

Psoriasis Tedavisinde Yeni Biyolojik Ajanlar

Ayten Ferahbaşı

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı

Özet

Psoriasis patogenezi içindeki spesifik basamakları hedefleyen birçok yeni biyolojik tedaviler geliştirilmiştir. Bunlar; T hücreleri, T hücre aktivasyonu, T hücre migrasyonu ve sitokinlerin hücre üretilmesi ve sekresyonunu direkt etkiler. Bizler psoriasisli hastalarımızın tedavisinde biyolojik ajanların kullanımına karar verirken bunların potansiyel yarar ve risklerini iyi bilmeliyiz. Burada psoriasis tedavisinde kullanılmaya başlanan biyolojik tedavi ajanları literatür bilgileri eşliğinde gözden geçirilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Psoriasis, biyolojik tedaviler

Ferahbaşı A. Psoriasis tedavisinde yeni biyolojik ajanlar. TÜRKDERM 2004; 38: 174-184.

Summary

Several new biological therapies have been developed, which target specific steps in the pathogenesis of psoriasis, including direct effects on T cells, T cell activation, T cell migration, and cellular production and secretion of cytokines. Dermatologists should be familiar with the potential benefits and risks of these therapies to make rational decisions concerning their use in the treatment of their patients with psoriasis. Here in, the biological agents that are currently being used in the treatment of psoriasis are reviewed with knowledge of recent medical literature.

Key Words: Psoriasis, biological therapies

Ferahbaşı A. New biological agents in treatment of psoriasis. TÜRKDERM 2004; 38: 174-184.

Psoriasis için birçok tedavi seçeneği olmasına rağmen bunların yan etkileri ve tedavinin nöksleri önleyememesi daha etkili ve daha güvenli tedavi seçeneklerine gereksinim yaratmaktadır. Psoriasis esas olarak deriyi etkilemesine rağmen hastalığa immün sistemin aktivasyonu neden olmaktadır. Farklı immünolojik molekülleri hedefleyen klinik çalışmaların sonuçları psoriasis patogenezi içinde anlamamızda dramatik bir gelişme sağlamıştır. Günümüzde psoriasisin sitokin ve kemokinlerin asıl rol aldığı ve bu süreçte lenfosit aktivasyonunun anahtar basamak olduğunun gösterildiği T hücre bağımlı bir (oto) immün hastalık olduğu düşünülmektedir¹⁻³.

İmmün aktivitenin asıl elementi immün sistem aktivitesinin yönetilmesinde ana-

htar rol oynayan T hücreleridir. Henüz tanımlanamamış antijenler, epidermal antijen sunan hücreler (APC=Antigen Presenting Cells)'in matürasyonuna ve bu hücrelerin bölgesel lenf nodlarına göç etmesine neden olur. Lenf nodunda antijen sunan hücrelerin saf T hücreleri ile etkileşimi T hücre aktivasyonu ile sonuçlanır¹. Bu T hücreleri dolaşıma girer, psoriasis fenotipinin geliştiği yer olan deriyi geri döner ve sonunda deride inflamasyon alanlarında endotelden geçerek damar dışına çıkarlar. Bu göç, vasküler epitelde adezyon molekülleri ve sitokinler tarafından etkilenir. Dermis veya epidermiste T lenfositler başlatıcı antijen ile karşılaşırken özellikle interferon IFN- γ , interlökin IL-2 ve tümör nekroz faktör TNF- α olan tip-1 (TH1) sitokinler salgırlar. Bu vas-

Alındığı Tarih: 04.07.2003 **Kabul Tarihi:** 30.07.2003

Yazışma Adresi: Yrd.Doç.Dr. Ayten Ferahbaşı, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı, 38039 Kayseri
Tel: 0352 437 76 15, Faks: 0352 437 76 15/15, E-posta: ferahbas@erciyes.edu.tr, ferahbas@hotmail.com

küler değişikliklerin eşlik ettiği keratinosit matürasyonunda azalma ve proliferasyon ile sonuçlanır. Hastalığın patofizyolojisinde keratinositlerin proliferasyonu ve farklılaşması önemli bir özelliktir ve psoriasis tedavisinde hedeflenen basamaklardan biri olarak kalmaya devam edecektir. IL-8 gibi diğer sitokinlerin salınımı da psoriasis lezyonlarının tam gelişimine katkıda bulunur¹⁻⁶.

Biyolojik Tedavi Tipleri

Biyolojik moleküller, hem normal insan proteinlerinin etkilerine benzer şekilde hem de dolaşan proteinler veya hücresele reseptörler ile etkileşecek şekilde tasarlanabilirler. Psoriaziste kullanılan 3 farklı molekül tipi vardır. 1) rekombinant insan sitokinleri veya büyüme (growth) faktörleri 2) monoklonal antikorlar 3) füzyon proteinleri. Bu ajanların hepsi rekombinant DNA teknolojisi kullanılarak üretilebilir^{3,5}.

1-Rekombinant insan proteinleri

Rekombinant insan proteinleri hem normal insan proteinleri hem de spesifik fizyolojik etkileri olan fragmanlarının tam replikasyonu ile oluşan moleküllerdir. Bu ilaçlar normal hücresele reseptörlerle etkileşerek onların etkilerinin artışına neden olurlar. Bu etkiler tip 1 diabetes mellitus ve rekombinant insülinde olduğu gibi sıklıkla proteinlerin normal fizyolojik fonksiyonları ile sınırlıdır^{3,5-8}.

2-Monoklonal antikorlar

Monoklonal antikorlar dolaşımda veya dokuda hücre yüzeyinde bulunan proteinlere spesifik olarak bağlanan proteinlerdir. Bu etkileşim hedef proteinin aktivitesini değiştirir. Büyük çoğunlukla monoklonal antikorlar, proteinlerin etkisini inhibe ederek hastalığın seyrini değiştirirler^{3,5,9}.

3-Füzyon Proteinleri

Füzyon proteinleri farklı protein bölümlerinin kombinasyonundan oluşan moleküllerdir. İki farklı tip füzyon proteini vardır. 1- Füzyon toksini: bir toksin (bakteri veya bitki) ile insan proteininden oluşur. İnsan proteini kısmı (B zinciri) insan hücresine bağ-

lanır ve tüm kompleksin integrasyonuna neden olur. Toksin kısmı (A zinciri) hücre içinde salınarak irreversibl olarak protein sentezini inhibe eder ve hücre ölümüne neden olur^{3,5,10}. 2-Füzyon proteinleri: İnsan monoklonal antikorlarına benzer, ancak fare antikorunun spesifik bağlanma bölgesi yerine proteinler için insan reseptörlerini kullanırlar. Reseptörler insan immünglobülinin Fc kısmına bağlanırlar^{3,5,11}.

Psoriazisin Biyolojik Tedavisinde Hedefler

Psoriazis patofizyolojisindeki çok basamaklı süreç, diğer immün bağımlı hastalıklarda olduğu gibi psoriasis tedavisinde de çok sayıda hedef sağlar. Bunlar 1) Patojenik T hücrelerinin eliminasyonu, 2) T-hücre aktivasyon/proliferasyon ve T hücre göçünün blokajı, 3) İmmün sapma 4) Sitokinlerin inhibisyonudur²⁻⁶ (Şekil 1).

Hedef-I: Patojen T hücrelerinin sayısında azalma

İdeal olarak diğer immünolojik süreçlerde değişiklik olmaksızın psoriasis için en çok sorumlu olan hücreler (deride TH1 sitokin üreten hücreler olan CD45RO+ T hücreleri) hedef alınır. Avantajı deride özellikle epidermal olan bazı T hücrelerinin yenilmesi zaman alabileceğinden uzun süreli remisyon sağlayabilmesidir^{2,3,12}.

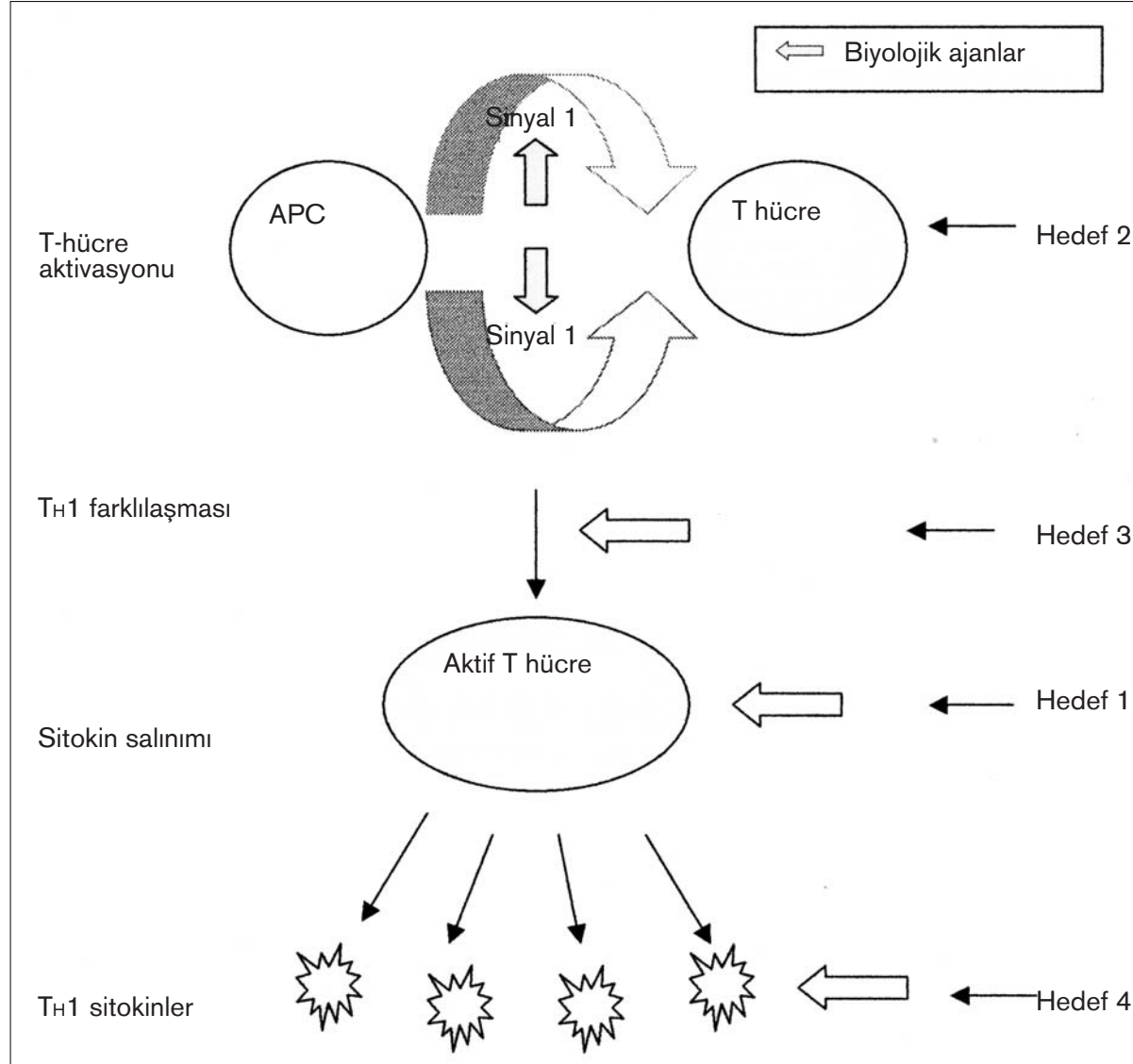
Hedef-II: T hücrelerinin aktivasyon/proliferasyon ve migrasyonunun inhibisyonu

Psoriaziste patojenik hücreler aktive T hücreleri olduğundan bu hücreler aktive olamadığı zaman psoriazisin de oluşamayacağına inanılır. T hücrelerinin aktivasyonu için APC ile T hücrelerinin etkileşimi gerekir ki bu etkileşimde iki tür sinyal rol alır. Bunlardan biri APC majör histokompatibilite kompleksi (MHC)'nin eşlik ettiği bir antijen ile bir T hücre reseptörünün etkileşimi (sinyal 1), diğeri de kostimülatör sinyalin APC'lerden T hücresine geçişidir (sinyal 2). T hücre aktivasyonunu önlemek için reseptör ve ligandlar arasındaki bu kostimülatör etkileşimlerden bir çoğu hedef alınabilir; Lenfosit fonksiyon antijen (LFA)-3 ile CD2, hücreler arası adezyon molekülü (intercellular adhesion mole-

cule=ICAM)-1 ile LFA-1 ve B7 molekülleri ile CD28 arasındaki etkileşimlerdir (Tablo I). Biyolojik ajanlar hem sinyal 1 hem de sinyal 2'yi bloke ederek T hücrelerinin aktif hale gelmesini önler, böylece psoriazisin oluşumu ve ilerlemesi durdurulur. Hücre-hücre etkileşimlerinin bir çoğu aynı reseptör yoluna bağımlı olduğundan aktivasyon ve migrasyon bu modelde birleştirilir³⁻⁶.

Hedef-III: İmmün sapma

Psöriatik plaklarda aktive T hücreleri TH1 fenotipinin sitokinlerini salgırlar. Bu sitokinler IL-2 ve IFN-γ'dır ve psoriazisin ortaya çıkmasında önemli rol oynarlar. IL-4, IL-10 ve IL-11 dahil olduğu TH2 hücreleri tarafından üretilen sitokinler TH1 hücrelerinin aktivitesini azaltırlar. Bu TH2 tip sitokinlerin işe karışması ile TH1 immün cevaptan daha çok TH2 tip



Şekil 1. Psoriazisin immunolojik döngüsünde biyolojik tedaviler için farklı hedeflerin etki alanları: hedef 1; aktive T hücrelerinin eliminasyonu, hedef 2; sinyal 1 veya 2'nin inhibisyonu ile T-hücre stimülasyonunun blokajı, hedef 3; immün sapma, hedef 4; sekresyon sonrası sitokinlerin blokajı. APC: antijen sunan hücre

Tablo I: Sinyal 1 ve 2'de kullanılan biyolojik ajanlar için potansiyel hedefler.

	Antijen sunan hücre	T hücresi
Sinyal 1	MHC antijen	T hücre reseptörü/CD3
	MHC-I	CD8
	MHC-II	CD4
Sinyal 2	ICAM-1	LFA-1
	CD80/CD86	CD28
	LFA-3	CD2

MHC: Major Histokompatibilite Kompleksi, ICAM-1: Intraselüler adezyon molekülü-1,
LFA: Lenfosit Fonksiyon Antijen

immün cevap oluşturarak immün sapmaya neden olur. Böylece TH2 sitokinlerin uygulanması ile mevcut TH1 sitokin üretiminin inhibisyonu sonucu psoriasis aktivitesini azaltmak mümkün olabilir. Psoriasisteki immün sapma; TH2 hücreler tarafından salınan IL-4, IL-10 ve IL-11 gibi sitokinlerin ilavesi hastalığı yönlendiren TH1 tip T hücrelerinin inhibisyonuna yol açarak psoriasis iyileştirecektir^{2,3,6,12}.

Hedef-IV: İnflamatuar sitokinlerin aktivitesinin blokajı

Psoriasisteki fenotipik ve patolojik değişikliklerin bir çoğu T hücreleri, dendritik hücreler, monositler ve lokal keratinositler tarafından salgılanan sitokin-

Tablo II: Psoriasis Tedavisi İçin Biyolojik Tedavi Ajanları ve Etki Mekanizmaları.

Ajan	Ajan Tipi	Etki Mekanizması
Hedef-I: Patojen T hücrelerinin sayısında azalma		
Alefacept	Füzyon proteini	ASH'lerdeki LFA-3 ile T hücrelerindeki CD2 arasındaki etkileşimi bloke eder.
Denileukin diftitox	Füzyon proteini	IL-2 reseptörüne bağlanarak aktive T hücrelerini öldüren difteri toksini salınmasına neden olur
Hedef-II: T hücrelerinin aktivasyon/proliferasyon ve migrasyonunun inhibisyonu		
Anti-CD4	Monoklonal antikor	T-lenfositlerde hücre yüzeyinde bulunan CD4 moleküllerini bloke eder.
CTLA4lg	Füzyon proteini	CD28/B7 kostimülasyonunu B7 reseptör kompleksine bağlanarak bloke eder.
Anti-CD80antikorları	Monoklonal antikor	CD 80'e bağlanarak CD80 ve CD28 arasındaki etkileşimi bloke eder.
Daclizumab	Monoklonal antikor	IL-2 reseptörüne bağlanıp IL-2'yi bloke ederek T hücre proliferasyonunu önler.
Efalizumab (anti-CD11a)	Monoklonal antikor	LFA-1'in CD11a parçasına bağlanarak T hücre aktivasyonunu ve deriye göçünü inhibe eder.
Siplizumab (anti-CD2)	Monoklonal antikor	T hücrelerindeki CD2 ve NK hücreleri bloke eder.
Hedef-III: İmmün Sapma (Deviasyon)		
IL-4	TH2 sitokin	Sitokin dengesini TH1 den TH2 yönüne değiştirir.
IL-10	TH2 sitokin	Sitokin dengesini TH1 den TH2 yönüne değiştirir.
IL-11	TH2 sitokin	Sitokin dengesini TH1 den TH2 yönüne değiştirir.
Hedef-IV: İnflamatuar sitokinlerin aktivitesinin blokajı		
İnfliximab	Monoklonal antikor	TNF- α 'yı inhibe eder.
Etanercept	Füzyon proteini	TNF- α 'yı inhibe eder.
Anti-IL-8	Monoklonal antikor	IL-8'e bağlanarak deride aktivasyonunu bloke eder.
Anti-IFN- γ	Monoklonal antikor	IFN- γ 'ya bağlanarak bloke eder.

lerin etkileri ile ilişkilidir. Bu sitokinler muhtemelen keratinosit değişikliği, anjiogenezis ve mevcut aktif immün cevabın artırılmasına neden olurlar. Bu hedefte biyolojik ajanların salgılanan sitokinlere bağlanarak psoriasis oluşumuna katkılarını inhibe ettikleri düşünülmektedir^{2,3,6,12}.

Psoriasis tedavisinde kullanılan biyolojik ajanlar etki mekanizmalarına göre Tablo 2'de görülmektedir.

Hedef- I

Alefacept (LFA-3/IgG1, Amevive®, Biogen)

Alefacept IgG1'in Fc kısmı ile LFA-3 (CD58)'ün füzyonu ile oluşan bir insan füzyon proteinidir^{1,2,13}. Psoriasis gelişiminde majör bir rolü olan CD45RO+ hafıza T hücreleri en fazla CD2 ekspresye ederler. Alefacept CD2'ye bağlanarak T hücre aktivasyonunu önler. Bundan başka molekülün Fc parçasının makrofaj ve NK hücrelerdeki Fc reseptörlerine tutunması CD45RO+ T hücrelerinin apoptozisi ile sonuçlanır. Alefacept, dolaşan CD4+ ve CD8+ hafıza etkili ve özellikle CD45RO+ T hücrelerini azaltmasına rağmen saf CD45RA+ T hücreleri ve B hücrelerinde değişiklik yapmaz. Alefacept kullanan psoriasisli hastaların lezyonal deri biyopsileri IFN- γ üretiminde olduğu kadar aktive T-hücreleri ve hafıza T hücrelerinde azalma olduğunu göstermiştir^{14,15}.

Çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada hastalara 0.025, 0.075 ve 0.15 mg/kg dozlarda alefacept veya plasebo haftada bir, 12 hafta boyunca IV uygulanmış ve dozla ilişkili olarak 0.075mg/kg ve 0.15mg/kg uygulanan hastalarda PASI skorunda %53'den daha fazla azalma elde edilmiştir¹⁶. Kronik plak tip psoriasisli 507 hastanın katıldığı başka bir çalışmada hastalar 3 gruba ayrılarak plasebo veya haftada 10mg ve 15mg olacak şekilde 12 hafta süreyle alefacept IM uygulanmıştır. Son dozdan 2 hafta sonra 15mg/hafta dozda alefacept alan hastaların PASI skorlarında en az %75'lik bir azalma saptanmıştır. On iki haftalık takip döneminde ise hastaların %71'inde PASI'deki iyileşme en az %50 olmuştur. Alefaceptin IM uygulanmasının, kronik plak tip psoriasisli hastalar için iyi tolere edilen ve etkili bir tedavi yöntemi olduğu ve IV uygulamaya alternatif olabile-

ceği belirtilmiştir¹⁷. Bir tedavi kürü ile tam veya tama yakın iyileşme görülen hastalarda 7 aydan daha uzun süreli remisyonda elde edilirken, iki tedavi kürü ile daha uzun remisyonda süreleri sağlanmış ve ortalama remisyonda süresi 8-10 ay olarak bildirilmiştir. Tekrarlanan tedavi kürüleri ile taşiflaksi gelişmemiştir. Şimdiye kadar klinik olarak anlamlı immünsüpresyon, enfeksiyon riskinde artış, malin hastalık veya fırsatçı enfeksiyon bildirilmemiştir. Alefacept verilen hastalarda primer ve akkiz immün cevap etkilenmemiştir^{1,3,16,18}. Alefaceptin gücü selektif olarak hafıza T hücrelerini hedef almasına bağlıdır ve rebound olmaksızın uzun süreli remisyonda sağlanması, ciddi yan etkisi olmaksızın mükemmel bir güvenlik profiline sahip tedavi seçeneği olacağı konusunda umut vaat etmektedir.

Denileukin Diftitox (DAB389 IL-2, Ontak® Ligand Pharmaceuticals)

Psoriasis tedavisinde kullanılan ilk biyolojik ajanlardan biridir. IL-2 ile difteri toksininin bir subünitesinin bağlanması ile oluşan bir füzyon proteinidir. Denileukin diftitox spesifik olarak yüksek bir afinite ile IL-2 reseptörüne bağlanarak difteri toksininin enzimatik aktivitesini stimüle eder ve protein sentezinde inhibisyon ve aktive T hücrelerinde hücre ölümüne neden olur. IL-2 reseptörü yalnızca aktive T hücrelerinde bulunduğu için toksin yalnızca bu aktif hücreleri elimine eder^{2,3}.

Psoriasis için Denileukin diftitox kullanımı ile ilgili çalışmalar henüz az sayıdadır. Klinik etkinliğinin gösterildiği bir çalışmadan sonra¹¹, 41 hastanın katıldığı plasebo kontrollü bir çalışmada 5, 10, 15 μ g/kg/gün haftada üç ardaşık gün, 4 hafta boyunca uygulanmış ve hastaların %44'ünde PASI'de %50'den fazla azalma olduğu bildirilmiştir. Ancak bu hastalarda hospitalizasyon gerektiren ciddi yan etkiler bildirilmiştir¹⁹. Yakınlarda bildirilen başka bir çalışmada ise şiddetli plak psoriasisli 35 hastada iki haftada bir 3 ardaşık gün 0.5, 1.5 ve 5 μ g/kg/gün dozlarında uygulanmış ve 5 μ g/kg/gün dozunun klinik olarak etkili olduğunu ancak ateş, asteni, ağrı, döküntü, ödem ve miyalji gibi yan etkilerin bu dozda daha fazla olduğu bildirilmiştir²⁰. Bu ilacın yan etkilerinin en aza indirilmesi için doz ayarlamasının yapıldığı çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Hedef- II**Anti-CD4 antikorlar (OKTcdr4a, Imuclone®):**

OKTcdr4a bir insan anti-CD4 IgG4 monoklonal antikorudur. Plak psoriaziste erken dönemde dermiste çok sayıda bulunan T hücrelerinin CD4 olduğu bilinmektedir. CD4'ün antikor ile blokajı psoriazisin tedavisi için iyi bir hedef olduğunu göstermektedir¹².

Yirmi sekiz hastanın katıldığı plasebo kontrollü bir çalışmada yüksek dozda, 6 hafta ara ile iki kür (750mg/kür 1,3 ve 5. günlerde 3 IV infüzyon şeklinde) uygulandığında PASI'de %50'den fazla azalma tespit edilmiştir²¹. Bu çalışma sonucunda OKTcdr4a'nın CD4 sayısını azaltmadığı ancak down-regülasyonuna neden olarak etkili olduğu belirtilmiştir.

OKTcdr4a'nın uzun dönem etkileri bilinmemektedir. Yan etkileri ise çoğunluğu infüzyon sırasında görülen ateş ve baş ağrısı gibi hafif belirtilerdir^{2,12,21}. En azından kısa dönemde Anti-CD4 antikorlar psoriazis tedavisinde etkili ve güvenli görünmektedir.

CTLA4Ig (şimerik CTLA4Ig füzyon proteini)

CTLA4Ig, CTLA4 (sitotoksik T lenfosit-asosiy Ag 4)'ün hücre dışı bölümü ile insan IgG1'inin Fc kısmının füzyonu ile oluşturulan şimerik, çözünebilir füzyon proteinidir. Optimal T hücre aktivasyonu için gerekli bir etkileşim olan CD28/B7 kostimülasyonunu yüksek afinite ile B7 reseptör kompleksi (CD80 ve CD 86 birlikte)'ne bağlanarak bloke eder^{12,13}.

Altmış dört psoriazisli hastanın katıldığı bir çalışmada CTLA4Ig 1,3, 16 ve 29. günlerde IV 4 infüzyon olarak verilmiş, 11 hastanın dokuzunda %50'den fazla iyileşme tespit edilmiş, remisyon bir hastada 147 güne kadar uzamıştır. Yüksek (25-50mg/kg) dozlarda CTLA4Ig daha etkili bulunmuştur²². Bu etki hem siklosporin hem de fotokemoterapinin etkisine benzemektedir fakat bu yeni tedavinin gerçek etkisi ve güvenilirliğinin belirlenmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

CTLA4Ig tedavisi bir çok hasta tarafından iyi tolere edilmektedir, immün baskılanma veya şimerik antiko-

ra karşı immün reaksiyon bildirilmemiştir, fakat alefacept ile olduğu gibi dolaşımdaki lenfosit sayısında azalma görülebilir^{12,13}.

Anti-CD80 antikorları (IDEC114, IDEC® Pharmaceuticals Corp.)

T hücre stimülasyonu için en önemli etkileşimlerinden biri APC'deki CD 80 (B7-1) ile T hücrelerindeki CD28 arasındaki kostimülatör sinyaldir. Anti-CD80 molekülü CD 80'e bağlanarak CD80 ve CD28 arasındaki etkileşimi bloke eden bir human monoklonal antikorudur^{1-3,5,6}. Çeşitli dozlarda haftada iki kez olmak üzere dört infüzyon alan otuz beş hastanın katıldığı faz I/II çalışmada hastaların %40'nın PASI skorlarında %50 den fazla azalma tespit edilmiştir. Tedaviden sonra da hastalar düzelmeye devam etmiş ve maksimal etkinin son dozdan 12 hafta sonra görüldüğü bildirilmiştir. Yan etki olarak hafif baş ağrısı, ateş ve üst solunum yolu enfeksiyonu belirtileri görülmüştür²³.

Daclizumab (anti-CD25, Zenapax®; Roche Pharmaceuticals; anti-Tac)

Daclizumab IL-2 reseptörü (Tac)'nün α subünitesi (CD25)'ni hedef alan bir insan monoklonal antikorudur. IL-2'nin IL-2 reseptörüne bağlanmasını engelleyerek T-hücre proliferasyonunu inhibe eder. Psoriazis lezyonlarında yüksek seviyede CD25 ekspresye edildiğinden IL-2'nin bağlanmasının inhibisyonu psoriazisin baskılanmasında önemli bir rol oynayabilir¹⁻³. Daclizumabın etkisi ve güvenilirliği 19 psoriazisli hastada 2 mg/kg yükleme dozundan sonra 1 mg/kg IV infüzyon şeklinde 2, 4, 8 ve 12. haftalarda verilerek değerlendirilmiştir. CD25 reseptörü daclizumabın iki haftada bir uygulandığı ilk 4 hafta boyunca bloke olarak kalmıştır. Dört haftadan sonra CD25 reseptörleri değişen oranda desatüre olmaya başlamış ve bununla bağlantılı olarak hastalığın düzelmesinde yavaşlama başlamış ve 8 haftadan sonra artık düzelmeye başlamıştır. PASI skorundaki azalma 8 hafta sonra ortalama %30 olarak bildirilmiştir. Anlamlı bir yan etki veya laboratuvar değişikliği olmamıştır²⁴. Bu bulgular, bir kez sitotoksik etkili hücreler oluştuğunda bu antikorun hedef hücre ile olan etkileşimi önleyemediğini gös-

termektedir. Ayrıca CD25 blokajına rağmen bu hücreler hala IL-15 ve IL-7 tarafından uyarılabilir. Transplantasyon hastalarında olduğu gibi psoriasis tedavisi için daclizumab kullanımı başka bir immünoşüpresif ilaç ile kombine edildiğinde çok daha etkili olabilir². Kirby ve arkadaşları ise bu tedavinin hızlı alevlenen psoriasis veya generalize püstüler psoriasisde etkili olabileceğini ancak yaygın bile olsa stabil hastalıkta daha az etkili olabileceğini bildirmişlerdir¹².

Efalizumab (anti-CD11a, Raptiva®; Genetech)

Efalizumab, T hücre yüzeyindeki LFA-1'in bir bileşeni olan CD11A (α subünitesi) ya karşı bir insan monoklonal antikorudur. T hücrelerindeki LFA-1 ile APC'lerdeki ICAM-1 arasındaki etkileşim T-hücre aktivasyonunda önemli bir kostimülatör sinyaldir. Ayrıca endotel hücrelerindeki ICAM-1 dolaşan T hücrelerindeki LFA-1 ile etkileşir ki bu etkileşim inflame deriye T hücrelerinin göçü için gerekli bir basamaktır. Böylece efalizumab T-hücre aktivasyonunu önleyerek ve deriye T-hücrelerinin göçünü bloke ederek psoriasis gelişimini engeller¹⁻⁶.

Randomize, plasebo kontrollü binden fazla hastanın katıldığı iki ayrı faz III çalışmada, 12 haftalık subkutanöz uygulanan efalizumab'ın etkinliği, güvenirliliği ve tolerabilitesi değerlendirilmiştir. Efalizumab ilk hafta 0.7mg/kg, izleyen haftalarda 1 veya 2 mg/kg veya plasebo uygulanmıştır. Her iki çalışmanın sonuçları da plaseboya göre anlamlı olarak daha fazla hastada PASI skorunda %75 veya daha fazla iyileşme olduğunu göstermiştir^{25,26}. Klinik cevap 2 hafta kadar kısa sürede başlamıştır. Tedavi iyi tolere edilmiştir. En çok görülen yan etki, enjeksiyonu takip eden iki gün içinde görülen hafif veya orta derecede ateş, baş ağrısı, titreme gibi belirtiler olup tedavinin devamı ile yaklaşık 3. dozdan sonra azalarak kaybolmuştur. Efalizumab verilen hastalarda infeksiyon veya malin hastalık riskinde artış tespit edilmemiştir. Süpresif bir tedavi olduğu için tedavinin kesilmesinden bir süre sonra hastaların bir bölümünde relaps görülmesi önemli bir problem olabilir. On iki haftadan daha uzun süreli idame tedavinin belirlenmesi için çalışmalar devam etmektedir²⁷.

Siplizumab (Medi-507; Medimmune, Gaithersburg, Md)

Siplizumab aktive T hücrelerinde yüksek konsantrasyonda salınan CD2'ye karşı geliştirilen insan monoklonal antikorudur. CD2-LFA-3 kostimülasyon etkileşimini bloke etmesi için geliştirilmiştir^{3,12}. Yalnızca erken faz I/II çalışmalar tamamlanmasına rağmen tedavi edilen az sayıdaki hastaların yaklaşık %50'sinde %75'den daha fazla PASI'de azalma elde edilmiştir. Genellikle iyi tolere edilmiş ve güvenli bulunmuştur. Yan etki hafif baş ağrısı ve titreme olarak bildirilmiştir²⁸.

Hedef-III

Oprelvekin (rhIL-11, Neumega®; Genetics Institute,)

Oprelvekin insan IL-11'inin bir rekombinant formudur ve kemoterapinin neden olduğu trombositopeni tedavisi için FDA tarafından onaylanmıştır. Aynı zamanda psoriasis gibi TH1 aracılı immün hastalıklarda immün deviasyona neden olabileceği belirlenmiştir^{3,29}. Oprelvekinin subkutanöz uygulandığı çalışmalarda TH1 gen ekspresyonu ve sitokin salınımında azalmanın bazı histolojik belirtileri gösterilmiştir. Henüz klinik etkinliği rapor edilmemiştir.

Rekombinant İnsan IL-10 (Tenovil®; Schering,)

İnterlökin 10, TH1 immün cevabın sürdürülmesinin down-regülasyonunda son derece önemli olan TH2 tip önemli bir sitokindir. Rekombinant insan IL-10 subkutanöz injeksiyon olarak uygulanabilen rekombinant bir sitokindir. Erken faz I/II çalışmalar insan IL-10'un haftada 3 kez subkutan uygulanmasının TH1 sitokin seviyelerini azalttığı ve bunu takiben psoriasisin düzeldiğini göstermiştir. Bu molekülü alan hastalarda PASI skorunda ortalama %55 azalma olduğu ve immünolojik değişikliklerin son dozdan sonra birkaç ay daha devam ettiği bildirilmiştir. Genel olarak çalışmaya katılan hastalar tedaviyi ciddi olmayan ve az sayıda yan etki ile iyi tolere etmişlerdir^{3,30,31}.

IL-4

Son zamanlarda IL-4 kullanılan şiddetli psoriasisli hastalarda immün sapma rapor edilmiştir³². Bu çalış-

mada, yirmi hasta beş gruba bölünerek 6 haftadan daha uzun süre artan dozlarda IL-4 almışlardır. Hastaların 18'inde PASI skorlarında %60-80 oranında azalma görülmüş ve yüksek doz alan hastalarda iyileşmenin daha fazla oranda olduğu bildirilmiştir.

Hedef-IV

Psoriasis hastalarında lezyonel ve sistemik olarak TNF- α seviyeleri yüksek bulunmuştur. İnflamatuvar reaksiyonların inhibisyonu için etkili sitokin kaskatında proksimal pozisyonunun olduğu belirgin olan TNF- α ilgi çekici bir hedeftir. Esas olarak reseptöre bağlanmasının blokajı sayesinde etkisinin inhibisyonunda iki farklı strateji izlenebilir: Anti- TNF- α monoklonal antikoları veya soluble TNF- α reseptörlerinin nötralizasyonu⁴.

Infliximab (Anti-TNF- α , Remicade®, Centocor)

Infliximab farelerden türetilen bir şimerik human TNF- α monoklonal antikordur. İnsanlarda sabit ve farelerde IgG antikolarının değişken bölgelerinden üretilir. Bu ajan en az 2 saatten fazla sürede intravenöz infüzyon şeklinde uygulanır, solubl TNF- α 'yı nötralize eder ve hücre membranına bağlı olan TNF- α 'yı bloke eder¹⁻³.

Bir çok vaka raporları^{33,34} bu ajanın psoriasis tedavisinde etkili olduğunu bildirmiştir. Hastalar ve araştırmacıların ilk 10 hafta kör olduğu klinik kontrollü bir çalışmada³⁵ plasebo, 5mg/kg infliximab veya 10mg/kg infliximab 0, 2 ve 6. haftalarda uygulanmış, 5mg/kg infliximab verilen 11 hastanın 9 (%82)'unda ve 10mg/kg infliximab verilen 11 hastanın 10 (%91)'unda daha iyi sonuç alınırken plasebo verilen 11 hastanın yalnızca 2 (%18)'sinde düzelme tespit edilmiştir.

Infliximab tedavisinin bir çok avantajları vardır. Psoriasisli hastaların çoğunda etkilidir ve etkisi 2 hafta içinde başlar. Başlangıç çalışmalarında remisyon süresinin çoğu hastada 6 ay veya daha uzun süreli olduğu gözlenmiştir. Nefrotoksisite veya hepatotoksisite olmaksızın metotreksat ile birlikte uygulanabilir³⁶.

Bu ilacın dezavantajı ise yavaş intravenöz infüzyon gerektirmesidir. Az sayıda hastada hipotansiyon, kas

sertliği ve alerjik reaksiyonlar gibi ciddi reaksiyonları içeren infüzyon reaksiyonları görülebilir. Bu reaksiyonlar sıklıkla yavaş infüzyon, infüzyon öncesi anti-histaminik veya bazı durumlarda sistemik kortikosteroid uygulanması ile önlenir. Tedaviyi daha etkilisiz hale getiren nötralizan antikolar gelişebilir³⁷. Nötralizan antikolar gelişen hastalarda infüzyon reaksiyonları daha çok görülür¹. Bu TNF α inhibitörü ile en büyük sorunlardan biri infeksiyona yatkınlık oluşmasıdır. Bir yayında infliximab ile tedavi edilen 147 000 hastanın 70'inde tüberküloz bildirilmiştir³⁸. Rapor edilen vakaların çoğunda tüberkülozun 3 infüzyon tamamlandıktan sonra geliştiği ve yeni bir enfeksiyondan çok latent tüberkülozun reaktivasyonu şeklinde olduğu bildirilmiştir. Sonuç olarak infliximab tedavisi düşünülen hastalara tüberküloz için deri testi ve gerekirse göğüs grafisi önerilmelidir. Infliximab verilen hastalarda bir diğer sorun da malin hastalık gelişme riskidir. Her ne kadar infliximab alan hastalarda henüz görülme de immünsüpresif transplant hastalarında lenfoma ve epidermoid karsinoma gelişiminde artış olması, bu hastalarda da uzun süreli gözlem gerektirmektedir³⁹.

Etanercept (Soluble TNF- α reseptörü, Enbrel®, Immunex Corp.)

Etanercept insan p75 C reseptörünün ekstraselüler kısmının insan IgG1 veya IgG2'nin Fc kısmına birleştirilmesi ile oluşturulmuş, dimerik, solubl, şimerik bir TNF- α reseptör füzyon proteinidir. Kompetitif olarak TNF- α ve lenfotoksin- α 'ya bağlanır ve onların hücre yüzeyindeki TNF- α reseptörüne bağlanmasını engeller⁴⁰⁻⁴². Etanercept hem psöriatik deri lezyonları, hem de psöriatik artrit etkilidir, subkutan yolla haftada 2 kez 25 mg uygulanır^{40,41,43-45}.

Psöriatik artrit ve psoriasisli 60 hastanın katıldığı bir çalışmada etanercept randomize, plasebo-kontrollü ve çift kör olarak haftada 2 kez, 25 mg, 12 hafta boyunca uygulanmıştır. Toplam olarak etanercept ile tedavi edilen hastaların %26'sında PASI skorunda %75 iyileşme sağlanmış plasebo grubunda ise hiçbir hastada değişiklik olmamıştır⁴³. İyler ve arkadaşları ise şiddetli ve dirençli 6 psoriasis hastasında etanercepti tedavi protokolüne (metotreksat, siklosporin, asitretin ve hidroksiüre) kombine olarak eklemiş ve etanerceptin eklenmesi

ile birlikte hastalık aktivitesinde belirgin azalma gözlemlenmiştir⁴⁰.

Etanercept kısa dönemde iyi tolere edilen güvenli bir tedavidir, hastalar tarafından evde uygulanabilmesi önemli bir avantajdır. Psoriatik artrit tedavisinde nefrotoksisite ve hepatotoksisitesinin olmaması nedeni ile siklosporin ve metotreksata göre daha güvenlidir. Infliximab gibi metotreksat ile kombine edilebilir^{1,36}. En sık görülen yan etkisi enjeksiyon bölgesi reaksiyonlarıdır ancak rotasyonel enjeksiyon ile bu önlenir. Diğer yan etkileri ise; üst solunum yolu enfeksiyonları, alerjik reaksiyonlar, deri döküntüsü, pansitopeni ve aplastik anemidir^{1,43,44,46}. Hastaların %5'inden daha azında nötralize olmayan antikorlar oluşabilir, otoantikör (ANA, anti-ds DNA, anti-kardiyolipin) oluşumları da bildirilmiş olmasına rağmen tam SLE olgusu nadir görülmüştür^{45,47}. Etanercept tedavisi alan 7 olguda tedaviden sonra 2-4 ay içinde bir veya daha fazla sayıda skuamöz hücreli karsinom geliştiği bildirilmiştir. Bu tedavi ile TNF- α etkisinin azaldığı, subklinik tümörlerin kontrol edilemediği ve belirgin tümör oluşumuna neden olduğu ileri sürülmüştür⁴⁸.

Anti-IL-8 antikorlar (ABX-IL8 Abgenix®, Fremont Inc.)

ABX-IL8, serbest IL-8'e bağlanan ve deride aktivasyonunu inhibe eden tamamen insan monoklonal antikorudur. Psoriatik plaklardaki immün hücreler ve keratinositlerden büyük miktarda salgılanan bir kemokin olan IL-8, psoriaziste lenfosit ve nötrofillerin deriyi infiltre etmesinde önemlidir ve vasküler cevapta anahtar rol oynayabilir. Faz II bir çalışmada her 3 haftada 3mg/kg alan hastaların 1/5'inde PASI skorlarında %75 iyileşme bildirilmiştir⁴⁶. Önemli olarak beklendiği gibi tamamen insan molekülü olmasından dolayı iyi tolere edilmiş ve doz artışı ile etkinin arttığı gösterilmiştir⁴⁹.

SMART Anti-IFN- γ (HuZAF® Protein Design Labs, Fremount)

IFN- γ hem psoriazisde TH1 sitokin profili hem de bu hastalığın keratinosit hiperproliferasyonundan sorumlu olduğundan antisitokin tedavi için primer he-

def olmalıdır. SMART anti-IFN- γ , IFN- γ 'ya bağlanan ve inaktive eden bir insan monoklonal antikorudur ve bu strateji için mükemmel bir hedef olabilir. Faz I/II çalışmaları devam etmektedir³.

Sonuç

Bu yeni biyolojik ajanlar direkt olarak psoriazisin patogenezinden sorumlu olan immün basamaklardan birini bloke ederek etki gösterdiğinden psoriazis tedavisi için diğer geleneksel tedavi yöntemlerine göre daha etkili olabilmektedir. Ancak uzun dönem güvenlilikleri ve optimal dozlarının tespit edilmesine yönelik çalışmaların sonuçlarına gereksinim bulunmaktadır. Bizim ülkemiz için tedavi maliyeti açısından oldukça pahalı olan bu ilaçların kullanımı şimdilik ancak şiddetli ve tedaviye dirençli hastalar için bir seçenek olabilir gibi görünmektedir.

Kaynaklar

1. Mark Lebwohl: Psoriasis. Lancet 2003; 361:1197-1204.
2. Gottlieb AB, Bos JD: Short analytical review. Recombinantly engineered human proteins: Transforming the treatment of psoriasis. Clinical Immunology 2002;105 (2):105-116
3. Singri P, West DP, Gordon KB: Biologic therapy for psoriasis. The new therapeutic frontier. Arch Dermatol 2002; 138: 657-63.
4. Asadullah K, Volk HD, Sterry W: Novel immunotherapies for psoriasis. TRENDS in Immunology 2002;23 (1):47-53.
5. Krueger JG: The immunologic basis for the treatment of psoriasis with new biologic agents. J Am Acad Dermatol 2002;46:1-23.
6. Prinz JC: The role of T cells in psoriasis. J Eur Acad Dermatol Venereol 2003;17:257-270.
7. McNiece IK: New cytokines and their clinical application. Cancer Treat Res 1999;101:389-405
8. Schuh JC, Morrissey PJ: Development of a recombinant growth factor and fusion protein: lessons from GM-CSF. Toxicol Pathol 1999;27:72-77.
9. Stigbrand T, Ahlstrom KR, Sundstrom B, Makiya R, Stendahl U: Alternative technologies to generate monoclonal antibodies. Acta Oncol 1993;32:841-844.
10. Liu Sy, Press OW: The potential for immunoconjugates in lymphoma therapy. Hematol Oncol Clin North Am 1997;11:987-1006.
11. Gottlieb SL, Gilleaudeau P, Johnson R et al: Response

- of psoriasis to lymphocyte selective toxin (DAB389IL-2) suggests a primary immune, but not keratinocyte, pathogenic basis. *Nat Med* 1995;1:442-447.
12. Kirby B, Griffiths CEM: Novel immune-based therapies for psoriasis. *Br J Dermatol* 2002;146:546-551.
 13. Erkek E: Rekombinant Füzyon Proteinleri ve Dermatolojide Kullanımı. XIX. Ulusal Dermatoloji Kongresi 2002, Kapodokya
 14. Kobayashi S, Sugiyama H, Gyulai R, McCormick T, Korman N, Stevens S, Cooper K, Vaishnav A, Shrager D: Alefacept treatment for psoriasis reduces the number of infiltrating IFN γ producing T cells in lesional skin. *J Invest Dermatol* 2001;117:546.
 15. Krueger JG, Gilleaudeau P, Kikuchi T, and Lee E: Psoriasis-related subpopulations of memory CD4 $^{+}$ and CD8 $^{+}$ T cells are selectively reduced by alefacept. *J Invest Dermatol* 2002;119:345.
 16. Ellis CN, Krueger GG; Alefacept Clinical Study Group: Treatment of chronic plaque psoriasis by selective targeting of memory effector T lymphocytes. *N Engl J Med* 2001; 345: 248-255.
 17. Lebwohl M, Christophers E, Langley R, Ortonne JP, Roberts J, Griffiths CE: An International, Randomized, Double-blind, Placebo-Controlled Phase 3 Trial of Intramuscular Alefacept in Patients With Chronic Plaque Psoriasis. *Arch Dermatol* 2003;139(6):719-727.
 18. Granstein RD: New treatments for psoriasis. *N Engl J Med* 2001; 345: 284-287.
 19. Gottlieb AB, Bacha P, Parker K and Strand V: Use of the interleukin-2 fusion protein, DAB389IL-2, for the treatment of psoriasis. *Dermatol Ther* 1998;5:48-63.
 20. Martin A, Gutierrez E, Muglia J, McDonald CJ, Guzz C, Gottlieb A, Pappert A, Garland WT, Bagel J and Bacha P: A multicenter dose-escalation trial with denileukin diftitox (ONTAK, DAB389IL-2) in patients with severe psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2001;45:871-881.
 21. Gottlieb AB, Lebwohl M, Shirin S et al: Anti-CD4 monoclonal antibody treatment of moderate to severe psoriasis vulgaris: results of a pilot, multicenter, multiple-dose, placebo-controlled study. *J Am Acad Dermatol* 2000;43:595-604.
 22. Abrams Jr, Kelley SL, Hayes E et al: Blockade of T lymphocyte costimulation in patients with psoriasis vulgaris. *J Clin Invest* 1999;103:1243-1252.
 23. Gottlieb AB, Lebwohl M, Totoritis MC, Abdulghani AA, Shuey SR, Romano P, Chaudhari U, Allen RS and Litzambri RG: Clinical and histologic response to single-dose treatment of moderate to severe psoriasis with an anti-CD80 monoclonal antibody. *J Am Acad Dermatol* 2002;47(5): 692-700.
 24. Krueger JG, Walters IB, Miyazawa M, Gilleaudeau P, Hakimi J, Light S, Sherr A, and Gottlieb AB: Successful in vivo blockade of CD25 (high-infinity interleukin 2 receptor) on T cells by administration of humanized anti-Tac antibody to patients psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2000;43:448-458.
 25. Gottlieb AB, Krueger JG, Wittkowski K, Dedrick R, Walicke PA, Garovoy M: Psoriasis as a model for T-cell-mediated disease: Immunobiologic and clinical effects of treatment with multiple doses of efalizumab an anti-CD11a antibody. *Arch Dermatol* 2002;138:591-600.
 26. Gordon KB, Leonardi C, Tyring S, Gottlieb A, Walicke P, Dummer W, Papp K: Efalizumab (anti-CD11a) is a safe and effective in the treatment of psoriasis: pooled results of the 12-week first treatment period from 2 phase III trials. *J Invest Dermatol* 2002;119:242.
 27. Lebwohl M: Continued treatment with efalizumab (anti-CD11A) improves outcome in patients with moderate to severe plaque psoriasis. 60th Annual meeting of the American Academy of Dermatology. New Orleans, LA; February, 2002.
 28. Langley R, Roenigk HH, McCall C, Stricklin G, and Dingivan C: Phase I results of intravenous MEDI-507, an anti-t-cell monoclonal antibody, for the treatment of psoriasis. *J Invest Dermatol* 2001;117:817
 29. Vial T, Descotes J: Immune-mediated side-effects of cytokines in humans. *Toxicology* 1995;105:31-57.
 30. Asadullah K, Docke WD, Ebeling M, et al: Interleukin 10 treatment of psoriasis: clinical results of phase II trial. *Arch Dermatol* 1999;135:187-192.
 31. Asadullah K, Sterry W, Ebeling M, et al: Clinical and immunological effects of IL-10 therapy in psoriasis. *Br J Dermatol* 1999;141:989.
 32. Ghoreschi R, Thomas P, Breit S, Biedermann T, Prinz J, Sander C, Plewig G, Rothen M: Interleukin 4-induced immune deviation as therapy for psoriasis. *J Invest Dermatol* 2001;117:465.
 33. Tan MH, Gordon M, Lebwohl O, George J, Lebwohl MG: Improvement of pyoderma gangrenosum and psoriasis associated with Crohn's disease with anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody. *Arch Dermatol* 2001;137:930-933.
 34. Oh CJ, Das KM, Gottlieb AB: Treatment with anti-tumor necrosis factor alpha (TNF alpha) monoclonal antibody dramatically decreases the clinical activity of psoriasis lesions. *J Am Acad Dermatol* 2000;42:829-830.
 35. Chaudhari U, Romano P, Mulcahy LD et al: Efficacy and safety of infliximab monotherapy for plaque-type psoriasis: a randomised trial. *Lancet* 2001;357:1842-1847.
 36. Kirby B, Marsland AM, Carmichael AJ, Griffiths CE: Successful treatment of severe recalcitrant psoriasis with combination infliximab and methotrexate. *Clin. Exp Dermatol* 2001;26:27-29.
 37. Maini RN, Breedveld FC, Kalden JR, et al: Therapeutic efficacy of multiple intravenous infusions of anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody combined

- with low-dose weekly methotrexate in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1998;41:1552-1563.
38. Keane J, Gershon S, Wise RP, et al: Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *N Engl J Med* 2001;345:1098-1104.
 39. Cohen RB, Dittrich KA: Anti-TNF therapy and malignancy: a critical review. *Can J Gastroenterol* 2001;15:376-384.
 40. Iyer S, Yamauchi P, Lowe NJ: Etanercept for severe psoriasis and psoriatic arthritis: observations on combination therapy. *Br J Dermatol* 2002; 146: 118-121.
 41. Mease PJ: Tumour necrosis factor (TNF) in psoriatic arthritis: pathophysiology and treatment with TNF inhibitors. *Ann Rheum Dis* 2002; 61: 298-304.
 42. Zeltser R, Valle L, Tanck C, Holyst MM, Ritchlin C, Gaspari AA: Clinical, histological, and immunophenotypic characteristics of injection site reactions associated with etanercept: a recombinant tumor necrosis factor alpha receptor: Fc fusion protein. *Arch Dermatol* 2001;137:893-899.
 43. Mease PJ, Goffe BS, Metz J, VanderStoep A, Finck B, Burge DJ: Etanercept in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a randomised trial. *Lancet* 2000; 356: 385-390.
 44. Misery L, Perrot J-L, Gentil-Perret A, Pallot-Prades B, Cambazard F, Alexandre C: Dermatological complications of etanercept therapy for rheumatoid arthritis. *Br J Dermatol* 2002; 146: 334-5.
 45. Girolomoni G, Abeni D: Anti-tumor necrosis factor alpha therapy in psoriatic arthritis and psoriasis. *Arch Dermatol* 2001; 137: 784-785.
 46. Lebwohl M: New developments in the treatment of psoriasis. *Arch Dermatol* 2002; 138: 686-688.
 47. Shakor N, Michalska M, Harris CA, Block JA: Drug-induced systemic lupus erythematosus associated with etanercept therapy. *Lancet* 2002;359:579-580.
 48. Smith KJ, Skelton HG: Rapid onset of cutaneous squamous cell carcinoma in patients with rheumatoid arthritis after starting tumor necrosis factor alpha receptor IgG1-Fc fusion complex therapy. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45: 953-956.
 49. Lohner ME, Krueger JB, Gottlieb A et al: Clinical trials of a fully human anti IL-8 antibody for the treatment of psoriasis. *Br J Dermatol* 1999;141: 989.