

# Psoriaziste Etanersept Tedavisi

## ETANERCEPT TREATMENT IN PSORIASIS

Dr. Emel BÜLBÜL BAŞKAN,<sup>a</sup> Dr. Mediha YILMAZ,<sup>a</sup> Dr. Semra TOKER,<sup>a</sup> Dr. Şükran TUNALI<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Dermatoloji AD, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, BURSA

### Özet

**Amaç:** Psoriazis tedavisinde yer alan immünsüpresif ajanların uzun süre kullanımı sonucu hepatotoksisite, nefrotoksisite, teratojenite, myelosüpresyon gibi yan etkiler ortaya çıkabilir. Bu durum biyolojik ajanların kullanımını gündeme getirmiştir. Çalışmamızda bir tümör nekrozis faktör- $\alpha$  antagonisti olan etanersept kullanılan hastalarımızda tedavinin etkinliğini, süresini, yan etkilerini retrospektif olarak değerlendirmeyi amaçladık.

**Gereç ve Yöntemler:** Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Kliniği'nde 2005-2006 yıllarında, tek başına veya diğer immünsüpresif ajanlarla kombine olarak etanersept tedavisi alan 13 psoriazis olgusunun klinik özellikleri, PASI skorundaki değişimler, yan etkiler ve tedavi sürelerine ait bilgiler olgu dosyalarından kayıt alınarak incelendi.

**Bulgular:** Olgularımızın 7'si kadın, 6'sı erkek olup yaşları 30-72 yıl arasında değişmekte idi. Olguların 10'unda yaygın plak tipi psoriazis, 2'sinde eritrodermik, birinde jeneralize püstüller psoriazis tanısı konmuştu. Onbir olguya psoriatik artritis eşlik etmekteydi. Olguların başlangıç ortalama PASI değeri 11.1, tedavi sonrası 3.49 idi. Tedavi öncesi ve sonrası PASI değişimi istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Wilcoxon testi,  $p=0.003$ ). Etanersept tedavisi 2 olguda metotreksat, 3 olguda siklosporin, bir olguda prednizolon tedavisi ile kombine olarak uygulandı. Başlangıç dozları 6 olguda 50 mg/hafta, 7 olguda 100 mg/hafta idi. Etanersept tedavi süresi 1-14 ay arasında değişmekte idi. Bir olguda üst solunum yolu enfeksiyonu, bir olguda idrar yolu enfeksiyonu, bir olguda renal tüberküloz yan etki olarak gözlemlendi.

**Sonuç:** Etanersept tedavisinin klasik tedavilere dirençli psoriazis olguları dışında, sistemik immün baskılayıcı ajanların doz azaltılması veya kesilmesi gereken durumlarda düşünülebilecek bir tedavi alternatifi olduğu gözlemlendi.

**Anahtar Kelimeler:** Artrit, psoriatik; tümör nekrozis faktör-alfa

**Türkiye Klinikleri J Dermatol 2007, 17:155-159**

### Abstract

**Objective:** In psoriasis treatment long-term use of systemic immunosuppressives can cause serious side effects like hepatotoxicity, nephrotoxicity, teratogenicity and myelosuppression. Thus, biologic agents promising long term safety in psoriasis treatment are introduced in dermatologic practice. In this retrospective study, we aimed to evaluate efficacy, treatment period and side effects of etanercept therapy.

**Material and Methods:** In Uludağ University Medical Faculty Dermatology Department between years 2005-2006 thirteen psoriasis patients have been followed up and treated with etanercept therapy single or in combination with other immunosuppressive agents. Thirteen psoriasis patients' clinical characteristics, changes in PASI score, side effects and treatment time were retrospectively evaluated.

**Results:** There were 7 women, 6 men who aged between years 30-72. Ten of them were diagnosed as generalize plaque type psoriasis, 2 as eritrodermic psoriasis, one of them as generalize pustular psoriasis. Eleven have psoriatic arthritis. We found initial mean PASI score as 11.1, after treatment mean PASI as 3.49. Improvement in PASI was statistically significant (Wilcoxon test;  $p=0.003$ ). Two cases received etanercept in combination with methotrexate, 3 with cyclosporine, one with prednisolone. In 6 cases, initial treatment doses were 50 mg/week, in 7 cases were 100 mg/week. Etanercept treatment period was between 1-14 months. Upper respiratory system infection (one case), urinary system infection (one case) and renal tuberculosis (one case) were side effects that observed.

**Conclusion:** Etanercept may be an alternative treatment in psoriasis patients who are resistant to classical treatments or have severe side effects that requiring the withdrawal of other immunosuppressive agents.

**Key Words:** Arthritis, psoriatic; tumor necrosis factor-alpha

**Geliş Tarihi/Received:** 30.12.2006 **Kabul Tarihi/Accepted:** 06.04.2007

Bu çalışma XXI. Ulusal Dermatoloji Kongresinde poster olarak tebliğ edilmiştir (5-10 Eylül 2006, Antalya).

**Yazışma Adresi/Correspondence:** Dr. Mediha YILMAZ  
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Dermatoloji AD, BURSA  
mediha\_ylmz@yahoo.com

Copyright © 2007 by Türkiye Klinikleri

**P**soriazis keskin sınırlı, eritemli, skuamli plaklarla karakterize kronik bir deri hastalığıdır. Psoriazisin patogenezi tam olarak aydınlatılmamakla beraber T hücreleri ve keratinositler tarafından üretilen ve tümör nekrozis faktörü de içeren proinflamatuvar sitokinler patogenezi önemli bir rol oynamaktadır.<sup>1</sup>

Psoriasis genellikle kronik bir seyir göstermesi, uygulanan tedavilerin uzun süre devam etmesini gerektirir. Bugüne dek kullanılan sistemik immün baskılayıcı ajanların uzun dönem kullanımına bağlı hepatotoksisite, nefrotoksisite, teratojenite, miyelosüpresyon gibi yan etkilerden dolayı biyolojik ajanların kullanımı gündeme gelmiştir.

Biz de burada, bir tümör nekrozis faktör antagonisti olan etanersept tedavisi almış 13 psoriasis olgusunun dosyalarından geriye dönük toplanan PASI skorları, yan etki ve tedavi süresi gibi verileri inceleyerek elde ettiğimiz sonuçları sunuyoruz.

### Gereç ve Yöntemler

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Kliniği'nde 2005-2006 yıllarında, tek başına veya diğer immünsüpresif ajanlarla kombine olarak etanersept tedavisi alan 13 psoriasis olgusunun klinik özellikleri, PASI skorundaki değişimler, yan etkiler ve tedavi sürelerine ait bilgiler olgu dosyalarından kayıt alınarak incelendi.

Tüm olgularda etanersept tedavisi uygulanması için Sterry ve ark.nın<sup>2</sup> konsensus raporundaki

kriter göz önüne alınmıştı. Ayrıca tüm hastaların tedavi öncesi tüberküloz taraması amacıyla göğüs hastalıkları konsültasyonu sonucu, akciğer filmi ve ppd testi sonuçları mevcuttu.

### İstatistiksel Analiz

Olguların tedavi öncesi ve sonrasındaki PASI skorlarının anlamlılığı için Wilcoxon testi, iki farklı doz kullanan olgu gruplarının yaş ve cinsiyet açısından homojen olup olmadığının saptanması ve iki grup arasındaki PASI değişimi anlamlılığı için Mann-Whitney testi kullanıldı. PASI farkının süre ile ilişkisinde Pearson korelasyon testinden yararlanıldı. P< 0.05 değeri anlamlı kabul edildi.

### Bulgular

2005-2006 yıllarında kliniğimize başvuran 13 olgunun dermografik özellikleri Tablo 1'de özetlenmiştir. Hastalık süreleri 10-50 yıl arasında değişen olguların tümünün öncesine ait topikal ve ultraviyole tedavi yanında metotreksat ve/veya siklosporin gibi sistemik immünsüpresif ajan kullanım öyküsü mevcuttu. Olguların 11'ine psoriatik artrit eşlik etmekteydi ve tümünde daha önce uygu-

**Tablo 1.** Olguların dermografik özellikleri.

Hasta No	Yaş/cins	Psoriasis tipi	Hastalık süresi (yıl)	Artropati	Önceki tedaviler	Yan etkiler
1	61/K	Yaygın plak tip	30	+	Topikal steroid, Mtx PUVA	Mtx'a yanıtız, artropati
2	36/E	Yaygın plak tip	20	-	Mtx,CsA asitretin	Hiperlipidemi, nefrotoksisite, hepatotoksisite
3	47/E	Yaygın plak tip	11	+	Mtx, PUVA, CsA, mikofenolat	Nefrotoksisite, Mtx'a bağlı bulantı,kusma, hepatotoksisite
4	47/E	Yaygın plak tip	30	+	Topikal steroid, Mtx	Mtx ile artropatiye yanıtızlık
5	41/K	Yaygın plak tip	20	+	Mtx, PUVA, CsA	Tedaviye yanıtız şiddetli artrit
6	62/K	Eritrodermik	30	+	Mtx, CsA	Mtx'a yanıtız artropati,CsA ile hipertansiyon
7	36/K	Yaygın plak tip	12	+	Mtx,UVB, CsA	UVB'ye yanıtız, Mtx total doz aşımı, CsA ile proteinüri
8	49/K	Yaygın plak tip	11	+	CsA, Mtx	CsA ile hipertansiyon
9	42/K	Yaygın plak tip	10	-	Mtx, UVB, PUVA, asitretin	Hepatotoksisite, diğer tedavilere yanıtız
10	66/E	Generalize püstüler	20	+	Asitretin, Mtx, CsA	Mtx ile hepatotoksisite, diğer tedavilere yanıtız
11	34/K	Yaygın plak tip	10	+	Topikal steroid, Mtx	Mtx'a yanıtız artropati
12	30/E	Yaygın plak tip	12	+	Mtx, asitretin, CsA (5 mg/kg/gün)	CsA ile nefrotoksisite, diğer tedavilere yanıtızlık
13	72/E	Eritrodermik	50	+	Topikal steroid, Mtx, UVB, CsA, mikofenolat, asitretin	Nefrotoksisite, Mtx ile lökopeni

Mtx: Metotreksat CsA: Siklosporin

lanmış tedavilere yanıtızlık ve/veya nefrotoksisite ya da hepatotoksisite gibi bir yan etki ortaya çıkmıştı.

Olguların hiçbirinde tedavi öncesi değerlendirilmede aktif tüberküloz enfeksiyonuna rastlanmadı. Olguların ppd değeri 0 mm ile 19 mm arasında değişmekteydi. Üç olguda göğüs hastalıkları konsültasyonu sonucu ppd değerinden dolayı profilaktik isoniazid (300 mg/gün) tedavisi başlandı.

Olguların başlangıç ortalama PASI değeri 11.1, tedavi sonrası 3.49 idi. Tedavi öncesi ve sonrası PASI değişimi istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p= 0.003$ ). Etanersept tedavisi 2 olguda metotreksat, 3 olguda siklosporin, bir olguda da prednizolon tedavisi ile birlikte kullanılmıştı. Başlangıç dozları 6 olguda 50 mg/hafta, 7 olguda 100 mg/hafta idi. Olgular başlangıç dozlarına göre iki gruba ayrıldı. Her iki grup yaş ve cinsiyet açısından homojen idi. Başlangıç dozu 50 mg/hft olan olguların ilk PASI ortalaması 9.94, tedavi sonrası PASI ortalaması 3.74; başlangıç dozu 100 mg/hft olan olguların ilk PASI ortalaması 12.06, tedavi sonrası PASI ortalaması 3.28 idi. Her iki doz uygulaması ile tedavi sonrası PASI değişimleri anlamlı bulundu (50 mg/hft grubu için  $p= 0.043$ ; 100 mg/hft grubu için  $p= 0.028$ ).

Etanersept tedavi süresi 1-14 ay arasında değişmekte idi (ortalama 5.5 ay). Tedavi süresi ile

PASI değişimi arasında istatistiksel olarak bir ilişki bulunmamıştır ( $p> 0.05$ ). Etanersept tedavisine ait parametreler Tablo 2'de özetlenmiştir. Yan etki olarak bir olguda üst solunum yolu enfeksiyonu, bir olguda idrar yolu enfeksiyonu, bir olguda renal tüberküloz gözlemlendi.

## Tartışma

Psoriasis plaklarının oluşmasında T lenfositler ve keratinositler tarafından üretilen sitokinler önemli rol oynamaktadır. Bu sitokinler arasında bulunan tümör nekrozis faktörün psoriatik lezyonlarda hastalısız deri alanlarına göre artmış olduğu gösterilmiştir. Tedavi sonrası hem serumda hem de lezyonlu alandaki tümör nekrozis faktör seviyelerinin klinik iyileşme ile orantılı olarak düştüğü gözlenmiştir.<sup>1</sup>

Kronik bir hastalık olan psoriasisde topikal tedaviler ve fototerapi orta ve şiddetli derecedeki hastalıkta yetersiz kalırken uzun süreli fototerapi uygulamaları kutanöz malignite riskini artırmaktadır. Sıkça kullanılan metotreksat ve siklosporin tedavilerinin uzun süre kullanılmaları durumunda hepatotoksisite ve nefrotoksisite gelişebilir. Klinik cevapsızlık ve yan etki gibi sorunlardan ötürü kullanıma giren biyolojik ajanlardan etanersept %100 insan kaynaklı tümör nekrozis faktör reseptörüdür. Doğal reseptörlerden daha fazla affinite ile tümör

**Tablo 2.** Etanersept tedavisine ait parametrelerin özeti.

Hasta No	Etanersept başlangıç dozu	Kombinasyon tedavisi	Tedavi süresi	PASI Son	PASI Başlangıç	Yan etki
1	50 mg/hafta	–	1 ay	2.8	4.5	–
2	100 mg/hafta	–	2 ay	6.4	20,6	ÜSYE*
3	50 mg/hafta	–	3 ay	0	12	–
4	100 mg/hafta	Mtx 20 mg/hafta	12 ay	0	4.6	–
5	100 mg/hafta	Siklosporin 5 mg/kg/gün	14 ay	1.5	17.4	–
6	100 mg/hafta	–	3 ay	2.7	Eritrodermi	İYE†
7	50 mg/hafta	Deltakortril 1mg/kg/gün	5.5 ay	6	9	Renal Tbc‡
8	100 mg/hafta	Mtx 10 mg/hafta	9 ay	2.2	7.7	–
9	50 mg/hafta	–	11 ay	2.2	9.6	–
10	50 mg/hafta	Siklosporin 3 mg/kg/gün	2 ay	7.7	14.6	–
11	100 mg/hafta	–	3 ay	4.8	16.1	–
12	100 mg/hafta	Siklosporin 3 mg/kg/gün	1 ay	4.8	6	–
13	50 mg/hafta	–	5 ay	1.6	Eritrodermi	–

\*Üst solunum yolu enfeksiyonu †İdrar yolu enfeksiyonu ‡Tüberküloz

nekrozis faktöre bağlanarak tümör nekrozis faktörü inaktif hale getirir.<sup>3</sup>

Literatürde etanerseptin psoriasis hastalarında hem fiziksel hem de psikolojik olarak belirgin iyileşme sağladığı bildirilmiştir. Gordon ve ark.nın<sup>1</sup> yaptığı üç plasebo kontrollü-çift kör klinik çalışmanın analizinde etanerseptin doza bağımlı olarak PASI, hasta ve doktorun global değerlendirme skorlarında etkili olduğu bildirilmiştir. Bizim hastalarımızda da tedavi öncesi ve sonrası PASI değişimi istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p= 0.003).

Olgularımızın 6'sında etanersept başlangıç tedavi dozu 50 mg/hafta ve 7'sinde ise 100 mg/hafta idi. Her iki tedavi rejiminin de benzer şekilde tolere edildiğini fakat 100 mg/hafta tedavi rejimi ile PASI skorunda daha hızlı bir düşüş sağlandığını gözlemledik. Bu gözlemimiz de Gottlieb ve ark.nın<sup>4</sup> çok merkezli çalışması ile uyumluluk göstermektedir. Olgularımızın 6'sında etanersept tedavisi ile beraber önceden kullanılan immun baskılayıcı tedavi devam ettirilmişti. Farklı başlangıç dozları kullanan gruplarda kombinasyon tedavisi alan olguların sayısı istatistiksel olarak yetersiz olduğundan kombinasyon tedavilerinin PASI değişime etkisi araştırılmamıştır. Dolayısıyla, anlamlı PASI değişimlerinde kombine olarak kullanılan immun baskılayıcıların olası bir additif etkisi yadsınamaz.

Etanersept tedavi süremiz ortalama 5.5 ay idi. Bu tedavi süresi literatürde bildirilen çalışmalardan<sup>5,6</sup> biraz daha uzun görünmekle birlikte özellikle artropatinin eşlik ettiği olgularda "basamaklı" iniş tedavisi tercih edildi ve 100 mg/hafta, 50 mg/hafta, 25 mg/hafta ve 25 mg/iki haftada bir olacak şekilde azaltılarak tedaviye devam edildi. Doz azaltımı sırasında psoriatik lezyonlarda alevlenme gözlenmedi.

Kırksekiz ve 60 haftalık etanersept tedavisinin ilk sonuçları, 100 mg/hafta dozunda kullanıldığında etkinlik ve yan etki olarak 24. hafta sonuçları ile benzer olduğunu düşündürmektedir.<sup>7</sup> 24. haftadan sonra doz azaltımı ile ilk başlangıç PASI değerinde gözlenen %75'lik iyileşmede hafif bir düşüş görülebilir.

Olgularımızın 3'ünde siklosporin tedavisinin yan etkilerinden dolayı etanersept tedavisi eklenmiş ve siklosporin dozu tedricen azaltılabılmıştır. Siklosporin ile kombine edildiği dönemde hiper-

tansiyon, nefrotoksisite, enfeksiyonlar veya diğer yan etkilerde artış gözlemlenmemiştir. Bu gözlemimiz önceki bildirimler ile uyumludur.<sup>8,9</sup> Ayrıca siklosporin kesildikten sonra olguların hiçbirinde rebound veya alevlenmeye rastlanmamıştır. Olguların 2'sinde metotreksat ve etanersept kombinasyon tedavisi kullanılmış ve kombinasyon tedavisi döneminde yan etkilerde artışa rastlanmamıştır.

Tümör nekrozis faktör immün yanıtta önemli bir rol oynadığından, inhibisyonu sonucu hastalarda artmış enfeksiyon riski söz konusudur. Amerika Birleşik Devletleri, Kanada ve Batı Avrupa'da yapılan üç randomize, çift kör, plasebo kontrollü klinik çalışmanın analizinde etanersept genel olarak güvenli bulunmuş; 1347 hastanın değerlendirildiği çalışmada fırsatçı enfeksiyon ya da tüberküloz reaktivasyonu bildirilmemiştir.<sup>4</sup> Bizim olgularımızda etanersept tedavisi hastalar tarafından iyi tolere edildi ve tedavi süresince bir olguda üst solunum yolu, bir olguda idrar yolu enfeksiyonu, bir olguda ise renal tüberküloz yan etki olarak gözlemlendi. Etanersept tedavisi sırasında tüberküloz gelişme riskinin 100.000 hastada 28.3 olduğu bildirilmiştir.<sup>10</sup> Bizim 1 olgumuzda başlangıç tarama testleri negatif olmasına rağmen renal tüberküloz gelişimi dikkat çekicidir. Ayrıca olgularımızın 3'ünün ppd düzeyinin >5 mm olmasından dolayı Romatoloji Araştırma Eğitim Derneğinin II. Uzlaş Toplantısı Raporu'na<sup>11</sup> dayanarak bu olgularda TNF- $\alpha$  bloker ajan tedavisi öncesinde ve sırasında profilaktik antitüberküloz tedavi uygulamanın uygun bir yaklaşım olacağını düşünüyoruz.

#### KAYNAKLAR

1. Gordon K, Korman N, Frankel E, et al. Efficacy of etanercept in an integrated multistudy database of patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2006;54:S101-11.
2. Sterry W, Barker J, Boehncke WH, et al. Biological therapies in the systemic management of psoriasis: International Consensus Conference. *Br J Dermatol* 2004;151:S3-17.
3. Weinberg JM. An overview of infliximab, etanercept, efalizumab and alefacept as biologic therapy for psoriasis. *Clin Ther* 2003;25:S2487-505.
4. Gottlieb AB, Leonardi CL, Goffe BS, et al. Etanercept monotherapy in patients with psoriasis: A summary of safety, based on an integrated multistudy database. *J Am Acad Dermatol* 2006;54:S92-100.

5. Leonardi CL, Powers JL, Matheson RT, et al. Etanercept as monotherapy in patients with psoriasis. *N Engl J Med* 2003;349:S2014-22.
6. Papp KA, Tying S, Lahfa M, 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:S1304-12.
7. Papp KA. The long-term efficacy and safety of new biological therapies for psoriasis. *Arch Dermatol Res* 2006;298:S7-15.
8. Iyer S, Yamauchi P, Lowe NJ. Etanercept for severe psoriasis and psoriatic arthritis: observations on combination therapy. *Br J Dermatol* 2002;146:S118-21.
9. Yamauchi PS, Lowe NJ. Cessation of cyclosporine therapy by treatment with etanercept in patients with severe psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2006;54:135-8.
10. Wallis RS, Broder M, Wong J, et al. Granulomatous infections due to tumor necrosis factor blockade: correction. *Clin Infect Dis* 2004;15;39:1254-5.
11. Keser G, Direskeneli H, Akkoç N, ve ark. TNF- $\alpha$  engelle-yici ilaç kullanan olguların tedavi öncesinde tüberküloz açısından değerlendirilmesi ve alınması gerekli önlemler. RAED II. Uzlaşma Toplantısı Raporu 2005.