

TNF-Alpha Antagonistlerinin Psöriazis Dışı Dermatolojik Hastalıklarda Kullanım Alanları

Off-Label Uses of TNF-Alpha Antagonists in Dermatologic Disorders Other Than Psoriasis: Review

Dr. İbrahim ÖZMEN,^a
Dr. Erol KOÇ^a

^aDermatoloji AD,
GATA, Ankara

Geliş Tarihi/Received: 16.09.2009
Kabul Tarihi/Accepted: 26.10.2009

Yazışma Adresi/Correspondence:
Dr. Erol KOÇ
GATA,
Dermatoloji AD, Ankara,
TÜRKİYE/TURKEY
drerolkoc@yahoo.com

ÖZET Son yıllarda, moleküler biyolojinin kullanıma girmesiyle bir seri yeni biyolojik ilaç geliştirilmeye başlanmıştır. Bu ilaçlar immün sistemin spesifik moleküllerini bloke ederek etki gösterirler ve hastalıkların patogenezinde önemli rol oynayan spesifik hedefler üzerine etki göstermek için geliştirilmişlerdir. Bu spesifik hedeflerden biri olan tümör nekrozis faktör alfa (TNF- α), psöriazis patofizyolojisinde önemli rol oynadığı gösterilen bir proinflamatuvar sitokindir. Aynı zamanda TNF- α seviyelerinin birçok inflamatuvar dermatozda da arttığı tespit edilmiştir. TNF- α antagonistleri bu etkileri inhibe ederek hastalık gelişim sürecini durdurmaktadır. Günümüzde ticari olarak 3 TNF- α antagonisti ilaç mevcuttur: etanersept, infliksimab ve adalimumab. Psöriazis bu ilaçların kullanımının onaylandığı tek dermatolojik hastalıktır ancak, bu ilaçların çeşitli inflamatuvar dermatozların tedavisini etkileme potansiyeli vardır. Bu ilaçlar, patogenezinde etkili olabileceği ileri sürülen inflamatuvar deri hastalıklarının, konvansiyonel tedavilere dirençli olgularında kullanılmış ve olumlu yanıtlar alınmıştır. Cesaret verici bu sonuçlarla ilaçların endikasyon dışı kullanımları zamanla artmaya başlamıştır. Dolayısıyla bu ilaçların gelecek birkaç yıl içinde dermatoloji alanında önemli bir rol oynayacakları kuvvetle muhtemeldir. Bu makale, TNF- α antagonistlerinin dermatolojik hastalıklarda endikasyon dışı kullanımlarıyla ilgili güncel literatürlerin derlemesini içermektedir.

Anahtar Kelimeler: Psöriazis; tümör nekrozis faktör-alfa (36-68); tedavi

ABSTRACT In recent years, a series of new biologic drugs have been developed through the application of molecular biology. These drugs act by blocking specific molecules of the immune system and have been developed to act on specific targets that play an important role in the pathogenesis of the diseases. Tumor necrosis factor-alpha (TNF- α), one of these specific targets is a proinflammatory cytokine which is shown to play an important role in the pathophysiology of psoriasis. Also it is determined that TNF- α levels were increased in many inflammatory dermatoses. TNF- α antagonists abort the process of disease by inhibiting these effects. Currently there are 3 TNF- α antagonists agents commercially available: etanercept, infliximab, and adalimumab. Although psoriasis is the only condition in dermatology for which the use of these drugs has been approved, these drugs have the potential to impact the treatment of several inflammatory dermatoses. These drugs were used in the resistant cases to conventional treatments of inflammatory skin diseases in which the pathogenesis suggests that they could also be effective and positive results were obtained. The off-label use of these drugs began to increase over time with these encouraging results. Consequently, it is very likely that they will play an important role in dermatology in the next few years. This article includes a review of the current literature on off-label uses of the TNF- α antagonists in dermatologic disorders.

Key Words: Psoriasis; tumor necrosis factor alpha (36-68); therapy

Türkiye Klinikleri J Dermatol 2009;19(4):201-9

“Biyolojik ajanlar” klasik farmasötik ilaçların tersine, rekombinant DNA teknolojisi ile üretilen, reseptör veya sitokinleri spesifik olarak hedef alan, farmakolojik olarak aktif proteinlerdir. Her biyolo-

jik ajan, bedende doğal olarak oluşan maddelerin ya etkilerini bloke eder ya da görevlerini üstlenir.¹

Bu ilaçlar, dermatoloji alanında konvansiyonel tedavilere dirençli psöriazis olgularında başarılı sonuçları ile kullanıma girmiştir.^{2,3} Bununla birlikte, patofizyolojisinde biyolojik ajanların etkili olduğu basamakların rol oynayabileceği düşünülen inflamatuvar dermatozlarda da endikasyon dışı kullanım alanları bulmuş ve başarılı sonuçları bildirilmiştir.⁴

TNF- α ANTAGONİSTLERİ

TNF- α ; makrofajlar, monositler ve T lenfositlerden, ayrıca keratinositler ve dendritik hücreler gibi do-ku spesifik hücrelerden salınan proinflamatuvar bir sitokindir. Hem membrana bağlı şekilde hem de çözünebilir halde bulunur. Nükleer faktör kappa B aktivasyonu, interlökin (IL)-1, IL-6 ve IL-8 indüksiyonu ve endotel hücrelerince üretilen adezyon moleküllerinin artırılması ile inflamasyonu ilerle-

tir.⁴ Günümüzde TNF- α 'yı inhibe eden 3 biyolojik ajan mevcuttur; infliksimab, etanersept ve adalimumab.

İNFLİKSİMAB (REMICADE®)

Sabit kısmı insandan, değişken dizinleri fareden elde edilen, şimerik monoklonal IgG1 antikorudur. Romatoid artrit (RA), Crohn hastalığı, psöriazis, psöriatik artrit, ülseratif kolit ve ankilozan spondilit için onaylıdır. 0.2.6. haftalarda ve sonrasında her 8 haftada bir 3-5 mg/kg dozunda intravenöz infüzyon yoluyla verilir.¹

ETANERSEPT (ENBREL®)

İki TNF reseptörü ile insan IgG1'inin Fc bölümünün füzyonuyla oluşturulmuş olan, tamamen insan kaynaklı, çözünebilir, TNF reseptörü füzyon proteindir. psöriazis ve psöriatik artrit tedavisinde ilk onay alan TNF antagonistedir. Aynı zamanda RA, juvenil RA ve ankilozan spondilit tedavisi için de endikedir. psöriazis tedavisinde 12 hafta süreyle haftada iki kez 50 mg, daha sonra da haftada iki kez 25 mg ya da haftada bir kez 50 mg subkütan enjeksiyon şeklinde uygulanır.¹

ADALİMUMAB (HUMİRA®)

Tamamen insan kaynaklı, TNF- α spesifik, monoklonal IgG1 antikorudur. RA, psöriatik artrit, ankilozan spondilit, Crohn hastalığı ve psöriazis tedavisi için onaylıdır. psöriazis tedavisinde 0. haftada 80 mg, 1. haftada 40 mg, sonrasında iki haftada bir 40 mg subkütan şekilde uygulanır.¹

TNF- α ANTAGONİSTLERİNİN ENDİKASYON-DIŞI KULLANIMLARI

TNF- α antagonistleri birçok inflamatuvar dermatolojik hastalıkta kullanılmış olup, bunlar Tablo 1'de özetlenmiştir.⁵⁻⁷ Eş zamanlı başka bir tedavi, dozaj, tedavi süresi değişkenliği gibi sebepler dolayısıyla, farklı TNF- α antagonistlerini olgu raporları şeklinde bildirilen sonuçlar yönünden karşılaştırmak pek doğru olmaz. Ancak ilaçlar arası farklılık, etkinin tekrarlayan olgularda görülüp görülmemesine göre anlam kazanabilir.

Genel olarak her üç ilacın da endikasyon dışı alanlardaki kullanım dozları, psöriazis tedavisinde

TABLO 1: TNF- α antagonistlerinin endikasyon dışı kullanıldığı dermatolojik hastalıklar.

Hastalık Grubu	Hastalık Adı
1. Granüloematöz Hastalıklar	a. Sarkoidoz b. Granüloma annülaire c. Nekrobiyozis lipoidika diabetikorum d. Silikon granülomu
2. Hidradenitis Süpürativa	
3. Nötrofilik Dermatozlar	a. Piyoderma gangrenozum b. Sweet sendromu c. Subkorneal püstüler dermatoz
4. Vaskülit	a. Behçet hastalığı b. Wegener granüloatozisi
5. Otoimmün Büllöz Hastalıklar	a. Büllöz pemfigoid, müköz membran pemfigoidi b. Pemfigus
6. Otoimmün Konnektif Doku Hastalıkları	a. Lupus eritematozus b. Skleroderma c. Dermatomyozit a. Akut GVHH
7. Graft Versus-Host Hastalığı	b. Kronik GVHH a. Pitriazis rubra pilaris
8. Diğer İnflamatuvar Dermatozlar	b. SAPHO sendromu c. Multisentrik retikülohistiositoz d. Toksik epidermal nekroliz e. Eritema annülaire sentrifigum f. Hailey-Hailey hastalığı

kullanılan dozlarla aynıdır. Farklı dozlarda kullanılan endikasyon dışı alanlar ise, makale içerisinde ilgili bölümlerde belirtilmiştir.

1- GRANÜLOMATÖZ HASTALIKLAR

a) Sarkoidoz

Birçok deneysel modelde TNF- α 'nın granülom formasyonunda anahtar rol oynadığı ve aktif sarkoidozlu hastaların alveoler makrofajlarından salınan TNF- α düzeylerinin belirgin düzeyde yüksek olduğu gösterilmiştir.¹

Günümüze kadar, özellikle dirençli deri lezyonlarında dramatik gerileme olmak üzere, pulmoner, hepatik, gastrointestinal, nöral ve oküler gibi sarkoidozun değişik klinik tutulumlarında infliksimabın başarılı şekilde kullanımı ile ilgili 35'ten fazla olgu bildirim ve randomize çalışma mevcuttur.¹

Steroid-bağımlı sarkoidozu olan 138 hastalık plasebo kontrollü bir çalışmada, 24 haftalık tedavi sonrası infliksimab ile tedavi edilen grupta, plaseboya göre ekstrapulmoner bulgularda anlamlı derecede düzelmeye görüldüğü bildirilmiştir.⁸

Dirençli sarkoidozu olan 12 hastada, 3 mg/kg dozunda infliksimab kullanılmış, kutanöz ve sistemik bulgularda tam düzelmeye sağlanırken, çoğu hastada birlikte kullanılan steroid dozu da düşürülebilmektedir.⁹

On sarkoidoz olgusunda 5 mg/kg dozunda infliksimab kullanılan bir başka çalışmada, tüm hastaların kutanöz ve sistemik bulgularında hızlı ve belirgin bir iyileşmeye gözlenmiştir.¹⁰

Etanerseptin sarkoidoz tedavisinde kullanımı ile ilgili sonuçlar daha az cesaret vericidir. Küçük bir faz II çalışma, tedavinin aşırı başarısızlığı nedeniyle sonlandırılmıştır. Buna rağmen, 17 hastanın 5'inde olumlu sonuçlar gözlenmiştir.¹¹ Oküler sarkoidozu olan 18 hasta ile yapılan çalışmada da benzer sonuçlar elde edilmiştir.¹² Lupus pernio ve artropati mevcut olan başka bir sarkoidoz hastasında, mevcut tedaviye etanersept eklenmiş, 2. ayın sonunda deri ve eklem bulgularında belirgin düzelmeye gözlenmiştir.¹³

Adalimumab ile ilgili bildirimler daha sınırlı sayıdadır. Ülseratif kutanöz sarkoidozlu bir hastanın aldığı tedavilerine adalimumab eklenmiş ve 9 haf-

tada tam iyileşmeye sağlanmıştır.¹⁴ Bir başka olgu raporunda, yaygın kutanöz sarkoidozu olan hastanın tedavisine adalimumab eklenmiş, 5 hafta içerisinde tam iyileşmeye sağlanmış, 10 haftalık takip süresince remisyonun idame ettiği bildirilmiştir.¹⁵

b) Granüloma annülae

Dirençli dissemine granüloma annülae bir olguda infliksimab kullanılmış, 6. hafta sonunda tüm plaklar rezidüel hiperpigmentasyonla düzelmiş ve nüks gözlenmemiştir.¹⁶

Benzer bir olguda etanersept kullanılmış, 7. hafta sonunda lezyonların çoğunun kaybolduğu görülmüş, 12. hafta sonunda lezyonlar tamamen iyileşmiştir.¹⁷

c) Nekrobiyozis lipoidika diabetikorum (NLD)

Bir ülsere lezyonu olan ve çoklu tedavilere yanıt vermeyen bir NLD olgusu, infliksimab ile tedavi edilmiştir. İki infüzyon sonrası anlamlı bir iyileşmeye gözlenen hastada miliyer tüberküloz gelişmesi üzerine tedavi sonlandırılmış, elde edilen başarı bir süre devam etmiştir.¹⁸ Multipl ülserleri olan diğer bir NLD hastası, cerrahi debridman, greftleme ve prednizon ile tedavi edilmiş, aynı zamanda tedaviye etanersept de eklenmiştir. Prednizon 12 ay, etanersept 16 ay süreyle kullanılmış, hastanın remisyonu 2 yıl sürmüştür.¹⁹ Bacakta tedaviye dirençli ülseri olan başka bir NLD hastası, haftada 25 mg intralezyonel etanersept enjeksiyonu ile tedavi edilmiş, iyileşme 1.ay sonunda başlamış, tam düzelmeye 8. ayda görülmüştür.²⁰

d) Silikon granülomu (SG)

Kozmetik amaçlı silikon enjeksiyonu yapılan ve yabancı cisim granülomu gelişen iki olguda etanersept kullanılmış, tedavinin 2. haftasında iyileşmeye başlamış, bir hastada 2. ay sonunda granülom tamamen gerilemiştir. Bunların aksine; akne skarları için silikon enjeksiyonu yapılan, 38 yıl sonra artriti nedeniyle etanersept başlanan hastanın, silikon enjeksiyonu yapılan bölgelerinde çok sayıda granülom geliştiği de bildirilmiştir.²¹

2- HİDRADENİTİS SÜPÜRATİVA (HS)

Hidradenitis süpürativa tedavisinde infliksimab kullanımı ile ilgili en geniş çalışma 5 hastalık ret-

rospektif derleme olup, tüm hastalarda infliksimab ile belirgin düzelme görülmüştür.²² Daha sonra, infliksimabın HS tedavisinde tam remisyona sağladığını bildiren 6 olgu raporu da bildirilmiştir.¹

Tedaviye dirençli 6 HS olgusunda etanersept kullanılmış, tüm hastalarda anlamlı düzeyde iyileşme görülmüş ancak hiçbirinde tam remisyona sağlanamamıştır.²³

TNF- α antagonistlerinin HS tedavisindeki etkileri, TNF- α 'nın tüm vücuttaki proinflatuar etkilerini inhibe etmesi ile açıklanmaktadır.²²

3- NÖTROFİLİK DERMATOZLAR

a) Piyoderma gangrenozum (PG)

PG tedavisinde infliksimab kullanımını içeren birçok yayın mevcuttur. İnflamatuar bağırsak hastalığı ve PG'si olan 13 hasta infliksimab ile başarılı şekilde tedavi edilmiş, tüm hastaların steroid tedavisi sonlandırabilmiştir.²⁴ Crohn hastalığı ve PG olan 8 hastalık başka bir çalışmada, 3 hastada tam düzelme, 3 hastada parsiyel, 2 hastada da geçici iyileşme gözlenmiştir.²⁵ Infliksimab ile tedavi edilen 23 ayrı PG olgusu, bireysel olgu raporu ve küçük seriler şeklinde bildirilmiştir. Bu hastaların 18'i tam iyileşme göstermiş, 3'ünde anlamlı düzelme görülmüş, 1'inde ise yanıt alınamamıştır.¹

Alt ekstremitelerde PG'ü olan bir hastada adalimumab kullanılmış, tedavinin 2. ayında objektif klinik iyileşme izlenmiş, tam düzelme 5,5 ay içinde sağlanmıştır.²⁶

PG tedavisinde etanerseptin, diğer TNF- α antagonistleri kadar etkili olmadığı iddia edilmiştir. Yaygın deri ülserleri, dalak ve psöas kas apsesi mevcut olan PG'li hastaya infliksimab tedavisi verilmiş ve hızlı bir klinik iyileşme gözlenmiştir. Dördüncü infüzyon sırasında anaflaktoid reaksiyon geçiren hastanın infliksimab tedavisi kesilerek etanersept tedavisi başlanmış, ancak tedavinin 3. haftasında hiçbir fayda sağlanamamıştır. Tedavisi adalimumab ile değiştirilen hastanın kutanöz ve ekstrakutanöz bulgularında hızlı bir düzelme izlenmiştir.²⁷ Bu hastada etanersept yetersiz bulunmuş olsa da, PG tedavisinde etanersept ile tam remisyona sağlandığını bildiren üç yayın da mevcuttur.¹

b) Sweet sendromu

RA tanısı olan ve Sweet sendromu gelişen iki hastada etanersept kullanılmış ve tam iyileşme olduğu gözlenmiştir. Daha önce yapılan bir çalışmada Sweet sendromlu olguların lezyonlarında TNF- α düzeylerinin arttığı gösterilmiştir ki; bu da etanerseptin tedavideki muhtemel etkinliğini desteklemektedir. Ancak burada, altta yatan RA hastalığındaki iyileşmenin de Sweet sendromunun düzelmesine katkısı olabilir.²⁸

c) Subkorneal püstüler dermatoz (SPD)

Dirençli SPD'si olan bir hastanın kullandığı asitretin tedavisine infliksimab tedavisi eklenmiş, ilk infüzyondan sonraki 2. günde hastanın tüm püstülleri gerilemiştir. İki hafta sonra şikâyetlerinin tekrar etmesi üzerine ikinci infüzyon yapılmış ve elde edilen tam remisyona 6 aylık takip süresince devam etmiştir.²⁹

Birçok tedaviye direnç gösteren SPD'li iki olguda, birinde asitretinle kombine olmak üzere etanersept kullanılmış ve elde edilen klinik remisyona 13 aylık takip süresince idame etmiştir.³⁰

Diğer nötrofilik dermatozlarda vurgulandığı gibi, SPD tedavisinde de TNF- α antagonistleri etkilerini, lökositlerin adezyon ve migrasyonunu engelleyip, nötrofilik infiltratta birikimini önleyerek yaptığı tahmin edilmektedir.²⁹

4- VASKÜLİT

a) Behçet hastalığı (BH)

İlk kez 2001 yılında şiddetli ve dirençli oral ve genital ülseri olan bir Behçet hastası 10 mg/kg dozunda iki infliksimab infüzyonu ile tedavi edilmiştir. İkinci haftada ülserlerde belirgin düzeyde iyileşme görülürken, 1. ayda sağlanan tam remisyona, 12 aylık takip süresince devam etmiştir.³¹ Bundan sonra, dirençli mukokutanöz BH'de diğer immünsüpresif ilaçlarla birlikte infliksimab kullanılan 7 olgu bildirilmiştir. Hastaların tamamında 3 gün ila 6 hafta arasında değişen sürelerde tam remisyona elde edilmiş ve takip süresince devam ettiği görülmüştür.¹ BH'nin gastrointestinal, oküler ve santral sinir sistemi tutulumunda infliksimab kullanımını belirten yayınlar da bildirilmiştir. İlginçtir ki, BH ve BH ile ilişkili artriti olan ve intraartiküler infliksimab te-

davisi alan hastanın orogenital ülserleri de gerilemiştir.³²

Mukokutanöz BH olan 40 erkek hastada etanerseptle yapılan çift-kör, plasebo-kontrollü çalışmada, hastalar 4 haftalık tedavisiz dönem sonrasında, haftada iki kez 25 mg etanersept veya plasebo ile tedavi edilmişlerdir. Birinci hafta sonunda plasebo grubunun oral ülserlerinin %5'inde iyileşme görülürken, etanersept grubunun %45'inde düzelme izlenmiş, aynı zamanda nodüler, papülopüstüler deri lezyonları ve artrit bulgularında da anlamlı düzelme kaydedilmiştir. Bu çalışmada etanerseptin genital ülser üzerine olumlu etkisi görülmemiştir.³³

TNF- α antagonistlerinin BH tedavisinde başarıyla şekilde kullanımı dünyada halen kabul görmüş değildir. Tedavinin başarısız olduğu iki infliksimab ve bir etanersept olgusu bildirilmiştir. Etanersept'ten yarar görmeyen bir BH olgusuna infliksimab tedavisi verilmiş ve klinik bulgularda anlamlı düzelme görülmüştür. Bu da, Crohn hastalığında olduğu gibi bu iki TNF- α antagonisti arasında farklı etki görülebileceğine işaret etmektedir.³⁴

TNF- α antagonistlerinin başarılı etkilerini bildiren bu yayınlar, BH patogenezinde TNF- α 'nın rolünü ve klasik tedavilere dirençli hastalarda yeni tedavi yaklaşımları belirlemede yol göstericidir.

b) Wegener granülopatisi (WG)

İnfliksimabın WG tedavisinde kullanımı ile ilgili birçok çalışma başlatılmış, ancak ortaya çıkan enfeksiyonlar birçok endişeyi de beraberinde getirmiştir. Etanerseptin de WG tedavisinde kullanımı ile ilgili çalışmalar yapılmış, ancak Crohn hastalığı ve sarkoidozda olduğu gibi WG tedavisinde de infliksimab kadar etkili olmadığı gösterilmiştir.¹

TNF- α antagonistlerinin WG tedavisindeki etki mekanizması diğer granülopatöz hastalıklarda olduğu gibidir. Antinötrofil sitoplazmik antikor (ANCA) ilişkili vaskülit olan hastalarda endotelial disfonksiyonu araştırmak için yapılan bir çalışmada, aktif hastalığı olanlarda normal kontrol grubuna göre asetilkoline karşı önkol kan akımı cevabının azaldığı ve infliksimab tedavisi ile düzeldiği gösterilmiştir. Bu da TNF- α antagonistlerinin,

inflamasyonda olduğu gibi vazomotor disfonksiyon üzerine de etkileri olduğunu desteklemektedir.³⁵

WE'de olduğu kadar iyi tanımlanmamış olsa da, TNF- α diğer vaskülit formlarında da rol oynar. Dev hücreli arterit, poliarteritis nodoza, Churg-Strauss sendromu, Takayasu arteriti, Kawasaki hastalığı gibi diğer vaskülitlerde TNF- α antagonistlerinin kullanımı ile ilgili olgu raporları da mevcuttur.¹

5- OTOİMMÜN BÜLLÖZ HASTALIKLAR

a) Büllöz pemfigoid (BP) ve müköz membran pemfigoidi (MMP)

Çoklu tedavilere dirençli MMP'si olan bir hastaya, almakta olduğu prednizon tedavisine etanersept eklenmiş, 6 doz etanersept alan hastanın 3.dozdan itibaren yeni lezyon çıkışı durmuş ve 8 aylık takip süresince klinik remisyonu devam etmiştir. Bu süre içinde prednizon dozu, günlük 1 mg'a kadar düşürülebilmektedir.³⁶

Eş zamanlı psöriazisi ve BP'si olan bir hastada tedavi steroid ile başlatılmış ve etanerseptle başarılı şekilde idame ettirilmiştir. Etanersept, prednizon dozunun güvenli ve başarılı şekilde düşürülebilmesine olanak sağlamış ve ne psöriaziste kötüleşme, ne de BP'de alevlenme gözlenmiştir.³⁷

Oküler MMP olan hastaların serum TNF- α düzeyleri, kontrol grubuna göre yüksek oranda bulunmuştur. BP olgularında da serum ve bül sıvısında TNF- α düzeyleri hastalık şiddeti ile korele şekilde normalden yüksek olarak bulunmuştur. TNF'nin BP ve MMP lezyonlarındaki inflamatuvar infiltrattaki nötrofil ve eozinofilleri yönlendirdiği ve diğer inflamatuvar sitokin sentezini uyardığı düşünülmektedir.³⁸

b) Pemfigus

Tedaviye dirençli bir pemfigus vulgaris (PV) olgusunda, kullandığı steroid ve azatioprin tedavisine etanersept eklenmiş, tedavinin 16. haftasında klinik remisyon sağlanmış ve hastanın diğer tedavileri kesilebilmiştir.³⁹

Yıllardır PV tanısı ile takip edilen, seronegatif artrit nedeniyle etanersept başlanan ve PV lezyonlarında dramatik iyileşme gözleendiği bildirilen bir olgu da mevcuttur.⁴⁰

Steroid dirençli bir pemfigus foliaceus (PF) olgusunda tedaviye etanersept eklenmiş, 2. haftada belirgin düzeyde iyileşme gözlenmiş ve 6. hafta sonunda tam remisyon sağlanmıştır. Ancak tüm bunların aksine; psöriazis nedeniyle etanersept tedavisi alan, tedavi sırasında PV tanısı konan ve tedavinin kesilmesiyle düzeliyor, tekrar başlanmasıyla kötüleşen bir olgu da bildirilmiştir.⁴¹

6- OTOİMMÜN KONNEKTİF DOKU HASTALIKLARI

a) Lupus eritematozus (LE)

Lupus eritematozusta doku hasarı, immün kompleks depolanması ve kompleman aktivasyonu sonrası ortaya çıkan inflamasyonla olur. Buradan yola çıkararak; erken proinflatuar sitokin olan TNF inhibisyonu teorik olarak inflamatuvar yolağı bloke eder ve hastalığın klinik bulgularını azaltır.⁴² Azotioprin veya metotreksat kullanan ve tedavilerine infliksimab eklenen 6 Sistemik lupus eritematozus (SLE) hastasında artrit ve proteinüri bulgularında azalma kaydedilmiş, otoantikör seviyelerinde azalma görülmüştür.⁴³

RA ve subakut kutanöz lupus eritematozusu olan başka bir hastada etanersept kullanılmış ve her iki hastalıkta da belirgin düzelme izlenmiş, ancak otoantikör düzeylerinde değişiklik görülmemiştir.⁴⁴

SLE'nin TNF- α antagonistleri ile tedavisi konusunda halen çelişkiler mevcuttur. Crohn ve RA hastaları ile yapılan klinik çalışmalarda, bu ilaçların otoantikör gelişimi ile yakından ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu yüzden, anti-TNF ilaçların LE olgularında hastalığı düzeltmekten ziyade alevlendirebileceği endişesi mevcuttur.¹ Ancak otoantikör gelişen bu hastaların büyük çoğunluğunda klinik bulgular ortaya çıkmamakta ve anti-TNF ilaçların indüklediği lupus olguları oldukça nadir görülmektedir. Mevcut sınırlı veriler TNF antagonistlerinin SLE hastalarında otoantikör seviyelerini arttırabileceği yönündedir ancak bu otoantikör seviyelerindeki yükselme, hastalığın klinik bulgularında kötüleşme ile ilişkili değildir. TNF antagonistlerinin bu konudaki olumlu veya olumsuz etkilerini ortaya koymak amacıyla daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

b) Skleroderma

Sistemik sklerozisi olan 10 hastada etanersept kullanımı ile yapılan bir çalışmada, 6 ay süreyle haftada iki kez 25 mg etanersept kullanılmış, hastaların 4'ünün Rodnan deri skorunda iyileşme görülmüş, parmak ülseri olan 4 hastanın 3'ünde klinik düzelme izlenmiştir.⁴⁵

Sklerodermalı hastalarda infliksimab kullanımı, daha çok ortaya çıkan komplikasyonlar nedeniyle bildirilmiştir. Sklerodermalı iki hastanın biri etanerseptle, biri infliksimab ile tedavi edilmiş, hastalarda ilaca bağlı lupus gelişmesi nedeniyle tedaviler sonlandırılmıştır. Her iki hastada da tedavinin kesilmesinden sonra klinik ve serolojik belirteçler normale dönmüştür.⁴⁶

TNF- α 'nın skleroderma patogeneziindeki yeri ile ilgili rolü halen tam olarak ortaya konamamıştır. Bulgular TNF antagonistlerinin skleroderma tedavisinde faydalı olabileceği yönündedir ancak etki mekanizması ve gelişebilecek komplikasyonlarla ilgili daha ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu görülmektedir.

c) Dermatomiyoit (DM)

Dermatomiyoit patogeneziinde TNF- α 'nın belirgin rolü, birkaç çalışmada ortaya konmuştur. Etanersept ve infliksimabın DM tedavisinde kullanımıyla, deri ve kas semptomlarında azalma görüldüğünü bildiren çalışmalar mevcuttur. Ancak dirençli DM'si olan bir başka hastada infliksimab kullanılmış ve fayda sağlamadığı görülmüştür.¹

7- GREFT VERSUS-HOST HASTALIĞI (GVHH)

Farelerde yapılan kemik iliği transplant modellerinde, GVHH gelişiminde hem donör hem de alıcı kaynaklı TNF- α 'nın rol oynadığı, anti-TNF antikörleri ile yapılan tedavinin hastalığın ilerlemesini önlediği gösterilmiştir. Bundan başka, akut GVHH olan hastalarda TNF düzeylerinin hastalıkla korele şekilde yüksek olduğu da gösterilmiştir.¹

a) Akut GVHH

Dirençli GVHH olan 32 hastalık retrospektif bir çalışmada infliksimab kullanılmış, %19 tam, %40 parsiyel olmak üzere toplam %59 oranında cevap alınmıştır.⁴⁷

Steroid dirençli 21 hastayla yapılan retrospektif bir çalışmada infliksimab monoterapi olarak kullanılmış ve %67 oranında cevap oranı ile ümit verici sonuçlar elde edilmiştir.⁴⁸

Tedavi almamış 58 akut GVHH ile yapılan faz III çalışmada, hastalar steroid ve steroidle birlikte infliksimab tedavi gruplarına ayrılmışlardır. Çalışma sonunda her iki tedavi grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı gözlenmiş, steroid direnci gelişmeyen GVHH'de erken dönemde infliksimab kullanımının tedavie olumlu bir katkı sağlamadığı kanaatine varılmıştır.⁴⁹

Etanerseptle ilgili de bir olgu raporu mevcuttur. On bir yaşında, steroid dirençli GVHH olan bir hasta etanerseptle tedavi edilmiş ve tam remisyon sağlandığı bildirilmiştir.⁵⁰

b) Kronik GVHH

Prednizon ve diğer immünsüpresif tedaviler alan 22 kronik GVHH'nin tedavisine 10 mg/kg dozunda infliksimab tedavisi eklenmiştir. Bu hastaların deri bulgularında %57, gastrointestinal bulgularında %92 oranında iyileşme gözlenmiştir.⁴⁷

Bir başka çalışmada steroid-bağımlı kronik GVHH olan 10 hasta etanerseptle tedavi edilmiş, hastaların 5'inin semptomlarında %50 oranında azalma izlenmiş, 6 hastanın da steroid dozu azaltılabilemiştir.⁵¹

TNF antagonistleri ile tedavi edilen GVHH'de birçok enfeksiyon görülmüştür. Ancak bu enfeksiyonların GVHH'den mi, TNF antagonistlerinden mi, yoksa diğer immünsüpresif tedavilerden mi kaynaklandığını saptamak çok güç olup, tedavi etkinliğini değerlendirmek amacıyla ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.¹

8- DİĞER İNFLAMATUAR DERMATOZLAR

a) Pitriazis rubra pilaris (PRP)

İnfliksimab ile başarılı şekilde tedavi edilen 5 PRP hastası bildirilmiştir. Üç hastalık bir başka küçük seride mevcut antibiyotik, topikal steroid ve UVB tedavilerine infliksimab eklenmiş, iki hafta içinde belirgin düzeyde cevap alınmıştır. Dirençli PRP'si olan 2 hastanın aldıkları asitretilin tedavisine inflik-

simab tedavisi eklenmiş ve belirgin derecede düzelme kaydedilmiştir.⁵²

b) SAPHO sendromu

TNF antagonistleri ile tedavi edilen 4 SAPHO sendromu olgusu bildirilmiş, infliksimab ile tedavi edilen iki SAPHO sendromu olgusunda, ilk infüzyondan sonra kemik ve deri bulgularında belirgin düzelme ve CRP değerlerinde azalma gözlenmiştir.¹

c) Multisentrik retikülohistiyozis (MRH)

TNF- α aynı zamanda MRH patogenezinde de rol almaktadır. MRH tedavisinde TNF antagonistleri kullanımı ile ilgili, 3'ü etanersept, 2'si infliksimab ve biri adalimumab olmak üzere çeşitli yayınlar mevcuttur. Tüm hastaların 4-6 hafta içinde deri ve eklem bulguları anlamlı düzeyde azalmıştır.⁶

d) Toksik epidermal nekroliz (TEN)

5 mg/kg dozunda tek infliksimab infüzyonu ile çok hızlı düzelme gösteren 3 TEN olgusu tanımlanmıştır. Bir olgudaki iyileşme, deride ve perivasküler inflamatuvar hücrelerdeki TNF- α ekspresyonu ile korele bulunmuştur.⁵³

Yapılan çalışmalarda, TEN hastalarının bül sıvılarındaki TNF- α seviyelerinin yanık hastalarından daha yüksek olduğu saptanmıştır. TNF- α 'nın, hem indirekt olarak T lenfosit ve makrofajları uyarak, hem de direkt olarak keratinosit apoptozisini kolaylaştırarak epidermal nekroza katkıda bulunduğu öne sürülmektedir.¹ Ancak bir başka görüşe göre, bül sıvısındaki TNF- α 'nın, T lenfositlerin invazyonuna savunma yanıtı olarak keratinositlerce üretildiği iddia edilmektedir. İlginçtir ki; randomize kontrollü bir çalışmada, başka hastalıklarda TNF- α 'yı inhibe eden talidomidinin TEN tedavisinde kullanıldığı ve olumsuz sonuçlara sebep olduğu gösterilmiştir.⁵⁴ TNF antagonistlerinin TEN tedavisindeki yerini ve TNF- α 'nın patogenezdaki yerini tam olarak belirlemek amacıyla daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

e) Eritema annulare sentrifigum (EAS)

Dirençli bir EAS olgusunda etanerseptin başarılı şekilde kullanımıyla ilgili bir bildiri mevcuttur. Etanersept tedavisiyle 4 hafta içinde hastanın

şikâyetlerinde %95 gerileme gözlenmiş, 3. ayın sonunda tam remisyona sağlanmışır.⁵⁵

f) Hailey-Hailey hastalığı

Hailey-Hailey hastalığında etanerseptin başarılı şekilde kullanımıyla ilgili bir olgu bildirilmiştir. İlk bir ay süreyle 25 mg/hafta dozunda kullanılan ilaç, müteakip 6 aylık dönemde 50 mg/hafta, sonrasında da 75 mg/hafta dozunda kullanılmıştır. Tedavinin 10. ayında dramatik bir iyileşme görülen hastanın sadece minimal bir eritemi kalmıştır.⁵⁶

Ayrıca akne vulgaris, dizhidrotik egzama, aftöz stomatit ve inflamatuvar lineer verrüköz epidermal nevüs tedavilerinde etanersept kullanımıyla olumlu sonuçlar alınan, ancak alopesi areata, vitiligo, atopik dermatit ve kutanöz T hücreli lenfoma

tedavilerinde etanerseptin yarar sağlamadığını gösteren olgu raporları da bildirilmiştir.

Sonuç olarak, biyolojik ajanlar, patogenezinde inflamatuvar mediatörlerin rol aldığı pek çok inflamatuvar deri hastalıklarında kullanılmaktadır. Çoğu endikasyonlarda refrakter olgular seçilmiştir. Bu ajanların endikasyon dışı kullanımlarında etkinlik ve güvenlik açısından tam bir kanıt bulunmamakta olup, bildirilen sonuçlar daha çok olgu sunumu ve küçük seriler şeklindedir. Endikasyon dışı kullanımla ilgili az sayıda çalışma ve çok az sayıda da randomize kontrollü çalışmalar bulunmaktadır. Bu ajanların, tedavilerinde kullanılabilecekleri hastalıklardaki etkinlikleri ve güvenilirlikleriyle ilgili, iyi programlanmış, randomize, plasebo-kontrollü çalışmalara gereksinim bulunmaktadır.

KAYNAKLAR

- Graves JE, Nunley K, Heffernan MP. Off-label uses of biologics in dermatology: rituximab, omalizumab, infliximab, etanercept, adalimumab, efalizumab, and alefacept (part 2 of 2). *J Am Acad Dermatol* 2007;56(1):55-79.
- Erdem C. [Biologic therapies for psoriasis]. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2005;1(13):84-8.
- Atakan N. [Biologics in the treatment of psoriasis]. *Türkiye Klinikleri J Dermatol-Special Topics* 2008;1(3):77-81.
- Kerns MJ, Graves JE, Smith DI. Off-label uses of biologic agents in dermatology: a 2006 update. *Semin Cutan Med Surg* 2006;25(4):226-40.
- Díaz-Ley B, Guhl G, Fernández-Herrera J. Off-label use of biologic agents in the treatment of dermatosis, Part 1: infliximab and adalimumab. *Actas Dermosifiliogr* 2007;98(10):657-78.
- Guhl G, Díaz-Ley B, Fernández-Herrera J. Off-label use of biologic agents in the treatment of dermatosis, Part 2: etanercept, efalizumab, alefacept, rituximab, daclizumab, basiliximab, omalizumab, and cetuximab. *Actas Dermosifiliogr* 2008;99(1):5-33.
- Alexis AF, Strober BE. Off-label dermatologic uses of anti-TNF- α therapies. *J Cutan Med Surg* 2005;9(6):296-302.
- Judson MA, Baughman RP, Costabel U. Efficacy of infliximab in extrapulmonary sarcoidosis: results from a randomised trial. *Eur Respir J* 2008;31(6):1189-96.
- Saleh S, Ghodsian S, Yakimova V, Henderson J, Sharma OP. Effectiveness of infliximab in treating selected patients with sarcoidosis. *Respir Med* 2006;100(11):2053-9.
- Doty JD, Mazur JE, Judson MA. Treatment of sarcoidosis with infliximab. *Chest*. 2005;127(3):1064-71.
- Utz JP, Limper AH, Kalra S, Specks U, Scott JP, Vuk-Pavlovic Z, et al.. Etanercept for the treatment of stage II and III progressive pulmonary sarcoidosis. *Chest* 2003;124(1):177-85.
- Baughman RP, Lower EE, Bradley DA, Raymond LA, Kaufman A. Etanercept for refractory ocular sarcoidosis: results of a double-blind randomized trial. *Chest* 2005;128(2):1062-47.
- Khanna D, Liebling MR, Louie JS. Etanercept ameliorates sarcoidosis arthritis and skin disease. *J Rheumatol* 2003;30(8):1864-7.
- Philips MA, Lynch J, Azmi FH. Ulcerative cutaneous sarcoidosis responding to adalimumab. *J Am Acad Dermatol* 2005;53(5):917.
- Heffernan MP, Smith DI. Adalimumab for treatment of cutaneous sarcoidosis. *Arch Dermatol* 2006;142(1):17-9.
- Hertl MS, Haendle I, Schuler G. Rapid improvement of recalcitrant disseminated granuloma annulare upon treatment with the tumour necrosis factor- α inhibitor, infliximab. *Br J Dermatol* 2005;152(3):552-5.
- Shupack J, Siu K. Resolving granuloma annulare with etanercept. *Arch Dermatol* 2006;142(3):394-5.
- Kolde G, Muche JM, Schulze P. Infliximab: a promising new treatment option for ulcerated necrobiosis lipoidica. *Dermatology* 2003;206(2):180-1.
- Cummins DL, Hiatt KM, Mimouni D. Generalized necrobiosis lipoidica treated with a combination of split-thickness autografting and immunomodulatory therapy. *Int J Dermatol* 2004;43(11):852-4.
- Zeichner JA, Stern DW, Lebwohl M. Treatment of necrobiosis lipoidica with the tumor necrosis factor antagonist etanercept. *J Am Acad Dermatol* 2006;54(3 Suppl 2):S120-1.
- Pasternack FR, Fox LP, Engler DE. Silicone granulomas treated with etanercept. *Arch Dermatol* 2005;141(1):13-5.
- Sullivan TP, Welsh E, Kerdel FA, Burdick AE, Kirsner RS. Infliximab for hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol* 2003;149(5):1046-9.
- Cusack C, Buckley C. Etanercept: effective in the management of hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol* 2006;154(4):726-9.
- Regueiro M, Valentine J, Plevy S, Fleisher MR, Lichtenstein GR. Infliximab for treatment of pyoderma gangrenosum associated with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2003;98(8):1821-6.
- Ljung T, Staun M, Grove O, Fausa O, Vatn MH, Hellstrom PM. Pyoderma gangrenosum associated with crohn disease: effect of TNF- α blockade with infliximab. *Scand J Gastroenterol* 2002;37(9):1108-10.

26. Heffernan MP, Anadkat MJ, Smith DI. Adalimumab treatment for pyoderma gangrenosum. *Arch Dermatol* 2007;143(3):306-8.
27. Hubbard VG, Friedmann AC, Goldsmith P. Systemic pyoderma gangrenosum responding to infliximab and adalimumab. *Br J Dermatol* 2005;152(5):1059-61.
28. Yamauchi PS, Turner L, Lowe NJ. Treatment of recurrent Sweet's syndrome with coexisting rheumatoid arthritis with the tumor necrosis factor antagonist etanercept. *J Am Acad Dermatol* 2006;54(3 Suppl 2):S122-6.
29. Voigtlander C, Luftl M, Schuler G. Infliximab: a novel, highly effective treatment of recalcitrant subcorneal pustular dermatosis. *Arch Dermatol* 2001;137(12):1571-4.
30. Berk DR, Hurt MA, Mann C. Sneddon-Wilkinson disease treated with etanercept: report of two cases. *Clin Exp Dermatol* 2009;34(3):347-51.
31. Goossens PH, Verburg RJ, Breedveld FC. Remission of Behçet's syndrome with tumour necrosis factor alpha blocking therapy. *Ann Rheum Dis* 2001;60(6):637.
32. Andonopoulos AP, Meimaris N, Daoussis D, Bounas A, Yiannopoulos G. Intra-articular anti-tumor necrosis factor alpha antibody in recalcitrant arthritis of Behçet's disease. *Clin Exp Rheumatol* 2003;21(4 Suppl 30):S57-8.
33. Melikoglu M, Fresko I, Mat C, Ozyazgan Y, Gogus F, Yurdakul S, et al. Short-term trial of etanercept in Behçet's disease: a double blind, placebo controlled study. *J Rheumatol* 2005;32(1):98-105.
34. Estrach C, Mpofu S, Moots RJ. Behçet's syndrome: response to infliximab after failure of etanercept. *Rheumatology (Oxford)* 2002;41(10):1213-4.
35. Booth AD, Jayne DR, Kharbanda RK, McE-niery CM, Mackenzie IS, Brown J, et al. Infliximab improves endothelial dysfunction in systemic vasculitis: a model of vascular inflammation. *Circulation* 2004;109(14):1718-23.
36. Sacher C, Rubbert A, König C. Treatment of recalcitrant cicatricial pemphigoid with the tumor necrosis factor alpha antagonist etanercept. *J Am Acad Dermatol* 2002;46(1):113-5.
37. Yamauchi PS, Lowe NJ, Gindi V. Treatment of coexisting bullous pemphigoid and psoriasis with the tumor necrosis factor antagonist etanercept. *J Am Acad Dermatol* 2006;54(3 Suppl 2):S121-2.
38. D'Auria L, Cordiali Fei P, Ameglio F. Cytokines and bullous pemphigoid. *Eur Cytokine Netw* 1999;10(2):123-34.
39. Lin MH, Hsu CK, Lee JY. Successful treatment of recalcitrant pemphigus vulgaris and pemphigus vegetans with etanercept and carbon dioxide laser. *Arch Dermatol* 2005;141(6):680-2.
40. Berookhim B, Fischer HD, Weinberg JM. Treatment of recalcitrant pemphigus vulgaris with the tumor necrosis factor alpha antagonist etanercept. *Cutis* 2004;74(4):245-7.
41. Daulat S, Detweiler J, Pandya A. Development of pemphigus vulgaris in a patient with psoriasis treated with etanercept. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009;23(4):483-4.
42. Aringer M, Smolen JS. Tumour necrosis factor and other proinflammatory cytokines in systemic lupus erythematosus: a rationale for therapeutic intervention. *Lupus* 2004;13(5):344-7.
43. Aringer M, Graninger WB, Steiner G, Smolen JS. Safety and efficacy of tumor necrosis factor alpha blockade in systemic lupus erythematosus: an open-label study. *Arthritis Rheum* 2004;50(10):3161-9.
44. 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. *Arthritis Rheum* 2002;46(5):1408-9.
45. Sapadin AN, Fleischmajer R. Treatment of scleroderma. *Arch Dermatol* 2002;138(1):99-105.
46. Christopher-Stine L, Wigley F. Tumor necrosis factor-alpha antagonists induce lupus-like syndrome in patients with scleroderma overlap/mixed connective tissue disease. *J Rheumatol* 2003;30(12):2725-7.
47. Patriarca F, Sperotto A, Damiani D, Morreale G, Bonifazi F, Olivieri A, et al. Infliximab treatment for steroid-refractory acute graft-versus-host disease. *Haematologica* 2004;89(11):1352-9.
48. Couriel D, Saliba R, Hicks K, Ippoliti C, de Lima M, Hosing C, et al. Tumor necrosis factor-alpha blockade for the treatment of acute GVHD. *Blood* 2004;104(3):649-54.
49. Antin JH, Chen AR, Couriel DR, Ho VT, Nash RA, Weisdorf D. Novel approaches to the therapy of steroid-resistant acute graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 2004;10(10):655-68.
50. Andolina M, Rabusin M, Maximova N, Di Leo G. Etanercept in graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant* 2000;26(8):929.
51. Chiang KY, Abhyankar S, Bridges K, Godder K, Henslee-Downey JP. Recombinant human tumor necrosis factor receptor fusion protein as complementary treatment for chronic graft-versus-host disease. *Transplantation* 2002;73(4):665-7.
52. Drosou A, Kirsner RS, Welsh E, Sullivan TP, Kerdel FA. Use of infliximab, an anti-tumor necrosis factor antibody, for inflammatory dermatoses. *J Cutan Med Surg* 2003;7(5):382-6.
53. Fischer M, Fiedler E, Marsch WC, Wohlrab J. Antitumor necrosis factor-alpha antibodies (infliximab) in the treatment of a patient with toxic epidermal necrolysis. *Br J Dermatol* 2002;146(4):707-9.
54. Wolkenstein P, Latarjet J, Roujeau JC, Duguet C, Boudeau S, Vaillant L, et al. Randomised comparison of thalidomide versus placebo in toxic epidermal necrolysis. *Lancet* 1998;352(9140):1586-9.
55. Minni J, Sarro R. A novel therapeutic approach to erythema annulare centrifugum. *J Am Acad Dermatol* 2006;54(3 Suppl 2):S134-5.
56. Norman R, Greenberg RG, Jackson JM. Case reports of etanercept in inflammatory dermatoses. *J Am Acad Dermatol* 2006;54(3 Suppl 2):S139-42.