

Psöriaziste Biyolojik Tedaviler

Özlem Özbilir, Ayla Gülekon

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı

Özet

Psöriazis, T hücre aracılı bir hastalıktır. Bu sık rastlanan immün hastalığın patogeneziindeki son gelişmeler, birtakım biyolojik ajanların bu hastalığın tedavisinde klinik etkinliği olduğunu göstermiştir. Bu ajanlar arasında şimerik antikorlar, füzyon proteinleri ve rekombinant sitokinler yer alır. Spesifik olarak T hücre aktivitesini hedeflemeleri nedeniyle bu yeni ajanlar, geleneksel tedaviler ile karşılaştırıldıklarında daha iyi güvenlik profili ve etkinlik sergilemektedirler. Bu makalede psöriazis immünopatogenezi ve biyolojik tedavi ajanlarının özellikleri hakkında bilgi sunulmakta ve bu ajanların psöriaziste kullanımına yönelik çalışmalar özetlenmektedir.

Anahtar Kelimeler: Psöriazis, biyolojik tedaviler

Özbilir Ö, Gülekon A. Psöriaziste biyolojik tedaviler. TÜRKDERM 2005; 233-240.

Summary

Psoriasis is a T-cell mediated disease. Recent developments in pathogenesis of this common immun disease suggest that some biological agents have clinical efficacy in treating psoriasis. These agents include chimeric antibodies, fusion proteins and recombinant cytokines. Compared with conventional systemic treatments, these new agents show more safety profile and efficacy because of targeting specific T cell activity. This article provides information on immunopathogenesis of psoriasis and biological treatments, also reviews the studies about agents use in psoriasis.

Key Words: Psoriasis, biologic therapy

Özbilir Ö, Gülekon A. Biologic therapy for psoriasis. TÜRKDERM 2005; 233-240.

Psöriazis, sık görülen, eritemli skuamli lezyonlarla karakterize kronik, inflamatuvar bir deri hastalığıdır. Görünür olması nedeniyle yaşam kalitesini olumsuz yönde etkiler.

Psöriazis fizyopatogenezi halen çok az anlaşılabilmiş olsa da, son veriler deri ve eklem bulgularının oluşumunda hafıza T hücrelerinin anahtar bir rol oynadığını belirtmektedir^{1,2}. Tedavide son zamanlara kadar keratinosit proliferasyonunun azaltılması amaçlanmıştır. Ancak psöriazisin primer olarak keratinosit hiperproliferasyonundan kaynaklanan bir hastalık olmadığı, keratinositlerin patogenezi de sekonder bir role sahip oldukları bilinmektedir³.

Psöriaziste altta yatan hücrel mekanizmanın anlaşılması konusundaki son gelişmeler ve rekombinan DNA teknolojisindeki

ilerlemeler tedavide çeşitli biyolojik ajanların gelişimine neden olmuştur¹.

Psöriazis İmmünolojisi

Psöriazis, T hücre aracılı immün bir hastalıktır. Patogenezi, antijen sunucu hücreler tarafından T hücre aktivasyonu ve keratinosit proliferasyonu ve diferansiasyonunu düzenleyen sitokin sekresyonuyla ilişkilidir⁴.

T hücreleri psöriazis lezyonlarının başlangıcı ve gelişiminde rol oynamaktadır. Ancak bu hücrelerin psöriazisteki fenotipik değişiklikleri nasıl indüklediği biyolojik ajanların gelişimi açısından önemlidir. Bu indüksiyon üç aşamada gerçekleşir:

- 1-T hücrelerinin aktivasyonu
- 2-T hücrelerinin deriye göçü
- 3-Derideki efektör T hücrelerinin sitokin salgılaması ve immünolojik kaskadın büyümesi⁵.

Alındığı Tarih: 19.03.2004 **Kabul Tarihi:** 10.05.2004

Yazışma Adresi: Prof.Dr. Ayla Gülekon, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı, Beşevler-Ankara, Tel: 0312 202 61 03, E mail: gülekona@gazi.edu.tr

T hücrelerinin aktivasyonu için öncelikle antijen sunucu hücrelere bağlanması gerekmektedir. Bu olay her iki tip hücre yüzeyinde bulunan adezyon molekülleri aracılığıyla gerçekleşir⁵. Daha sonra ilk sinyali oluşturan antijen spesifik aktivasyon ortaya çıkar. T hücrelerinin spesifik reseptörleri antijen sunucu hücrelerde bulunan MHC-I ya da II ile sunulan antijeni tanır⁶. Son olarak antijen spesifik olmayan hücre-hücre etkileşimi ile ikinci sinyal ya da kostimülasyon oluşur⁷. Dolaşımdaki aktif T hücrelerinin deriye göçü de çok basamaklı bir olaydır ve birçok adezyon molekülü ve kemokinlerin rol oynadığı hücre-hücre etkileşimlerini gerektirir. Deriye göç eden T hücresi tarafından keratinosit değişikliklerinin indüksiyonu ve diğer inflamatuvar hücrelerin sekresyonuyla lokal immün yanıt başlatılır. Birçok hücre tarafından salınan sitokinler, psöriazisteki fenotipik değişikliklerde önemli role sahiptir⁸. CD4 (+) ve CD8 (+) T hücreleri tarafından T1 tip sitokin (IFN- γ ve IL-2 gibi..) salgılanır. Bu sitokinler diğer hücrelerle etkileşerek kemokinler, TNF- α , GM-CSF, EGF, IL-8 gibi diğer proteinlerin salınımına neden olur⁹. Böylelikle yeni inflamatuvar hücreler deriye göç eder, bu hücrelerin ve keratinositlerin aktivitesi artar ve psöriatik plak oluşur.

Biyolojik Tedavi

Biyolojik ajanlar canlı organizmalardan elde edilen protein yapısında ilaçlardır¹⁰. İnsan proteinlerinin etkilerini taklit ederek ya da ekstraselüler hedeflerine bağlanarak moleküler aktivasyon basamaklarını bloke ederler^{10,11}. Farmakolojik hedefleri arasında ekstraselüler adezyon proteinleri, reseptörler, sitokinler ve kemokinler yer alır. Monoklonal antikorlar, füzyon proteinleri ve rekombinan sitokinler olmak üzere üç gruba ayrılırlar¹⁰.

Biyolojik tedaviler dermatoloji dışında birçok alanda kullanılmaktadır. Özellikle psöriazis olmak üzere dermatolojik hastalıklarda da kullanımı hızla artmaktadır¹¹.

Biyolojik Tedavilere Yönelik Stratejiler

Biyolojik tedavinin ana amacı derideki patolojik immün yanıtın önlenmesidir. Psöriazisteki immün reaksiyon çeşitli basamaklarda bloke edilebilir¹¹:

A- Patojenik T hücre sayısının azaltılması
1-Alefacept
2-DAB389IL-2

B- T hücre aktivasyon ve migrasyonunun önlenmesi

1-Efalizumab
2-CTLA4Ig
3-IDEC-114
4-Siplizumab
5-Daclizumab
6-Basiliximab
7-OKTcdr4a
8-SDZ ASM 981

C- İmmün değişikliklerin düzenlenmesi

1-Rekombinan insan IL-10
2-Oprelvekin
3-Psoraxine
4-Peptide T

D- İnflamatuvar sitokinlerin inaktivasyonu

1-Etanercept
2-Infliximab
3-ABX-IL-8
4-SMART anti-INF- γ

A-) Patojenik T Hücre Sayısının Azaltılması

T hücre sayısının azaltılması ya da hücrelerin elimine edilmesi, psöriazis aktivitesini azaltır. Böylelikle periferde ve deride T hücre sayısında değişiklik meydana gelir⁹.

1-ALEFACEPT (Amevive®,LFA-3-Ig füzyon proteini=LFA3 tip)

İnsan LFA-3(CD 58)'ünün ekstraselüler kısmı ile insan IgG'inin Fc kısmının birleştirilmesi ile oluşan füzyon proteindir¹⁰⁻¹⁴. T hücrelerindeki CD2'ye bağlanarak LFA-3 ile CD2 etkileşimini bloke eder^{11,13-15}. Böylelikle T hücre aktivasyonu ve proliferasyonu inhibe olur. Ayrıca NK hücreler ve makrofajlardaki Fc γ RIII IgG reseptörleriyle etkileşime girerek T hücre apoptozisine neden olur^{10,13,16}. CD2 ekspresyonu aktif T hafıza hücrelerinde daha fazla olduğundan selektif olarak hafıza T hücrelerinde azalma meydana gelir¹⁰⁻¹⁴.

7.5 mg iv¹⁷/15mg im¹⁸ dozda haftada 1 kez olmak üzere 12 hf süreyle uygulanır.

31.01.2003 tarihi itibarıyla psöriaziste FDA onayı olan tek biyolojik ajandır¹⁹.

Psöriaziste 1500'den fazla hastada denenmiş; etkili ve güvenilir bulunmuştur^{11,12}. 1300 hasta üzerinde yapılan randomize, çift-kör ve plasebo kontrollü Faz II ve III çalışmalarında 12 hafta süresince haftalık im ya da iv tedavi alan hastaların 1/3'ünde PASI skorunda \geq %75'lik, 2/3'ünde ise \geq %50'lik iyileşme saptanmıştır. Bazı hastalarda ortalama 8 aylık uzun süreli remisyonlar gözlenmiştir²⁰.

Alefacept iyi tolere edilen, güvenilir bir tedavidir^{11,12,14,20}. Yan etki olarak grip benzeri semptomlar gözlenmiştir^{14,17,20}. Fırsatçı enfeksiyon ve CD4 azalmasıyla ilişkili enfeksiyonlara rastlanmamıştır¹⁷.

2-DAB389 IL-2 (IL-2 füzyon toksini, Denileukindiftitox, Ontak®)

IL-2R taşıyan aktif T hücrelerine spesifik füzyon toksinidir. Difteri toksininin aminoasit parçalarıyla IL-2'nin birleşmesinden oluşur. Aktif T hücrelerindeki IL-2 reseptörlerine bağlanarak selektif hücre ölümüne neden olur^{10,11,21,22}.

Psöriazis lezyonlarında T lenfosit sayısının azalmasıyla korele klinik düzelme saptanmıştır²³. Ancak faz II çalışmalarında plasebo ile DAB389-IL-2 arasında belirgin farklılık gözlenmemiştir²².

Yan etkileri arasında ateş, soğuk algınlığı benzeri klinik tablo, baş ağrısı, myalji, transaminazlarda geçici yükselme ve arteriyel ve venöz trombozlar yer alır^{10,21,22}.

İlacın sadece persistan ya da reküran CD25(+) kutanöz T hücreli lenfomalarda kullanımı önerilmektedir^{11,21}.

B- T hücre Aktivasyon ve Migrasyonunun Önlenmesi

T hücre aktivasyonundaki hücre-hücre etkileşimlerinin her biri spesifik blokaj için potansiyel bir hedeftir. Ayrıca T hücrelerinin deriye göçündeki basamaklar da bloke edilebilir⁸.

1-Efaluzimab (anti-CD11a, Raptiva®)

LFA-1, T hücre yüzeyinde bulunan ve α (CD11a) ve β (CD18) alt ünitelerinden oluşan heterodimerik adezyon molekülüdür. ICAM-1 ise antijen sunucu

hücreler, vasküler endotelial hücreler ve keratinositlerin yüzeyinde bulunan bir adezyon molekülüdür^{10,24}.

Efaluzimab, LFA-1'in α alt ünitesi olan CD11a'ya karşı geliştirilmiş monoklonal antikordur. LFA-1'i bağlayarak LFA-1/ICAM-1 interaksyonunu bloke eder^{10,24}. Böylelikle T hücre aktivasyonu, dermise migrasyonu ve keratinosit adezyonu önlenmiş olur^{10-12,15,24,25}.

Haftalık 1-2 mg sc uygulanımı mevcuttur. Ev şartlarında uygulama kolaylığı vardır²⁴.

Faz I/II çalışmalar, orta-şiddetli psöriaziste biyolojik aktivitesini kanıtlamışlardır^{25,26}. Randomize, çift-kör, plasebo kontrollü çok merkezli bir faz II çalışmasında 0.3 mg/kg/hafta iv olarak 8 hafta süreyle verilmiş ve belirgin histolojik ve klinik düzelme sağlamıştır²⁷. Yine başka bir fazI/II çalışmasında sc olarak 1, 2 ve 4mg/kg /hafta 12 hafta süresince verilmiş ve 1mg/kg alan hastaların %30'unda, 2mg/kg alan hastaların ise %25'inde PASI skorunda \geq %75'lik düzelme sağlanmıştır. Faz III çalışmalarda da başarılı bulunmuştur²⁴.

İlaç iyi tolere edilir. En sık görülen yan etkiler bulantı, kusma, baş ağrısı, ateş-titremler, abdominal ağrıdır²⁴.

Efaluzimab ile tedavide klinik yanıtın 4 hafta gibi kısa bir sürede ortaya çıktığı gözlenmiştir. Ancak etkisi geri dönüşümlü olup, tedavinin sonlandırılmasıyla 60-80 gün içinde psöriazis lezyonlarında relaps gözlenir²⁴.

2- CTLA4lg

CTLA4 (sitotoksik T lenfosit ile ilişkili antijen 4)'ün ekstraselüler kısmı ile insan IgG'sinin Fc kısmının birleştirilmesi ile oluşturulmuş şimerik füzyon proteindir. Antijen sunucu hücrelerdeki CD80 (B7-1) ve CD86 (B7-2)'ya bağlanarak bunların T hücre yüzeyindeki CD28 ile kostimülasyonunu önler. Böylelikle T hücre aktivasyonu bloke olur^{10,15,28}.

Yapılan bir çalışmada hastaların %46'sında doza bağlı olarak \geq %50 iyileşme gözlenmiştir. Bu klinik düzelme lezyonel T hücrelerinde ve keratinosit proliferasyonunda azalma ile ilişkili bulunmuştur. T hücre apoptozisinde artış gözlenmemiştir²⁹.

Psöriaziste etkisi çalışılan ilk biyolojik ajan olmasına rağmen kullanımına yönelik daha çok çalışma önerilmektedir²⁸.

3-IDEC-114 (primatize anti-CD80 monoklonal antikör)

Antijen sunucu hücre yüzeyinde bulunan CD80 reseptörüne yüksek afinite ile bağlanan primatize monoklonal antikördür. CD28/CD80 interaksyonunu bloke ederken CTLA4/CD80 interaksyonunu etkilemez^{10,11,28,30}.

Yapılan bir prelininer tek doz çalışmada psöriaziste klinik ve histolojik düzleme gözlenmiştir²⁸.

4-Siplizumab

T hücre yüzeyindeki CD2'ye karşı geliştirilmiş humanize monoklonal antikördür. CD2/LFA-3 kostimülatör sinyal yolağını bloke eder. Alefacept'e benzer olarak periferel lenfosit sayısını azaltmaktadır^{10,11,28}.

Faz I/II çalışmalarında sc uygulama ile bazı hastalarda doza bağlı olarak belirgin yanıt alınmıştır²⁸.

5-Daclizumab (anti-CD25, Zenapax®)

IL-2, T hücrelerinin proliferasyonunu sağlar. Aktif T hücre yüzeyinde bulunan IL-2 reseptörü ile T hücre proliferasyonu kontrol altındadır¹⁰. Daclizumab, IL-2 reseptörünün α (CD25) alt grubuna karşı geliştirilmiş humanize monoklonal antikördür. IL-2'nin reseptörüne bağlanmasını inhibe eder^{10,11,31,32}.

Psöriazis tedavisinde denenmiş, ancak etkisi sınırlı bulunmuştur^{31,32}. PASI skorlarında %30'luk düzleme saptanmıştır^{28,32}.

6-Basiliximab (Simulect®)

IL-2 reseptörüne karşı geliştirilmiş bir diğer şimerik monoklonal antikördür^{10,28,33}.

Şiddetli psöriaziste siklosporin ile kombine kullanılmıştır²⁸. Klasik plak psöriazis ve püstüler psöriaziste etkili olduğu gösterilmiştir^{10,33,34}.

7-OKTcdr4a (Imuclone®)

Humanize anti-CD4 IgG4 monoklonal antikördür. CD4(+) T hücre aktivitesini bloke eder^{10,28,35}.

Orta-şiddetli psöriazis tedavisinde çok merkezli, plasebo kontrollü tek bir çalışmada kullanılmış ve iyi tolere edilmiştir. Yüksek doz kullanılan grupta PASI skorunda %56'lık azalma saptanmıştır³⁵.

8-SDZ ASM 981

Yeni bir ascomycin makrolaktam derivativesidir. Antijen spesifik ya da spesifik olmayan uyarıdan sonra T hücre proliferasyonunu önler. T hücre ve mast hücrelerinden proinflamatuvar sitokin üretiminin spesifik inhibitörüdür³⁶.

Son zamanlarda yapılan faz I/II randomize, çift-kör, plasebo kontrollü bir çalışmada kullanılmış ve PASI skorunda %75'lik azalma gözlenmiştir³⁷.

C-İmmün Değişikliklerin Düzenlenmesi

T hücreleri aktive olduktan sonra klonal proliferasyona uğrarlar ve tip 1 veya tip 2 efektör hücrelere diferansiyel olurlar. Th 1 ya da Tc 1 efektör hücreler, CD4(+) ya da CD8(+) T hücrelerdir ve tip 1 sitokin (IL-2, IFN- γ , TNF- α gibi.) üretirler. Psöriaziste tip 1 sitokinlerinin aşırı ekspresyonu söz konusudur. Th 2 ya da Tc 2 tip sitokinlerin (IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-11 gibi.) verilmesiyle T1 hücrelerin proliferasyonu ve sitokin üretimi önlenmiş olur^{8,10,11,28}.

1-Rekombinan insan IL-10 (Tenovil®)

IL-10 uygulaması, sitokin profillerini Th 2 yönünde değiştirir⁸. Yapılan bir pilot çalışmada günlük sc uygulaması etkili ve güvenilir bulunmuştur³⁸. Ancak psöriatik artritli hastalarda yapılan çift-kör, plasebo kontrollü bir çalışmada 4 haftalık sc uygulama ile deri lezyonları gerilerken eklem bulgularında değişiklik saptanmamıştır³⁹. Psöriaziste orta dereceli fayda sağlanmıştır^{10,11,15}. Bununla birlikte psöriazisli hastalardaki relaps oranını azaltıp, hastalısız dönemleri uzatabilir⁴⁰.

İyi tolere edilmekle birlikte,^{10,11,15} yan etki olarak gecikmiş tip hipersensitivite reaksiyonlarında azalma¹⁵ gözlenmiştir.

2-Oprelvekin (rekombinan humanize IL-11)

Psöriaziste faz I bir çalışmada sc olarak kullanılmış ve faydalı bulunmuştur¹⁰.

3-Psoraxine

Leishmaniazis'e karşı direnç oluşturulmak üzere geliştirilmiş bir aşıdır.

Şiddetli psöriaziste aşıli hastalarda PASI skorlarında belirgin azalma gözlenmiştir. Etki mekanizması bilinmemekle birlikte prelinik çalışmalar kurgu aşamasındadır²⁸.

4-Peptide T

HIV'in gp 120 proteininin V2 bölgesinden elde edilen bir oktapeptittir. İmmünmodülatör etkisi bulunmaktadır.

Spesifik olarak IL-10 üretimini artırır ve IL-2 ve INF- γ üretimini engeller⁴¹. Birkaç küçük çalışmada psöriaziste düzelme gözlenmiştir⁴².

D-İnflamatuvar Sitokinlerin İnaktivasyonu

Aktif T hücrelerinden salınan birçok sitokin, psöriazisin fenotipik ekspresyonunda önemli role sahiptir. Bu nedenle bu sitokinlerin her biri monoklonal antikorlar ve füzyon proteinleri ile blokaj için potansiyel birer hedefdir. Bunlardan en önemlisi TNF- α 'dır, çünkü psöriazisteki immün yanıtın düzenlenmesinde primer sitokindir^{8,10,11}.

1-Etanercept (Enbrel®)

Tamamen insan dimerik füzyon proteini olan Etanercept, insan IgG1'inin Fc kısmıyla birleştirilmiş insan TNF- α reseptöründen oluşmaktadır. TNF- α 'ya kompetitif olarak bağlanır ve aktivitesini bloke eder. Böylelikle hücre yüzey reseptörleriyle ilişkisini önlemiş olur^{11,43}.

Psöriazisli hastaların deri lezyonlarında ve serumlarında TNF- α seviyelerinin arttığı ve bu değerlerin PASI skorlarıyla korele olduğu ve etkili tedavi sonrasında klinik düzelmeye seviyesinin azaldığı gösterilmiştir⁴³.

Haftada 2 kez sc olarak 25-50 mg ya da haftada 1 kez sc 50 mg uygulanım şemaları mevcuttur. Hastalar tarafından evde de uygulanabilir⁴³.

Etanercept, romatoid artrit ve psöriatik artrit tedavisinde FDA onayı olan bir biyolojik ajandır⁴³. Psöriatik

artritte etkinliği ve güvenilirliği son yıllarda yapılan iki randomize, plasebo kontrollü çalışmada gösterilmiştir^{44,45}. Psöriatik artritte dramatik ve hızlı etki sağlanmaktadır^{10,11}. Orta- şiddetli psöriaziste monoterapi olarak kullanıldığı çift-kör, randomize, plasebo kontrollü bir çalışmada, haftada 2 kez 25 mg sc uygulama ile 12 haftalık tedavi sonunda etanercept alan hastaların %30'unda PASI skorunda \geq 75 düzelme saptanmıştır⁴⁶.

Etanercept, iyi tolere edilir^{15,44}. Kontrollü çalışmalarda plaseboya oranla daha sık görülen tek yan etki, %37 oranında hafif-orta derecede enjeksiyon bölgesi reaksiyonlarıdır. Bunlar tedavinin ilk ayı içinde ortaya çıkıp zamanla kaybolurlar ve tedavinin sonlandırılmasını gerektirmez. Etanercept ile tedavi gören hastalarda plaseboya oranla enfeksiyon riski açısından belirgin farklılıklar gözlenmemiştir. Yine tedaviyle ilişkili olarak düşük de olsa tüberküloz görülme olasılığı bulunmaktadır⁴³. Diğer yan etkileri arasında hematolojik anomaliler (pansitopeni, aplastik anemi) ve allerjik reaksiyonlar yer alır^{12,43,44,47}. Otoantikör (ANA, anti-DsDNA) oluşumu, nadiren SLE/SCLE görülebilir^{12,43,47}. Multipl skleroz gibi demyelinizan hastalıklarda kötüleşme meydana gelebilir^{12,43}. Malinite insidansında normal popülasyona oranla artış saptanmamakla birlikte,⁴³ yedi hastada skuamöz hücreli karsinomun geliştiği bir yayın⁴⁸ bulunmaktadır. Gebelikte B kategorisinde olup, süte geçip geçmediği konusunda yeterli veri yoktur⁴³.

2-Infliximab (Remicade®)

TNF- α 'ya spesifik şimerik monoklonal antikorudur^{11,15,49-52}. TNF- α 'nın hem solübl hem de transmembran formları vardır. İnfliximab, plazma ve hastalıklı dokuda her iki formunu da bağlar ve böylelikle reseptörüne bağlanmasını bloke eder. IgG1 izotipine sahip olması nedeniyle transmembran TNF- α eksprese eden hücrelerin antikor bağımlı ya da kompleman aracılı lizisine neden olur^{49,52}.

Tedavinin başlangıcında, 2 ve 6.haftalarda 5 ve 10mg/kg dozlarında iv 2-3 saatlik infüzyonla uygulanır^{11,49}.

Crohn hastalığı ve romatoid artrit tedavisinde FDA onayı vardır^{11,49,50,52}. Psöriaziste plasebo kontrollü, çift-

kör yapılan bir çalışmada hastaların %82'sinde PASI skorunda \geq %75 düzelmeye saptanmıştır. Hastaların çoğu 6-8 hafta içinde bu iyileşmeyi göstermiştir. Klinik yanıt hızlı ortaya çıkmaktadır⁵⁰.

İnfliximab iyi tolere edilir^{12,15,49-51}. Yan etkileri arasında infüzyonla ilişkili reaksiyonlar, baş ağrısı, diyare, ürtiker, serum hastalığı ve enfeksiyonlar yer alır^{12,49,50,52}. Lupus benzeri semptomlar ve geçici ANA(+)'liği de görülebilir⁴⁹. İnfliximab tedavisiyle tbc reaktivasyonu bildirildiğinden, tedavi öncesi tbc taraması yapılmalıdır^{12,49}. Gebelikte kullanımı bilinmemektedir⁴⁹.

3-ABX-IL-8

Keratinosit kaynaklı IL-8, kemotaktik bir sitokindir^{10,11,28,53}. Psöriazis lezyonlarında IL-8 ve reseptörünün ekspresyonu artmıştır^{28,53}. ABX-IL-8, IL-8'e karşı geliştirilmiş humanize IgG2 monoklonal antikordur ve IL-8'in biyolojik etkilerini bloke eder^{10,11,28,53}. Erken çalışmalarda psöriaziste, hastaların %25'inde \geq %75 klinik ve histolojik düzelmeye gözlenmiştir. Herhangi bir yan etki gözlenmemiştir¹¹.

4-SMART anti-INF- α

Humanize monoklonal antikordur. INF- γ 'ya bağlanarak inaktive eder. Psöriaziste kullanımına yönelik çalışmalar devam etmektedir^{10,11,28}.

Biyolojik Ajanların Psöriaziste Geleneksel Tedavi Yöntemleri İle Kombine Kullanımı

Psöriazis tedavisinde biyolojik ajanların diğer tedavi yöntemleriyle kombine kullanımı additif ya da sinerjik etki açısından önem taşımaktadır. Gerek topikal tedavilerin gerekse sistemik tedavilerin bu yeni ajanlar ile kombine kullanımı düşünülebilir⁵⁴.

Topikal ajanların biyolojik ajanlarla kombinasyonu, özellikle rezidü plakların tedavisi açısından önerilebilir⁵⁴.

Biyolojik ajanların fototerapi ile kombinasyonunda, fototerapinin karsinogenetik etkisi yanında biyolojik tedavilerin immun baskılayıcı etkileri, deri kanseri riski açısından göz önünde bulundurulması gereken durumlardır⁵⁴.

Metotreksat ya da siklosporin gibi sistemik immun baskılayıcı ajanlarla kullanımında ise yine additif immun baskılanma potansiyeli göz önünde bulundurulmalı ve özellikle enfeksiyonlar ve maliniteler açısından dikkatli olunmalıdır⁵⁴.

Şimdiye kadar yapılan çalışmalarda, biyolojik ajanların kemik iliği toksisitesi, nefrotoksik ya da hepatotoksik etki gibi yan etkileri görülmemiştir. Bu nedenle sistemik ajanlarla kullanımı avantaj sağlar⁵⁴.

Biyolojik ajanların bilinen teratojenik etkisi bulunmakla birlikte bu konuda sınırlı sayıda çalışma yapılmıştır. Asitretin tedavisinin teratojenitesi üzerinde bir etkisi de görülmemiştir⁵⁴.

Sonuç olarak, biyolojik ajanların geleneksel tedavi yöntemleri ile güvenli ve etkili bir şekilde kombinasyonu için daha çok çalışmaya gerek duyulmaktadır⁵⁴.

Biyolojik Ajanların Avantajları

Biyolojik ajanlar psöriazis tedavisinde yeni kullanıma girmekle birlikte oldukça umut verici görünmektedirler. Her ne kadar etkinlik ve güvenilirlik açısından daha çok çalışmaya gerek duyulsa da yan etki profillerine bakıldığında birçok konuda avantajlıdırlar.

Bu ajanların en önemli avantajı belirgin organ toksisite riski taşımamalarıdır¹⁰⁻¹². Teratojenik yan etkilerinin olmayışı nedeniyle psöriazisli gebe hastalarda iyi bir seçenek oluşturabilirler^{12,54}. Psöriazis patogeneğinde özgül basamakları hedeflediklerinden, geleneksel tedavilerle karşılaştırıldıklarında daha iyi güvenlik profili ve daha iyi etkinlik göstermekle birlikte daha uzun süreli remisyon sağlarlar⁵⁴.

Biyolojik Ajanların Dezavantajları

Biyolojik ajanların immun baskılama, enfeksiyon ve yabancı proteine karşı anafaksi riski gibi yan etkileri bulunmaktadır⁵⁵. Ancak diğer tedavilerle karşılaştırıldığında immun baskılanma ve enfeksiyon riski daha fazla değildir¹¹. Bu tedavi yöntemlerinin pahalı olması ve parenteral yolla kullanıldıklarından hasta uyumunu ileriki dönemlerde azaltabilecek olmaları kullanım güçlüğü yaratmaktadır^{55,56}.

Kaynaklar

1. Kanitakis J, Butnaru AC, Claudy A: Novel biological immunotherapies for psoriasis. *Expert Opin Investig Drugs* 2003; 12: 1111-1121.
2. Krueger JG: Pathogenic interactions of keratinocytes and T lymphocytes in psoriasis. *Psoriasis*. Ed. Roenigk HH, Maibach HI. New York, Marcel Decker 1998; 315-327.
3. Mehrabi D, DiCarlo JB, Soon SL, McCall CO: Advances in the management of psoriasis immunoclonal antibody therapies. *Int J Dermatol* 2002; 41: 827-835.
4. Heenen M: Psoriasis: pathogenesis and treatment. *Rev Med Brux* 2003; 24:139-147.
5. Berridge MJ: Lymphocyte activation in health and disease. *Crit Rev Immunol* 1997;17:155-178.
6. Trowsdale J, Comphele RD: Complexity in the major histocompatibility complex. *Eur J Immunogenet* 1992; 19: 45-55.
7. Aringer M: T lymphocyte activation- an inside overview. *Acta Med Austriaca* 2002; 29: 7-13.
8. Stephanie L, Kenneth B: The immunology of psoriasis and biologic immunotherapy. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49: 44-50.
9. Banifati C, Ameglio F. Cytokines in psoriasis. *Int J Dermatol* 1999; 38: 241-251.
10. Krueger JG: The immunologic basis for the treatment of psoriasis with new biologic agents. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46: 1-23.
11. Singri P, West DP, Gordon KB: Biologic therapy for psoriasis: the new therapeutic frontier. *Arch Dermatol* 2002; 138: 686-688.
12. Lebwohl M: New developments in the treatment of psoriasis. *Arch Dermatol* 2002; 138: 686-688.
13. da Silva AJ, Brickelmaier M, Majeau GR, Li Z, Su L, Hsu YM, Hochman PS: Alefacept, an immunomodulatory recombinant LFA-3/IgG1 fusion protein, induces CD 16 signaling and CD2/CD16-dependent apoptosis of CD 2(+) cells. *J Immunol* 2002; 168: 4462-4471.
14. Ellis CN, Krueger JG: 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.
15. Tutrone WD, Kagen MH, Barbagallo J, Weinberg JM: Biologic therapy for psoriasis: a brief history, II. *Cutis* 2001; 68: 367-372.
16. Majeau GR, Meier W, Jimmo B, Kioussis D, Hochman PS: Mechanism of lymphocyte function-associated molecule 3-Ig fusion proteins inhibition of T cell responses. Structure/ function analysis in vitro and in human CD 2 transgenic mice. *J Immunol* 1994; 152: 2753-2767.
17. Krueger JG, Papp KA, Stough DB, Loven KH, Gulliver Wp, Ellis CN, et al: A randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study evaluating efficacy and tolerability of 2 courses of alefacept in patients with chronic plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2002; 47: 821-833.
18. Ortonne JP: Clinical response to alefacept: results of a phase 3 study of intramuscular alefacept in psoriasis patients. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2003; 17: 12-6.
19. Menter MA, Krueger JG, Feldman SR, Weinstein GD: Psoriasis treatment 2003 at the new millenium: position paper on behalf of the authors. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49: 39-43.
20. Krueger JG, Callis KP: Development and use of alefacept to treat psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49: 87-97.
21. Martin A, Gutierrez E, Muglia J, McDonald CJ, Guzzo C, Gottlieb A, Pappert A, Garland WT, Bagel J, 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.
22. Bagel J, Garland WT, Breneman D, Holick M, Littlejohn TW, Crosby D, Faust H, Fivenson D, Nichols J: Administration of DAB389IL-2 to patients with recalcitrant psoriasis: a double-blind, phase II multicenter trial. *J Am Acad Dermatol* 1998; 38: 938-944.
23. Gottlieb SL, Gilleaudeau P, Johnson R, Estes L, Woodworth TG, Gottlieb AB, et al: Response of psoriasis to a lymphocyte-selective toxin (DAB-389 IL-2) suggests a primary immune, but not keratinocyte, pathogenic basis. *Nat Med* 1995; 1: 442-447.
24. Leonardi CL: Efalizumab: An overview. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49: 98-104.
25. Gottlieb AB, Krueger JG, Wittkowski K, Dedrick R, Wallicke 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-CD 11a antibody. *Arch Dermatol* 2002; 138: 591-600.
26. Gottlieb A, Krueger JG, Bright R, Ling M, Lebwohl M, Kang S, et al: Effects of administration of a single dose of humanized monoclonal antibody to CD 11a on the immunobiology and clinical activity of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42: 428-435.
27. Papp K, Bissonnette R, Krueger JG, Carey W, Galton D, Gulliver WP, et al: The treatment of moderate to severe psoriasis with a new anti-CD11a monoclonal antibody. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45: 665-674.
28. Cather JC, Cather JC, Abramovits W: Investigational therapies for psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49: 133-138.
29. Abrahms JR, Lebwohl MG, Guzzo CA, Jegasothy BV, Goldforb MT, Goffe BS, et al: Ig-mediated blockade of T-cell costimulation in patients with psoriasis vulgaris. *J Clin Invest* 1999; 103: 1243-1252.
30. Schoph RE: IDEC-114 (IDEC). *Curr Opin Investig Drugs* 2001; 2: 635-638.
31. Wohlrab J, Fischer M, Taube KM, Marsch WC: Treatment of recalcitrant psoriasis with daclizumab. *Br J Dermatol* 2001; 144: 209-210.
32. Krueger JG, Walters IB, Miyozawa M, Gilleaudeau P, Hakimi J, Light S, Sherr A, Gottlieb AB: Successful in vivo blockade of CD25 (high-affinity interleukin 2 receptor) on T cells by administration of humanized anti-Tac antibody to patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2000; 43: 448-458.
33. Salim A, Emerson RM, Dalziel KL: Successful treatment of severe generalized pustular psoriasis with basiliximab (interleukin-2 receptor blocker). *Br J Dermatol* 2000; 143: 1121-1122.
34. Owen CM, Harrison PV: Successful treatment of severe psoriasis with basiliximab, an interleukin-2 receptor monoclonal antibody. *Clin Exp Dermatol* 2000; 25: 195-197.

35. Gottlieb AB, Lebwohl M, Shirin S, Sherr A, Gilleaudeau P, Singer G, 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.
36. Grassberger M, Baumruker T, Enz A, Hiestand P, Hultsch J, Kalthoff F, et al: A novel anti-inflammatory drug, SDZASM 981, for the treatment of skin disease: in vitro pharmacology. *Br J Dermatol* 1999; 141: 264-273.
37. Rappersberger K, Komor M, Ebelin M, Scott G, Burtin P, Greig G, et al: Pimecrolimus identifies a common genomic anti-inflammatory profile, is clinically highly effective in psoriasis and is well tolerated. *J Invest Dermatol* 2002; 119: 876-877.
38. Asadullah K, Sterry W, Ebeling M, Friedrich M, Leupold M, Jasulaitis D, et al: Clinical and immunological effects of IL-10 therapy in psoriasis. *Br J Dermatol* 1999; 141: 989.
39. McInnes IB, Illei GG, Danning CL, Yarbom CH, Crone M, Kuroiwa T, et al: IL-10 improves skin disease and modulates endothelial activation and leucocyte effector function in patients with psoriatic arthritis. *J Immunol* 2001; 167: 4075-4082.
40. Friedrich M, Docke WD, Klein A, Philipp S, Voik HD, Sterry W, et al: Immunomodulation by interleukin-10 therapy decreases the incidence of relapse and prolongs the relaps-free interval in psoriasis. *J Invest Dermatol* 2002; 118: 672-677.
41. Raychaudhuri SP, Farber EM, Raychaudhuri SK: Immunomodulatory effects of peptide T on Th 1/Th2 cytokines. *Int J Immunopharmacol* 1999; 21: 609-615.
42. Gulliver WP, Adams M, Farnand D, Farber E: Peptide-T: a novel neuro peptide analog for the treatment of psoriasis. *Br J Dermatol* 1999; 141: 969-1000.
43. Goffe B, Cather JC: Etanercept: an overview. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49: 105-111.
44. Mease PJ, Goffe BS, Metz J, Vanderstoep A, Finck B, Burge DJ: Etanercept in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a randomized trial. *Lancet* 2000; 356: 385-390.
45. Mease P, Kivitz A, Burch F, Siegel E, Cohen S, Burge D: Improvement in disease activity in patients with psoriatic arthritis receiving etanercept (ENBREL): results of a phase 3 multicenter clinical trial [abstract]. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 226.
46. Gottlieb AB, Lowe N, Matheson RT, Lebsack ME: Efficacy of etanercept in patients with psoriasis. *Ann Dermatol Venereol* 2002; 129: 280.
47. 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: 334-335.
48. Smith KJ, Skelton AG: Rapid onset of cutaneous squamous cell carcinoma in patients with rheumatoid arthritis after starting tumor necrosis factor alpha receptor Ig G1-Fc fusion complex therapy. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45: 953-956.
49. Gottlieb AB: Infliximab for psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49: 112-117.
50. 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: 1842-1847.
51. Mang R, Stege H, Ruzicka T, Krutmann J: Response of severe psoriasis to infliximab. *Dermatology* 2002; 204: 156-157.
52. Voigtlander C, Luftl M, Schuler G, Hertl M: Infliximab (anti-tumor necrosis factor alpha antibody): a novel, highly effective treatment of recalcitrant subcorneal pustular dermatosis (Sneddon-Wilkinson disease). *Arch Dermatol* 2001; 137: 1571-1574.
53. Yang XD, Corvalan JR, Wang P, Roy CM, Davis CG: Fully human anti-interleukin-8 monoclonal antibodies: potential therapeutics for the treatment of inflammatory disease states. *J Leukoc Biol* 1999; 66: 401-410.
54. Lebwohl M: Combining the new biologic agents with our current psoriasis armamentarium. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49: 118-124.
55. Callen JP: New psoriasis treatments based upon a deeper understanding of the pathogenesis of psoriasis vulgaris and psoriatic arthritis: a personal appraisal of their use in practice. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49: 351-356.
56. Craze M, Young M: Integrating biologic therapies into a dermatology practice: practical and economic considerations. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49: 139-142.