu durum hem cevap veren ve hem de vermeyen hastalarda gelişebilmektedir⁸. Jeneralize inflamatuvar alevlenme gösteren hastalarda tedaviye hızlı etki eden klasik sistemik tedavi ajanlarından biri örneğin siklosporin ya da metotreksat eklenerek hasta 4 hafta boyunca yakından takip edilir. Bu süre içinde klinik yanıt alınmazsa efalizumab tedavisi kesilerek klinik tablonun şiddetine göre tek başına klasik sistemik ajanlarla veya TNF- α inhibitörleri ile tedaviye devam edilebilir. Özellikle tedaviye cevap veren hastalarda efalizumab tedavisinin ilk 4-8 haftasında geçici papüler bir döküntü ortaya çıkabilmektedir. Bu döküntüye sıklıkla boyun, gövde ve fleksural alanlarda rastlanır. Efalizumab tedavisini kesmeden topikal kortikosteroid veya UV fototerapi eklemek döküntünün kontrol altına alınmasını sağlar²⁸. Tedavi kesildikten sonra ortalama relaps süresi 9-10 haftadır³⁰.

Efalizumab tedavisi ile ciddi enfeksiyon ve malinite gelişim riski kontrol grubunkinden farklı bulunmamıştır^{33,34}.

Efalizumab tedavisi bu ajana aşırı duyarlılığı olanlarda kontraendikedir. Tedavi öncesinde ve sırasında canlı, attenüe-canlı ve aselüler aşı uygulamaları da kontraendikedir. Yaşlı, immün baskılanmış, trombositopenik, malinite veya aktif enfeksiyon öyküsü olan ve canlı aşı vurulan hastalarda kullanımı uygun değildir. Efalizumab'ın gebelik kategorisi C'dir ve gebelik durumunda hemen kesilmelidir³⁵.

Tümör Nekrozis Faktör-(TNF) α Sitokini Hedefleyen Ajanlar

TNF- α T lenfositleri, makrofajlar ve keratinositler tarafından üretilen pro-inflamatuvar bir sitokindir ve psoriatik deride yüksek miktarda bulunmuştur. İnterlökin (IL)-1, IL-6 ve IL-8 dahil sitokinlerin üretimini uyarır, transkripsiyon faktörü kapa beta'yı up-regüle eder ve keratinosit çoğalmasını sağlar. Tüm bu sinyaller deri ve eklemler başta olmak üzere birçok organ-da patolojik inflamasyona yol açabilir. TNF- α nötralizasyonu ile psoriazis ve psoriatik artrit patofizyolojisindeki inflamatuvar kaskad bozulmuş olur³⁶. Bununla beraber, bu sitokin doğal immünitede ve Doğal öldürücü/CD8 lenfosit aracılı tümör hücre yıkımında görev aldığından TNF- α inhibitörlerinin güvenlik profilleri enfeksiyon ve malinite riski açısından takip altındadır^{8,36,38}. Bu grup içinde yer alan tüm ajanlar ülkemizde bulunmaktadır. TNF- α inhibitörleri için Amerikan Ulusal Psoriazis kuruluşunun genel önerileri Tablo 2'de özetlenmiştir³¹.

Etanercept

Etki mekanizması: Etanercept TNF- α reseptörünün hücre dışı ligand bağlayıcı domainleri olan p75 subuniti ile ona bağlı insan IgG1 Fc parçasını içeren çözünür füzyon proteindir³⁷. Dimer yapısındaki ilaç vücutta bulunan monomerik yapıdaki reseptörlereTürkderm

2008; 42 Özel Sayı 2: 66-73 doğal TNF- α 'dan 50-1000 kat yüksek afinite gösterir. Etanercept sadece çözünür TNF- α 'a bağlanır, hücre membranına bağlı olana etkisi yoktur. Ayrıca etanercept TNF- β (İnfotoksin- α)'a bağlanır. Yakın zamandaki çalışmalar etanerceptin TNF- α 'ı bloke ederken TH17 yolağını da baskıladığını göstermektedir³⁹.

Endikasyon: Etanercept 2004 yılında kronik orta şiddetli psoriazis endikasyonunda FDA onayını almıştır. Ayrıca romatoid artrit, psoriatik artrit, juvenil romatoid artrit (4 yaş üzerinde) ve ankilozan spondilit tedavisinde de onaylanmıştır^{8,31}. Bir kontraendikasyon olmadıkça psoriatik artrit eşlik ettiği stabil orta-şiddetli psoriazis hastalarında tercih edilmelidir¹⁰.

Dozaj: Etanerceptin psoriazisdeki dozajı diğer endikasyonlarından farklıdır. Onaylanmış tedavi şeması ilk 12 hafta haftada iki kez 50 mg s.c. (100 mg/hft) ve takiben 50 mg/haftadır. İlk 12 haftada PASI50 düzeyine ulaşmayan hastalarda tedavi kesilmelidir³⁵. Tedavi kesildiğinde rebound riski minimaldir ve hastalara gereksinim oldukça tedavi tekrar başlanabilir⁸. Pediatrik olgularda (4-17 yaş) dozaj haftalık 0.8 mg/kg (maksimum 50 mg)'dır³¹.

Etkinlik çalışmaları: Etanercept ile klinik yanıt 4-8 hafta içinde ortaya çıkmaktadır. Etanerceptin etkinliği birçok klinik çalışmada gösterilmiştir⁴⁰⁻⁴⁴. Onikinci haftada 50 mg/hft etanercept tedavisi alan gruptaki hastaların %34'ünde ve 100 mg/hft alan hastaların %49'unda PASI75'e ulaşılmıştır (plasebo grubunda %4)^{44,45}. Klinik cevap tedavi süresi uzadıkça artmaktadır. 24. haftada haftada iki kez 50 mg alan grupta %59 ve haftada iki kez 25 mg alan grupta %44 oranında PASI75'e ulaşılmıştır^{45,46}. 12 hafta sonunda haftada iki kez 50 mg alan hastaların bazıları doza haftada iki kez 25 mg'a inildiğinde klinik yanıtta bir azalma görülebilir. Aralıklı tedavi ile devamlı tedaviyi karşılaştıran bir çalışmada 24. hafta sonunda devamlı tedavi alan hastaların %71'i ve aralıklı tedavi alanların %60'ı tedaviye cevap vermiş ve devamlı tedavinin üstünlüğü gösterilmiştir⁴³. İnfliksimab tedavisine cevap vermeyen hastalarda etanercept tedavisine iyi yanıt alındığına dair 6 olgulu bir seri bildirilmiştir⁴⁷.

Tablo 2. TNF- α inhibitörleri için genel öneriler³¹

- TNF- α inhibitörleri aktif ve ciddi enfeksiyonu olan hastalarda kontraendikedir.
- TNF- α inhibitörleri ile tedavi aday olan her hasta tüberküloz riski açısından PPD testi ile taranmalıdır.
- Tedavi sırasında canlı aşı kullanılmamalıdır, biyolojik açıdan inaktif veya rekombinan aşılara ise önceden değerlendirilmelidir.
- TNF- α inhibitörleri ile demyelinizan hastalıklar (MS gibi) arasında ilişki bulunduğu için kendisinde veya birinci derece yakınında öyküsü olan hastalarda kullanılmamalıdır.
- TNF- α inhibitörleri kullanan hastalarda konjestif kalp yetmezliği gelişimi veya alevlenmesine ait bildiriler bulunduğu için New York Kalp Birliği sınıflamasına göre Sınıf III ve IV'de yer alan hastalarda TNF- α inhibitörleri kullanımından kaçınılmalı, sınıf I ve II'de yer alan hastalarda ekokardiyografi çekilerek ejeksiyon fraksiyon oranı %50'nin altında olanlarda tedavi başlanmamalıdır.
- TNF- α inhibitörleri ile tedavi sırasında hepatit B reaktivasyonu bildirildiğinden hastaların tedavi öncesi hepatit B açısından taranması uygundur.

Ayrıca yakın zamandaki başka bir olgu serisi haftada iki kez 50 mg s.c. dozda etanerceptin jeneralize püstüler psoriasis tedavisinde hızlı ve etkili bir tedavi olduğunu ileri sürmektedir⁴⁸. Plak psoriazisi olan pediatrik olgularda 0.8 mg/kg haftalık dozlarda etanercept tedavisi ile hastaların %57'si PASI75'e ulaşmıştır (plasebo oranı %11)⁴⁹.

Laboratuvar izlemi: FDA tarafından tedavi öncesi herhangi bir laboratuvar testi istenmese de genel kanı tedavi öncesi PPD testi uygulanması ve akciğer filmi çekilmesi yönündedir³¹. Opsiyonel olarak karaciğer fonksiyon testi, hepatit B paneli, tam kan sayımı, β -HCG, üre ve kreatinin düzeyi bakılabilir. Tedavi sırasında her 3 ayda bir tam kan sayımı, AST ve ALT bakılması önerilir⁵⁰.

Klinik izlem ve yan etkiler: TNF baskılayıcıları 10 yıldan uzun süredir inflamatuvar bağırsak hastalıkları ve romatoid artrit endikasyonunda yaklaşık 1.5 milyon hastada uygulanmıştır. Son yıllarda psoriasis ve psoriatik artrit endikasyonunda da kullanılmaktadırlar. TNF baskılayıcılarına ait güvenlik bilgileri çoğunlukla romatoid artrit ve inflamatuvar bağırsak hastalığında kullanımına aittir. Bu endikasyonlarda TNF baskılayıcıları sıklıkla metotreksat ve azatiyopurin gibi başka bir immün baskılayıcı ile birlikte kullanılmaktadır³⁵. Psoriasis endikasyonunda ise etanercept genellikle monoterapi olarak uygulanmıştır. Etanercept tedavisine ait en sık rastlanan yan etkiler enjeksiyon alanı reaksiyonu, öksürük, üst solunum yolu semptomları ve baş ağrısıdır. Klinik çalışmalar sırasında hastaların yaklaşık %14'ünde enjeksiyon yerinde eritem, kaşıntı, ağrı ve ödem gelişmiştir. Bu reaksiyonlar genellikle tedavinin ilk aylarında ortaya çıkar ve hafif seyirlidir. Semptomatik hastalarda tedaviden önceki gün, tedavi günü ve sonraki gün topikal orta-potent steroid kullanımı önerilir. Bu komplikasyon nedeniyle ilaç kesilmesi gerekmez³⁶. Hastaların %6-18'inde tedavi seyrinde klinik etkinliği etkilemeyen ve nötralizan olmayan antikörler gelişmektedir^{44,51}. Tüm immün baskılayıcı ilaçlarda olduğu gibi etanercept tedavisi ile de enfeksiyon gelişme riski vardır. En sık rastlanan enfeksiyonlar üst solunum yolu enfeksiyonları olup romatoid artritli hastaların %20'sinde ve psoriasisli hastaların %12'sinde görülmektedir. Histoplazma capsulatum ve Listeria monocytogenes gibi nadir enfeksiyonlarda bildirilmiştir^{52,53}. Bu enfeksiyonlar füzyon reseptör proteinlerinden ziyade diğer TNF baskılayıcı antikör-

larla daha sık görülmekle beraber oportunistik ve ciddi enfeksiyon varlığında tedavi hemen kesilmelidir. Kronik, ciddi ve tekrarlayıcı enfeksiyonları olan hastalarda ise tedaviye başlanılması tercih edilir⁵⁴.

TNF- α makrofaj aktivasyonu ile granuloma oluşumunda rol oynadığından anti-TNF ilaç tedavisi ile latent tüberküloz reaktivasyonu ya da yeni tüberküloz enfeksiyonu gelişimi riski göz önünde bulundurulmalıdır⁵⁵. Anti-TNF tedavisi ile özellikle ekstra-pulmoner ve dissemine tüberküloz riski genel popülasyona nazaran artmaktadır fakat bu oran etanercept tedavisi ile diğer anti-TNF ajanlardan daha az bildirildiğinden tedavi öncesi PPD testi kararı coğrafik özelliklere göre verilir. Hem Amerikan Ulusal Psoriasis Kuruluşunun hem de ülkemizde RAED uzlaşısı raporunun önerisi anti-TNF tedavi adayları olan herkesin anamnez, fizik muayene, ppd testi ve akciğer grafisi ile tüberküloz açısından taranmasıdır^{56,57}. Uzlaşısı raporunda tüberküloz taraması için sunulan öneriler Tablo 3'de özetlenmiştir.

TNF- α baskılanmasının lenfoma riskini arttırdığı tartışılmamıştır. Psoriasis gibi otoimmün hastalığı olanlarda lenfoproliferatif hastalık gelişim riski normal popülasyondan daha yüksektir³⁶. Ayrıca kronik inflamasyon ve önceden kullanılmış olan immün baskılayıcı tedaviler de ek risk faktörleridir. Klinik çalışmalar etanercept kullanan romatoid artritli hastalarda lenfoma riskinin artış göstermediğini bildirir de literatürde ilacın kesilmesi ile gerileyen lenfoma olguları da bulunmaktadır⁵⁸. Altmış hafta boyunca etanercept kullanılan psoriasis klinik çalışmalarında oportunistik enfeksiyon, tüberküloz veya deri kanseri riskinde artış bulunmamıştır⁵⁹.

TNF- α inhibitörleri ile multipl skleroz dahil hem merkezi hem de periferik demyelinizan hastalıkların arttığı veya geliştiği gösterilmiştir^{60,61}. Dolayısıyla kendisinde veya birinci derece yakınlarında demyelinizan hastalık öyküsü olanlarda TNF- α inhibitörleri kullanılmamalıdır. Ayrıca bu ajanları kullanan hastalar nörolojik belirtiler açısından takip edilmelidir³¹.

Konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda da TNF- α inhibitörlerinin kullanımı tartışmalıdır. Klinik bir çalışmada etanercept kullanımının konjestif kalp hastalığının morbidite ve mortalitesine hiçbir etkisi olmadığı için tedavi sonlandırılmıştır⁶². Öte yandan etanercept kullanımının doza bağımlı şekilde sol ventrikül fonksiyonlarını ve konjestif kalp hastalığını iyileştirdiği-

Tablo 3. TNF- α inhibitörleri kullanımı öncesi tüberküloz taramasına yönelik RAED uzlaşısı raporunun önerileri⁵⁷

- TNF- α inhibitörleri kullanımı aktif tüberküloz varlığında kontraendikedir.
- TNF- α inhibitörleri kullanımına aday olan her hasta anamnez, fizik muayene, akciğer grafisi ve PPD testi ile tüberküloz açısından taranmalıdır.
- Akciğer grafisinde fibrotik/kalsifik lezyonu olan hastalarda aktif tüberküloz açısından balgamda, indüksiyonla alınan balgamda veya mide suyunda en az üç kez basılmalıdır.
- Anamnezde iyi tedavi edilmemiş tüberkülozü olan hastalarda göğüs hastalıkları konsültasyonu istenmelidir.
- PPD testi pozitifliği için sınır 5 mm.dir. Bunun üzerindeki sonuçlarda koruyucu tedavi önerilir.
- PPD testi < 5mm olan hastalarda 1-3 hafta sonra test tekrarlanır, bu tekrarda test sonucu >5mm çıkarsa koruyucu tedavi verilmelidir. Test sonucu <5 mm ise hastaya çoklu deri testi yapılır. Bu teste reaksiyon yoksa hasta anamnez kabul edilir, gerekirse koruyucu tedavi önerilebilir. Çoklu deri testi pozitifse hasta basille hiç karşılaşmamış demektir ve koruyucu tedaviye gerek yoktur.
- Tedavi sırasında hastaları tüberküloz açısından izlemek amacıyla belli aralıklarla PPD testi tekrarlanması söz konusu değildir. Test sonucuna göre koruyucu tedavi başlanan hastalar 6., 12. aylarda ve takiben her yıl aktif tüberküloz gelişimi açısından değerlendirilecektir (Amerikan Ulusal Psoriasis Kuruluşu PPD testinin yılda bir tekrarlanmasını önermektedir).
- Koruyucu tedavinin endike olduğu durumlar: akciğer filminde tüberküloz sekeli, akciğer tüberkülozu olan bir hastayla son 1 yıl içinde yakın temas içinde olmak (bir günden daha uzun süre aynı oda havasını paylaşmak), tüberküloz açısından yüksek riskli sağlık personeli olmak, tedavi öncesi PPD testinin 5 mm ve üzerinde olması.
- Koruyucu tedavi başlanan hastalarda hepatotoksisite açısından AST, ALT ve bilirubin düzeyleri tedavinin 15., 30., ve 60. günlerinde kontrol edilmeli ve enzim düzeylerinin normalin üç katından fazla artış varsa izoniazid tedavisi geçici olarak kesilmelidir. Bu yükselmeler en az 3 defa tekrarlırsa izoniazid kesilerek farklı bir koruyucu tedaviye geçilmelidir.
- Koruyucu tedavi TNF- α inhibitörleri ile tedavi kesilse bile 9 ay süreyle devam ettirilmelidir.

ne dair çalışma da bulunmaktadır⁶³. Genel kanı, bu konuda daha fazla bilgi birikimine sahip olana dek TNF- α inhibitörlerinin şiddetli konjestif kalp yetmezliği olanlarda kullanılmaması veya tedavi sırasında semptom gelişenlerde tedavinin kesilmesi lehinedir^{36,50}. Hipertansiyon benzeri diğer kardiyak hastalıklar etanerecept kullanımına engel değildir⁶³.

Etanerecept tedavisi sırasında gelişen otoantikörlerin klinik anlamlılığı bulunmamaktadır. Etanerecept tedavisi sırasında görülen lupus benzeri sendromlar da tedavi kesildikten sonra gerilemiştir⁶⁴. Klinik semptom ve bulgular gerekmedikçe tedavi öncesi veya tedavi seyrinde otoantikör bakılması gerekli görülmemektedir³⁶.

Diğer TNF- α inhibitörleri gibi etanerecept de gebelikte B kategorisindedir ve ilk trimestir teratojeni olduğuna dair hiçbir gözlem yoktur. Bu grup biyolojik ajanların gebelik sırasında ve laktasyon döneminde kullanımı önerilmez⁶³.

İnfliksımab

Etki mekanizması: İnfliksımab; mürin ve insan DNA sekanslarından elde edilen, değişken bölgesi fare kaynaklı ve sabit bölgesi insan kaynaklı kimerik monoklonal IgG1 antikordur. Etanereceptten farklı olarak hem çözünür hem de transmembran TNF- α moleküllerine bağlanır ve kompleman fiksasyonu ile antikör aracılı sitolize yol açar⁵¹. Aynı zamanda hem trimetik hem de monomerik TNF- α 'a bağlanan infliksımab, daha stabil kompleksler oluşturur.

Endikasyon: İnfliksımab kronik orta-şiddetli plak psoriazis tedavisinde FDA onayını 2006 yılında almıştır. Ayrıca romatoid artrit, ankilozan spondilit, yetişkin ve çocuklarda Crohn Hastalığı, ülseratif kolit ve psoriatik artritte onayı vardır. Hızlı etki başlangıcı ve yüksek cevap oranları gibi özellikleri göz önüne alındığında eritrodermik ve püstüler psoriazis gibi hızlı kontrol gerektiren durumlarda öncelikle tercih edilir. Eşlik eden psoriatik artrit üzerinde de olumlu etkisi vardır^{8,31}.

Dozaj: İnfliksımab 0.,2.,6. haftalarda ve ardından her 8 haftada bir 5 mg/kg dozda 2-3 saat içinde infüzyon şeklinde uygulanır. İnsan anti-kimerik antikoru gelişme riskinin infliksımab ile devamlı tedavi alan hastalarda aralıklı tedavi alan hastalardan daha az rastlanmaktadır⁶⁵⁻⁷⁰.

Etkinlik çalışmaları: İnfliksımab ile klinik etki 1-2 hafta içinde gözlenir⁸. Hastaların yaklaşık %80'ninde 10. haftada (3 doz sonrası) PASI75'e ulaşılır (plaseboda bu oran %3'tür) ve bu yanıt oranı 24. haftada devam eder. Klinik yanıtının hızlı olması ile karakterize infliksımab tedavisinde zaman içerisinde klinik etkide azalma gelişebilir. Tedavinin 50.haftasında PASI75'e ulaşan hastaların oranı %61'e düşer⁷¹. Bazı araştırmacılar antikör gelişimini engellemek için tedaviye düşük doz metotreksat ekleyerek klinik etkinliği korurlar⁶⁵. Uzun süreli ve devamlı tedavi ile 50.haftada daha iyi PASI skorlarına ulaşmaktadır⁶⁵⁻⁷². İnfliksımab tedavisi başladıktan 10 hafta sonra Dermatoloji yaşam kalite indeksinde %91 iyileşme bildirilmiştir⁶⁷. Olgu serilerinde infliksımab tedavisinin von Zumbach tipi jeneralize püstüler psoriaziste monoterapi olarak ve palmoplantar püstüler psoriaziste metotreksatla kombinasyon halinde hızlı ve etkili bir tedavi sağladığını gösterilmektedir^{73,74}. Başka bir olgu serisinde 2.7-4.4 mg/kg dozunda infliksımab ve metotreksat kombinasyonunun eritrodermik psoriaziste oldukça etkili olduğunu ve hastanede kalış süresini kısalttığı bildirilmiştir⁷⁵.

Laboratuvar izlemi: Tedavi başlamadan önce hastalar PPD testi ve akciğer grafisi ile tüberküloz taramasından geçirilmelidir. Diğer opsiyonel izlem parametreleri tam kan sayımı, üre, kreatinin, AST, ALT, doğurgan çağıdaki bayanlarda β -HCG düzey-

leri ve hepatit B taramasıdır. Her infüzyon öncesinde tam kan sayımı ve karaciğer fonksiyon testleri ve yılda bir PPD testi kontrol edilmelidir^{31,35}.

Klinik izlem ve yan etkiler: İnfliksımaba bağlı en sık rastlanan yan etkiler infüzyonla ilişkili reaksiyonlar olup intravenöz infüzyon sırasında veya hemen sonrasında ürtiker, ateş, kan basıncı değişiklikleri ve nadiren anafaksi olarak görülmektedir. Klinik çalışmalarda hastaların %20'sinde infüzyon reaksiyonlarına rastlanmıştır ancak hastaların ancak %2'sinde bu sebeple tedavi kesilir³⁶. Bu reaksiyonları baskılamak için sıklıkla hastalara infüzyon öncesinde antipiretik, antihistaminik ve sistemik steroid tedavisi verilir. İnfüzyonları yavaşlatılan hastalar infüzyon sırasında yakın izleme alınmalıdır. İnfüzyon reaksiyonlarının görülmesi insan antikimerik antikörlerin gelişimi ile ilişkili olduğundan, infüzyon dozlarının düzenli aralıklarla uygulanması ve infliksımab tedavisi ile beraber düşük doz metotreksat veya azatiyopurin gibi immün baskılayıcı klasik bir ajanın birlikte kullanılması infüzyon reaksiyon insidansını da düşürecektir³¹. Tedavi sırasında klinik cevabı azaltan nötralizan antikör gelişme riski yaklaşık %23'tür²⁹.

İnfliksımab tedavisi ile görülebilecek daha ciddi yan etkiler konjestif kalp yetmezliği, tüberküloz reaktivasyonu, invazif fungal enfeksiyonlar, şiddetli hepatik reaksiyonlar ve lupus benzeri sendromdur. Tüberküloz ve benzeri granulomatöz enfeksiyon gelişme riski etanereceptin iki katıdır ve tedavinin seyrinde daha erken dönemde görülmektedir^{8,55}. Romatoid artrit tanısı ile infliksımab tedavisi alan hastalarda histoplazmoz, aspergilloz, kriptokokkoz ve listeryoz gelişimi bildirilmiştir^{38,52-54}. İnfliksımab tedavisi alan hastalarda diğer TNF- α inhibitörlerinden daha fazla sıklıkta hepatotoksiteye rastlanmaktadır. 2004 yılında FDA, ciddi hepatik yetmezliğin infliksımab tedavisini komplike edebileceği uyarısını eklemiştir³¹. Sarılık belirtileri olan ve transaminaz düzeyi normalin 5 katını aşan hastalarda infliksımab tedavisi kesilmelidir¹⁰.

İnfliksımab ile tedavi edilen yetişkin ve çocuk Crohn hastalarında oldukça ağır seyirli ve sıklıkla ölümcül bir T lenfoma tipi olan hepatosplenik T hücreli lenfoma bildirilmiştir⁷⁶. Bu hastaların tümünde infliksımab tedavisi ile beraber azatiyopurin veya 6-merkaptopurin gibi immünbaskılayıcı bir tedavi kullanıldığını da belirtmek gerekir.

İnfliksımaba bağlı ortaya çıkabilecek diğer yan etkiler etanerecepte benzer şekildedir. İnfliksımab da gebelik B kategorisindedir ve tedavi tamamlandıktan ancak 6 ay sonra gebeliğe izin verilebilir³⁵.

Adalimumab

Etki mekanizması: Adalimumab ilk tam insan anti-TNF-a monoklonal antikoru olup bu grup içindeki en yeni biyolojik ajandır. İnfliksımaba benzer şekilde hem çözünür hem de transmembran TNF- α 'yı baskılar. Transmembran TNF- α 'ya bağlandığında kompleman tetikli sitolize aracılık eder^{51,77}.

Endikasyon: Adalimumab yakın zamanda kronik orta-şiddetli psoriazis tedavisinde onayını almıştır. Ayrıca juvenil romatoid artrit (4 yaş üzerinde) ankilozan spondilit, psoriatik artrit, yetişkin romatoid artrit ve Crohn hastalığında da endikasyonu vardır.

Dozaj: Adalimumab s.c. olarak ilk hafta 80 mg ve ilk dozdan bir hafta sonra başlamak üzere 15 günde bir 40 mg'dır^{78,79}.

Etkinlik çalışmaları: Adalimumaba ait faz IV çalışmalarında 1212 hasta ilk 15 hafta boyunca adalimumab veya plasebo almak üzere randomize edilmiştir. 16. haftada adalimumab alan hastaların %71'i ve plasebo alan hastaların sadece %7'si en az PASI75'e ulaşmıştır⁸⁰. Tedavi süresi 52 haftaya uzatıldığına de-

vamlı adalimumab alan hasta grubunda %50 PASI azalması %5 iken plasebo grubunda %28 olarak bulunmuş ve devamlı tedavinin aralıklı tedaviye üstünlüğü vurgulanmıştır⁸¹. 60. haftada PASI75'e ulaşan hastaların oranı ise %68'e inmektedir⁸¹. Yakın zamanda yayımlanan CHAMPION çalışmasında adalimumab klasik bir sistemik ajan olan metotreksatla randomize ve plasebo kontrollü olarak karşılaştırılmıştır⁸². Bu çalışmada 16.haftada PASI75'e ulaşma oranı adalimumab grubunda %80, 7.75-15 mg/hft metotreksat kullanan grupta %36 ve plasebo grubunda %19 bulunmuştur. Papoutski ve ark.'nın⁸³ klasik tedavilere ve diğer biyolojik ajanlara dirençli 30 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada 12 hafta sonunda hastaların %87'si PASI75'e ulaşmış ve 24. haftada %83'ünde PASI75'i korumuştur. Bu çalışmanın randomize veya plasebo kontrollü olmadığını belirtmek gerekir. İnfliksimumab ve etanercept dahil sistemik tedavilere dirençli 9 hasta üzerinde başka bir çalışmada benzer sonuçlar alınmış ve 20 hafta sonunda hastaların %62.5'inde PASI75'e ulaşılmıştır⁸⁴. Diğer TNF- α inhibitörleri arasında daha yeni sayılan adalimumab tedavisinde ilk izlenimler etkileyici olmakla beraber psoriazis tedavisinde etkinliği ve uzun dönemde güvenliği açısından diğer ajanlarla karşılaştırmalı çalışmalara gereksinim vardır.

Laboratuvar izlemi: Tedaviye başlamadan önce diğer TNF- α inhibitörlerinde olduğu gibi PPD testi, akciğer grafisi, tam kan sayımı, karaciğer fonksiyon testleri, hepatit B paneli ve doğurgan çağıdaki bayanlarda β -HCG bakılması önerilmektedir.

dir. Tedavi sırasında da belli aralıklarla tam kan sayımı ve karaciğer fonksiyon testi yapılması ve PPD testinin yılda bir tekrarlanması uygundur.

Klinik izlem ve yan etkiler: Adalimumab tedavisine bağlı olarak hastaların %15'inde ağırlı enjeksiyon alanı reaksiyonları görülebilir fakat bu reaksiyonlar tedavinin ilk 2 ayında kendiliğinden gerilemektedir. Diğer sık görülen yan etkiler başağrısı, nazofarenjit, rinit, bronşit, trigliserit artışı, dispepsi, bulantı, üriner sistem enfeksiyonları ve yorgunluktur⁸³. Romatoid artrit hastalarındaki çalışmaların aksine psoriazis çalışmasında enfeksiyon riskinde artışa rastlanmamıştır⁸⁰. Romatoid artritli hastalarda fungal pnömoni, septik artrit ve pyelonefrit gibi enfeksiyonların riskinde iki kat artış vardır⁷⁷. Öte yandan aynı çalışmada melanom dışı deri kanserleri riskinde de artışa rastlanmıştır. İnfliksimumaba benzer şekilde nötralizan antikor gelişimine rastlanabilir ve bu durumu engellemek için beraberinde metotreksat kullanımı önerilir⁸. Diğer TNF- α inhibitörlerinde rastlanan kan tablosu değişiklikleri ve transaminaz düzeylerinde artışa adalimumab kullanımı ile de rastlanabilir ve yan etki profili benzerlik göstermektedir. Adalimumab tedavisi ile de tüberküloz enfeksiyonu riskinde artışa rastlanmıştır ve olguların çoğu tedavinin ilk 8 ayında latent tüberküloz reaktivasyonu şeklindedir⁷⁷.

Adalimumab da gebelik B kategorisindedir ve son dozdan en az 5 ay sonrasına kadar gebe kalınmamalı veya süt verilmemelidir.

Tablo 4. İngiliz Dermatoloji Birliğinin 2005 yılı rehberine göre biyolojik ajan kullanımına uygunluk kriterleri¹⁰

- 1. Şiddetli hastalık:** PASI \geq 10, DYKI \geq 10, VYA \geq %10 veya "ağırlı hassas alanlar"da tutulumun mevcut olduğu veya işgörmezliğe yol açan tırnak tutulumu. Hastalık en az 6 aydır şiddetli seyretmeli, dirençli olmalı ve hasta sistemik tedavi adayı olmalıdır.
- 2. VE aşağıdaki klinik kategorilerden en az biri olmalıdır:**
 - **Konvansiyonel sistemik tedavilere yanıtızlık:** En az 12 hafta süre ile 2.5- 5 mg/kg gün dozlarında siklosporin, ortalama 15 mg/hft metotreksat, asitretin ve 150 seans PUVA veya 350 seans UVB fototerapi tedavilerinin biri veya kombinasyonu sonucunda PASI veya VYA'da <%50, DYKI'nde <5 puan düzelle olması.
 - **Konvansiyonel sistemik tedavilere kontrendikasyon veya yan etki gelişmesi:**
 - Konvansiyonel sistemik tedavilere intolerans
 - Hastalığı sadece tekrarlayan yatışlarla kontrol edilebilmesi
 - Siklosporin, metotreksat gibi sistemik ilaç kullanımını engelleyen ciddi komorbidite
 - Şiddetli ve hayatı tehdit eden psoriazis
 - Psoriatik artrit, anti-TNF ajanlarla tedavi kriterlerine uyanlar
 - İleri, stabil olmayan ve yaşamı tehdit edici hastalık (eritrodermik veya jeneralize püstüler psoriazis)

[#]Dermatoloji yaşam kalite indeksi; ^vvücut yüzey alanı

Tablo 5. İngiliz Dermatoloji Birliğinin 2005 yılı rehberine göre biyolojik ajan tedavisi için kontraendikasyonları¹⁰

- Gebelik veya emzirme
- Aktif enfeksiyon varlığı
- Latent tüberküloz*
- Malinite veya premalinite durumları: (Tam tedavi edilmiş non-melanoma deri kanseri ve 10 yıldan fazla süre önce tanı konmuş ve tedavi edilmiş maliniteler hariç)
- Demyelinizan hastalık*
- Konjestif kalp yetmezliği*
- **Rölatif kontraendikasyonlar**
 - Özellikle siklosporin tedavisi sonrası 200 seans üzeri PUVA tedavisi
 - HIV pozitifliği
 - B veya C hepatit pozitifliği

*Özellikle TNF- α inhibitörü tedavisinde göz önüne alınmalıdır

Sonuç

Biyolojik ajanlar psoriazis tedavisinde yeni ufuklar açan oldukça etkili fakat doğru kullanılması gereken pahalı tedavilerdir. 2005 yılında İngiliz Dermatoloji Birliği yayımladığı rehberde kimlere biyolojik ajan kullanılabilirliği ve kimlerde kullanılmayacağını belirlemiştir (Tablo 4 ve 5)¹⁰. Diğer Avrupa ülkeleri ve A.B.D kaynaklı benzer rehberlerde geliştirilmiştir^{31,35}. Ülkemizde de psoriaziste biyolojik ajan kullanımına dair bir kılavuz oluşturulmuştur. Şüphesiz ilaçlara ait bilgi ve deneyimlerimiz arttıkça bu kılavuzlar güncellenecektir.

Bu derleme bilgileri ve deneyimlerimiz ışığında çıkan sonuç her bir biyolojik ajanın kendine ait bazı avantajları ve dezavantajları olduğudur (Tablo 6). Dolayısıyla tüm psoriazis hastalarına aynı oranda ve aynı şekilde etki edebilecek tek bir biyolojik ajanın varlığı öne sürülemez. En doğru ajanın seçimi ancak hasta ve ilaca ait birçok faktörün değerlendirilmesi ile gerçekleştirilebilir.

Tablo 6. Biyolojik ajanların uygulama şekilleri ve dozajı⁸⁵

	Efalizumab	Etanercept	İnfliximab	Adalimumab
Uygulama şekli	s.c. enjeksiyon	s.c. enjeksiyon	i.v. infüzyon	s.c. enjeksiyon
Uygulama sıklığı	haftada bir	haftada iki	10 hafta içinde 3 infüzyon	ilk dozdan bir hafta sonra iki haftada bir
Kendi kendine uygulanabilime	evet	evet	hayır	evet
Önerilen dozaj	ilk hafta 0.7 mg/kg sonraki 11 hafta 1 mg/kg/haft	ilk 12 hafta haftada iki kez 50 mg takiben 50 mg/haft	0.,2.,6.haftalarda 5 mg/kg takiben 8 haftada bir	80 mg/hft yüklenme dozundan 1 hafta sonra 12 hafta süreyle iki haftada bir 40 mg
Takip parametreleri	Başlangıçta tam kan sayımı ve KCFI, üç ayda bir tekrar. Başlangıçta PPD, β-HCG opsiyonel olarak	Yok. Başlangıçta PPD, akciğer filmi KCFI, Hepatit paneli, β-HCG yılda bir PPD tekrarı, aralıklı KCFI, tam kan sayımı opsiyonel olarak	Başlangıçta PPD, akciğer filmi, KCFI, Hepatit paneli, β-HCG yılda bir PPD tekrarı, her infüzyon öncesi (8 haftada bir) KCFI, tam kan sayımı	Başlangıçta PPD, akciğer filmi, KCFI, Hepatit paneli, β-HCG yılda bir PPD tekrarı, aralıklı KCFI, tam kan sayımı
12. haftada etkinlik yüzdeleri	%28	%49	%84	%53
Sık görülen yan etkiler	İlk doz reaksiyonu başağrısı, üşüme, titreme ateş, bulantı, myalji	Enjeksiyon alanı reaksiyonu, üst solunum yolu enfeksiyonu, başağrısı, bulantı, öksürük	Üst solunum yolu enfeksiyonu, bulantı, dispepsi, ateş, başağrısı	Üst solunum yolu enfeksiyonu bulantı, enjeksiyon yerinde ağrı, ateş, başağrısı
Ciddi yan etkiler	Trombositopeni, psoriasisste alevlenme, rebound, oportunistik enfeksiyonlar ve malinite	Latent tüberküloz reaksiyonu, demyelizan hastalık, konjestif kalp yetmezliği, pansitopeni, oportunistik enfeksiyonlar, malinite, lupus benzeri sendrom	İnfüzyon reaksiyonu, latent tüberküloz reaksiyonu demyelizan hastalık, konjestif kalp yetmezliği, pansitopeni oportunistik enfeksiyonlar, malinite, lupus benzeri sendrom	Latent tüberküloz reaksiyonu demyelizan hastalık, konjestif kalp yetmezliği, pansitopeni, oportunistik enfeksiyonlar, lupus benzeri sendrom
Gebelik kategorisi	C	B	B	B

Kaynaklar

1. Singri P, West D, Gordon K. Biologic therapy for psoriasis: the new therapeutic frontier. *Arch Dermatol* 2002;138:657-63.
2. McNiece IK. New cytokines and their clinical application. *Cancer Treat Res* 1999;101:389-405.
3. Ryffel B. Safety of human recombinant proteins. *Biomed Environ Sci* 1997;10:65-72.
4. Parren PW. Preparation of genetically engineered monoclonal antibodies for human immunotherapy. *Hum Antibodies Hybridomas* 1992; 3: 137-145.
5. Gottlieb AB, Chamian F, Masud S, Cardinale I, Abello MV, Lowes MA, Chen F, Magliocco M, Krueger JG. TNF inhibition rapidly down-regulates multiple proinflammatory pathways in psoriasis plaques. *J Immunol*. 2005 Aug 15;75:2721-9.
6. Sobell JM. Overview of biologic agents in medicine and dermatology. *Semin Cutan Med* 2005;24:2-9.
7. Koo J, Khera P. Update on the mechanisms and efficacy of biological therapies for psoriasis. *J Dermatol Sci* 2005;38:75-87.
8. Tzu J, Kerdel F. From conventional to cutting edge: the new era of biologics in treatment of psoriasis. *Dermatol Ther* 2008;21:131-41.
9. Shear NH, Langley RG, Ho V. Efalizumab, a reversible T cell modulator for psoriasis. *J Cutan Med Surg* 2006;9:4-9.
10. Smith CH, Anstey A, Barker JN, et al. British Association of dermatologists guidelines for use of biologic interventions in psoriasis: 2005. *Br J Dermatol* 2005; 153:486-97.
11. Boehncke WH, Prinz J, Gottlieb AB. Biologic therapies for psoriasis. A systematic review. *J Rheumatol* 2006;33:1447-51.
12. Fretzin S, Crawley J, Jones L, Young M, Sobell J. Successful treatment of hand and foot psoriasis with efalizumab therapy. *J Drugs Dermatol* 2006;5:838-46.
13. Leonardi C, Fretzin S, Hamilton T, Chen Y, Coro I, Menter A. A phase IV study to evaluate the safety and efficacy of efalizumab for treatment of hand and foot psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2007; 56: AB48.
14. Papp KA, Coro I, Leung HM, Ganovoy M, Mease PJ. Efalizumab for the treatment of psoriatic arthritis. *J Cutan Med Surg* 2007; 11:57-66.
15. Ortonne JP, Shear N, Shumack S, Henninger E. Impact of efalizumab on patient-reported outcomes in high-need psoriasis patients: results of the international, randomized, placebo-controlled phase III clinical experience acquired with Raptiva (CLEAR) trial [NCT00256139]. *BMC Dermatol* 2005;5:13.
16. Dubertret L, Sterry W, Bos JD, Chimenti S, Shumack S, Larsen CG, et al. Clinical experience acquired with the efalizumab (Raptiva) (CLEAR) trial in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: results from a phase III international randomized, placebo-controlled trial. *Br J Dermatol* 2006;155:170-81.
17. Lebwohl M, Tyring SK, Hamilton TK, Toth D, Glazer S, Tawfik NH, et al. A novel targeted T-cell modulator, efalizumab, for plaque psoriasis. *N Engl J Med* 2003;349:2004-13.
18. Leonardi CL, Papp KA, Gordon KB, Menter A, Feldman SR, Caro I, et al. Extended efalizumab therapy improves chronic plaque psoriasis: results from a randomized phase III trial. *J Am Acad Dermatol* 2005;52:425-33.
19. Gordon KB, Papp KA, Hamilton TK, Walicke PA, Dummer W, Li N, et al. Efalizumab for patients with moderate to severe plaque psoriasis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;290:3073-80.
20. Gottlieb AB, Gordon KB, Lebwohl MG, Caro I, Walicke PA, Li N, 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.
21. 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.
22. Menter A, Gordon K, Carey W, Hamilton T, Glazer S, Caro I, et al. Efficacy and safety observed during 24 weeks of efalizumab therapy in patients with moderate to severe plaque psoriasis. *Arch Dermatol* 2005;141:31-8.
23. 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.
24. Papp KA, Bressinck R, Fretzin S, Goffe B, Kempers S, Gordon KB, et al. Safety of efalizumab in adults with chronic moderate to severe plaque psoriasis: a phase IIIb, randomized, controlled trial. *Int J Dermatol* 2006;45:605-14.
25. Papp KA, Camisa C, Stone SP, Caro I, Wang X, Compton P, et al. Safety of efalizumab in patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis: review of clinical data, part II. *J Cutan Med Surg* 2005;9:313-23.
26. Papp KA, Miller B, Gordon KB, Caro I, Kwon P, Compton PG, et al. Efalizumab retreatment in patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2006;54:164-70.
27. Pariser DM, Gordon KB, Papp KA, Leonardi CL, Kwon P, Compton PG, et al. Clinical efficacy of efalizumab in patients with chronic plaque psoriasis: results from three randomized placebo-controlled phase III trials, part I. *J Cutan Med Surg* 2005;9:303-12.
28. Hamilton TK. Clinical considerations of efalizumab therapy in patients with psoriasis. *Semin Cutan Med* 2005;24: 19-27.
29. 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.
30. Leonardi CL. Efalizumab in the treatment of psoriasis. *Dermatol Ther* 2004;17:393-400.
31. Menter A, Gottlieb A, Feldman SR, Van Voorhees AS, Leonardi CL, Gordon KB 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.
32. Carey W, Glazer S, Gottlieb AB, Lebwohl M, Leonardi C, Menter A, et al. Relapse, rebound, and psoriasis adverse events: an advisory group report. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54:171-81.
33. Langley RG, Carey WP, Rafal ES et al. Incidence of infection during efalizumab therapy for psoriasis: analysis of the clinical trial experience. *Clin Ther* 2005;27:1317-28.
34. Leonardi CL, Toth D, Cather JC, et al. A review of malignancies observed during efalizumab (Raptiva) clinical trials for plaque psoriasis. *Dermatology* 2006;213:204-14.
35. 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.
36. Zeichner JA, Lebwohl M. Potential complications associated with the use of biologic agents for psoriasis. *Dermatol Clin* 2007;207-213.
37. Goffe B, Cather JC. Etanercept: an overview. *J Am Acad Dermatol* 2003;49:105-11.
38. Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting MJ, Buchan I, Matteson EL, Montori V. Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies. Systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. *JAMA* 2006; 295: 2275-2285.
39. Brounell I, Sexy and 17:TH17 effector T cells and psoriasis. *J Drugs Dermatol* 2007; 6:853-56.
40. Tyring S, Gottlieb A, Papp K, Gordon K, Leonardi C, Wang A, et al. Etanercept and clinical outcomes, fatigue, and depression in psoriasis: double-blind placebo-controlled randomized phase III trial. *Lancet* 2006;367:29-35.
41. Gottlieb AB, Matheson RT, Lowe N, Krueger GG, Kang S, Goffe BS, et al. A randomized trial of etanercept as monotherapy for psoriasis. *Arch Dermatol* 2003;139:1627-32.
42. Gottlieb AB, Leonardi CL, Goffe BS, Ortonne JP, van der Kerkhof PC, Zitnik R, et al. Etanercept monotherapy in patients with psoriasis: a summary of safety, based on an integrated multistudy database. *J Am Acad Dermatol* 2006;54:92-100.
43. Krueger GG, Langley RG, Finlay AY, Griffiths CE, Woolley JM, Lalla D, et al. Patient-reported outcomes of psoriasis improvement with etanercept therapy: results of a randomized phase III trial. *Br J Dermatol* 2005;153:1192-9.
44. Moore A, Gordon KB, Kang S, Gottlieb A, Freundlich B, Xia HA, et al. A randomized, open-label trial of continuous versus interrupted etanercept therapy in the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2007;56:598-603.
45. Leonardi CL, Powers JL, Matheson RT, Goffe BS, Zitnik R, Wang A, et al. Etanercept as monotherapy in patients with psoriasis. *N Engl J Med* 2003;349:2014-22.

46. Papp KA, Tying S, Lahfa M, Prinz J, Griffiths CE, Nakanishi AM, et al. A global phase III randomized controlled trial of etanercept in psoriasis: safety, efficacy, and effect of dose reduction. *Br J Dermatol* 2005;152:1304-12.
47. Pitarch G, Sanchez-Carazo JL, Mahiques L, Oliver V. Efficacy of etanercept in psoriatic patients previously treated with infliximab. *Dermatology* 2008;216:312-6.
48. Esposito M, Mazotta A, Casciello C, Chimenti S. Etanercept at different dosages in the treatment of generalized pustular psoriasis: a case series. *Dermatology* 2008;216:355-60.
49. Paller AS, Siegfried EC, Langley RG, Gottlieb AB, Pariser D, Landells I, et al. Etanercept treatment for children and adolescents with plaque psoriasis. *N Engl J Med* 2008;358:241-51.
50. Papp KA. Monitoring biologics for the treatment of psoriasis. *Clin Dermatol* 2008;26:515-21.
51. Graves JE, Nunley K, Heffernan MP. Off-label uses of biologics in dermatology: rituximab, omalizumab, infliximab, and alefacept (part 2 of 2). *J Am Acad Dermatol* 2007;56:55-79.
52. Slifman NR, Gershon SK, Lee JH, et al. *Listeria monocytogenes* infection as a complication of treatment with tumour necrosis factor alpha neutralizing agents. *Arthritis Rheum* 2003;48:319-24.
53. Lee JH, Slifman NR, Gershon SK et al. Life-threatening histoplasmosis complicating immunotherapy with tumour necrosis factor alpha antagonists infliximab and etanercept. *Arthritis Rheum* 2002;46:2565-70.
54. Bresnihan B, Cunnane G. Infection complications associated with the use of biologic agents. *Rheum Dis Clin North Am* 2003;29:185-202.
55. Furst DE, Wallis R, Broder M, Beenhouwer DO. Tumor Necrosis Factor Antagonists: Different Kinetics and/or Mechanisms of Action May Explain Differences in the Risk for Developing Granulomatous Infection. *Semin Arthritis Rheum*. 2006;36:159-67.
56. Doherty SD, Van Vorhees A, Lebwohl M, Korman NJ, Young MS, Hsu S. 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.
57. Kese G, Direskeneli H, Akkoç N, İnanç M, Özkara Ş, Öngen G ve ark. II. RAED Uzlaşma toplantısı Raporu, 7 Mayıs 2005; İzmir.
58. Brown SL, Greene MH, Gershon SK, Edwards ET, Braun MM, et al. Tumor necrosis factor antagonist therapy and lymphoma development: twenty-six cases reported to the Food and Drug Administration. *Arthritis Rheum* 2002;46:3151-8.
59. Papp KA. The long term efficacy and safety of new biological therapies for psoriasis. *Arch Dermatol Res* 2006;298:7-15.
60. Hochberg MC, Lebwohl MG, Plevy SE, Hobbs KF, Yocum DE. The benefit/risk profile of TNF-blocking agents: findings of a consensus panel. *Semin Arthritis Rheum* 2005;34:819-36.
61. Robinson WH, Genovese MC, Moreland LW. Demyelinating and neurologic events reported in association with tumor necrosis factor alpha antagonism: by what mechanisms could tumor necrosis factor alpha antagonists improve rheumatoid arthritis but exacerbate multiple sclerosis? *Arthritis Rheum* 2001;44:1977-83.
62. Mann DL, McMurray JJ, Packer M, Swedberg K, Borer JS, Colucci WS, et al. Targeted anticytokine therapy in patients with chronic heart failure: results of the randomized etanercept worldwide evaluation (RENEWAL). *Circulation* 2004;109:1594-602.
63. Strober BE. The treatment of psoriasis with etanercept. *Semin Cutan Med Surg* 2005;24:28-36.
64. Fautrel B, Foltz V, Frances C, Bourgeois P, Rozenberg S. Regression of subacute cutaneous lupus erythematosus in a patient with rheumatoid arthritis treated with a biologic tumor necrosis factor alpha-blocking agent [letter]. *Arthritis Rheum* 2002;46:1408-9.
65. Menter A, Feldman SR, Weinstein GD, Papp K, Evans R, Guzzo C, et al. A randomized comparison of continuous vs intermittent infliximab maintenance regimens over 1 year in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2007;56:1-15.
66. Chaudhari U, Romano P, Mulcahy LD, Dooley LT, Baker DG, Gottlieb AB. Efficacy and safety of infliximab monotherapy for plaque-type psoriasis: a randomized trial. *Lancet* 2001;357:1842-7.
67. Feldman SR, Gordon KB, Bala M, Evans R, Li S, Dooley LT, et al. Infliximab treatment results in significant improvement in the quality of life of patients with severe psoriasis: a double-blind placebo-controlled trial. *Br J Dermatol* 2005;152:954-60.
68. Gottlieb AB, Chaudhari U, Mulcahy LD, Li S, Dooley LT, Baker DG. Infliximab monotherapy provides rapid and sustained benefit for plaque-type psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2003;48:829-35.
69. Gottlieb AB, Evans R, Li S, Dooley LT, Guzzo CA, Baker D, et al. Infliximab induction therapy for patients with severe plaque type psoriasis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Acad Dermatol* 2004;51:534-42.
70. Antoni CE, Kavanaugh A, Kirkham B, Tutuncu Z, Burmester GR, Schneider U, et al. Sustained benefits of infliximab therapy for dermatologic and articular manifestations of psoriatic arthritis: results from the infliximab multinational psoriatic arthritis controlled trial (IMPACT). *Arthritis Rheum* 2005;52:1227-36.
71. Reich K, Nestle FO, Papp K et al. Infliximab induction and maintenance therapy for moderate to severe psoriasis: a phase III, multicenter, double-blind trial. *Lancet* 2005; 366:1367-74.
72. Reich K, Griffiths C, Barker J, Chimenti S, Dauden E, Gianetti A et al. Recommendations for the long-term treatment of psoriasis with infliximab: a dermatology expert group consensus. *Dermatology* 2008;217:268-75.
73. Barland C, Kerdel FA. Addition of low-dose methotrexate to infliximab in the treatment of patient with severe, recalcitrant pustular psoriasis. *Arch Dermatol* 2003; 139:949-50.
74. Trent JT, Kerdel F. Successful Treatment of Von Zumbusch Pustular Psoriasis with Infliximab. *J Cutan Med Surg* 2004; 224-8
75. Heikkilä H, Ranki A, Cajanus S, Karvonen S. Infliximab Combined With Methotrexate as Long-term Treatment for Erythrodermic Psoriasis. *Arch Dermatol* 2005;160:7-10.
76. Rosh JR, Gross T, Mamula P, Griffiths A, Hyams J. Hepatosplenic T-cell lymphoma in adolescents and young adults with Crohn's disease: a cautionary tale? *Inflamm Bowel Dis* 2007;13:1024-30.
77. Traczewski P, Rudnicka L. Adalimumab in dermatology. *Br J Clin Pharmacol* 2008;618-25.
78. Patel T, Gordon KB. Adalimumab: efficacy and safety in psoriasis and rheumatoid arthritis. *Dermatol Ther* 2004;17:427-31.
79. Gordon K. Efficacy and safety of adalimumab treatment in patients with moderate to severe psoriasis: a double-blind, randomized clinical trial. *Psoriasis Forum* 2007;13:4-11.
80. Menter A, Tying SK, Gordon K, Kimball AB, Leonardi CL, Langley RG, et al. Adalimumab therapy for moderate to severe psoriasis: a randomized, controlled phase III trial. *J Am Acad Dermatol* 2007;58:106-15.
81. Gordon KB, Langley RG, Leonardi C, Toth D, Menter MA, Kang S, et al. Clinical response to adalimumab treatment in patients with moderate to severe psoriasis: double-blind, randomized controlled trial and open-label extension study. *J Am Acad Dermatol* 2006;55:598-606.
82. Saurat JH, Stingl G, Dubertret L, Papp K, Langley RG, Ortonne JP, Unnebrink K, Maul M. Efficacy and safety results from the randomized comparative study of adalimumab vs. methotrexate vs. placebo in patients with psoriasis (CHAMPION). *Br J Dermatol* 2008;158:558-66.
83. Papoutsaki M, Costanzo A, Chimenti MS, Talamonti M, Zangrilli A, Giunta A, Bianchi L, Chimenti S. Adalimumab for severe psoriasis and psoriatic arthritis: an open-label study in 30 patients previously treated with other biologics. *J Am Acad Dermatol* 2007;57:269-75.
84. Pitarch G, Sanchez-Carazo JL, Mahiques L, Perez-Ferriols MA, Fortea JM. Treatment of psoriasis with adalimumab. *Clin Exp Dermatol* 2007;32:18-22.
85. Nelson A, Pearce DJ, Fleisher AB, Balkrishnan R, Feldman SR. New treatments for psoriasis: which biologic is best? *J Dermatol Treat* 2006;17:96-107.