

Türkderm

Deri Hastalıkları ve Frengi Arşivi - Archives of the Turkish Dermatology and Venerology

Türkiye Psoriasis Tedavi Kılavuzu-2012

Turkish Guideline for the Treatment of Psoriasis-2012



www.turkderm.org.tr

2012

Türkiye Psoriasis Tedavi Kılavuzu-2012

Turkish Guideline for the Treatment of Psoriasis-2012

Sibel Alper, Melih Akyol*, Nilgün Atakan**, Emel Bülbül Başkan***,
Mehmet Ali Gürer****, Erol Koç*****, Nahide Onsun*****, Güzin Özarmağan*****,
Nilgün Şentürk*****, Savaş Yaylı*****

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

*Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı, Sivas, Türkiye

**Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

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

****Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

*****Gülhane Askeri Tıp Akademisi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

*****Bezmialem Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

*****İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

*****Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı, Samsun, Türkiye

*****Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı, Trabzon, Türkiye

Özet

Psoriasis; kronik, tekrarlayıcı, inflamatuvar, etyolojisi kesin olarak bilinmeyen, hiperproliferatif, derinin sık görülen bir hastalığıdır. Psoriasis deri tutulumu yanında sıklıkla eklem tutulumu ile seyretmekte ancak metabolik sendrom, kardiyovasküler hastalık, psikolojik/psikiyatrik bozukluklar, inflamatuvar barsak hastalığı gibi komorbiditelerin psoriasisle eşlik etmesi, altta yatan inflamatuvar sürecin birçok organa zarar verdiğini göstermektedir. Bunun yanı sıra psoriasis, hastaların yaşam kalitelerini de önemli derecede etkilemektedir. Psoriasis hastalarında yaşam kalitesi, fiziksel psikolojik değerlendirmelerde kanser ve diyabet gibi diğer temel kronik hastalıklara kadar etkilenmektedir. Hastalığın kendisi ve tedavisi itibarıyla kişinin iş hayatında, günlük yaşamında zaman ve iş gücü kaybı nedeni ile büyük performans kaybına neden olmaktadır.

Psoriasisin topikal ya da sistemik birçok tedavi seçeneği vardır. Hafif şiddetli psoriasis vakalarında topikal tedaviler yeterli ve başarılı olurken, orta ve şiddetli vakalarda artmış inflamatuvar etki nedeniyle komorbiditeleri engellemek ve artrit ile başa çıkabilmek için sistemik tedaviye gecikmeden başlanması önerilmektedir. Topikal tedavi genel olarak hafif psoriasisli olgularda tek başına, orta ya da şiddetli olgularda ise sistemik tedaviye ya da fototerapiye ek olarak kullanılır. Sistemik tedavi endikasyonları ise eritrodermik psoriasis, genelize püstüler psoriasis, psoriatik artrit ve topikal tedaviler ya da fototerapiye yanıtız-uyumsuz, yaşam kalitesinde ciddi azalmaya neden olan orta-şiddetli plak psoriasisidir. Psoriasisin patofizyolojisinde immünolojinin rolünün giderek daha iyi anlaşılması psoriasisin oluşumundaki moleküler mekanizmaları etkileyen yeni kuşak biyolojik tedavilerin geliştirilmesini sağlamıştır. Günümüzde psoriasis tedavisinde sistemik olarak siklosporin, metotreksat veya asitretin; biyolojik tedavi olarak etanersept, infliksimab, adalimumab veya ustekinumab kullanılmaktadır. Bu kılavuz Türkiye'deki dermatoloji uzmanları için psoriasis hastalarında uygun tedavinin seçimi konusunda kanıta dayalı bir yol gösterici olmayı hedeflemektedir.

Bu kılavuzla hastaya uygun tedavi seçiminde göz önünde bulundurulması gereken hastalık şiddetinin belirlenmesi, tedavi fazlarının ve tedavi hedeflerinin tanımlanması yapılmış ve uygun tedavi yöntemleri hakkında güncel kılavuzlar, meta analitik çalışmalar ve Türkiye'deki deneyimler ışığında konsensus önerileri ortaya konulmuştur. (Türkderm-Türkiye Psoriasis Tedavi Kılavuzu-2012; 46: 1-36)

Anahtar Kelimeler: Psoriasis, kılavuz, tedavi, topikal tedavi, sistemik tedavi

Summary

Psoriasis is a common, chronic, recurrent, inflammatory disease of the skin with unknown etiology. In addition to skin involvement, joint involvement is often seen in psoriasis; however as comorbidities including metabolic syndrome, cardiovascular diseases, psychological/psychiatric disorders and inflammatory bowel disease accompany psoriasis, the inflammatory process underlying has been shown to damage several organs. It is also known that the risk of mortality is increased in patients with severe psoriasis. What's more, psoriasis significantly affects the patients quality of life. According to physical/psychological examinations, the quality of life is affected from psoriasis as much as other chronic diseases like cancer or diabetes. Psoriasis leads to massive performance loss because of time and work loss at business and daily life as a result of either disease itself or its treatment.

Psoriasis has several treatment modalities either topical or systemic. Topical treatment is sufficient and successful for mild psoriasis but early systemic therapy is recommended for moderate and severe psoriasis to prevent comorbidities due to increased inflammatory effect and to manage psoriatic arthritis. Topical treatment is usually applied alone for mild cases and in combination with systemic therapy or phototherapy for moderate or severe cases. Indications for the systemic therapy includes erythrodermic psoriasis, generalized pustular psoriasis, psoriatic arthritis and moderate-severe plaque psoriasis that causes serious decrease at quality of life which is irresponsive-incompatible to topical modalities or phototherapy. As the role of the immunology in pathophysiology of psoriasis is better understood, new generation of biological therapies affecting molecular mechanisms which take role at onset of psoriasis have been developed. Today, cyclosporine, methotrexate, and acitretin are used systemically; etanercept, infliximab, adalimumab or ustekinumab are used for biologic therapy for treatment of psoriasis.

In this guideline severity of psoriasis has been determined, treatment phases and treatment goals have been identified and consensus recommendations have been proposed about appropriate treatment modalities in the light of recent guidelines, meta-analytic studies and experiences in Turkey. (Turkderm- Turkish Guideline for the Treatment of Psoriasis-2012; 46: 1-36)

Key Words: Psoriasis, guideline, treatment, topical treatment, systemic treatment

01. GİRİŞ

Mehmet Ali Güner

Psoriasis toplumda sık görülen, ataklarla ve remisyon dönemleri ile kronik olarak seyreden, inflamasyonla karakterize bir hastalıktır. Genel popülasyonda prevalansının %1,5-2 olduğu kabul edilmektedir^{1,2}.

Psoriasis, multifaktöriyel etiyojolojiye sahiptir. Genetik ve çevresel faktörler birlikte hastalık patogenezinde rol oynar. Yapılan çalışmalarda kromozom 6p21 üzerinde bulunan PSORS1 geni ile birliktelik saptanmıştır. Bu bölgede lokalize olan HLA-CW 602 alleli ile psoriasis arasında kuvvetli birliktelik vardır. Psoriasis olmak için bu allelin heterozigot taşıyıcıları 9 kat, homozigot taşıyıcıları ise 23 kat kadar artmış riske sahiptirler³.

Psoriasisde görülen doku reaksiyonu şiddetli inflamatuvar komponent ve anormal keratinosit diferansiyasyonu ile beraber olan epidermal hiperproliferasyon ile sonuçlanan kompleks immünolojik reaksiyonu kapsar. Keratinositler ve dendritik hücreler gibi immün sistem elemanlarının aktivasyonunu takiben, özellikle deriye göçen T hücrelerinin aktivasyonu vardır. IL-12 ve IL-23 gibi bazı sitokinlerin etkisiyle Th1 ve Th17 gibi bazı fonksiyonel T hücre subpopülasyonları gelişir. Bunlar da TNF-alfa, IL-17 ve IL-22 gibi proinflamatuvar sitokinlerin salgılanmasını sağlarlar. Adezyon molekülleri ve diğer mediatörlerin salgılanmasıyla psoriasisdeki inflamatuvar sürecin artmasına yol açarlar. Bu kaskadın sonucunda tipik epidermal mikroapse oluşumu ile sonuçlanan aşikar nötrofil göçü ortaya çıkar. Artmış proliferatif aktivite ve keratinositlerin anormal maturasyonu, psoriasis için karakteristik olan hiper- parakeratoza yol açar³.

Psoriasis deri yanında sıklıkla eklem tutulumu ile seyretmektedir. Bunun yanında metabolik sendrom, kardiyovasküler hastalık, psikolojik/psikiyatrik bozukluklar, inflamatuvar barsak hastalığı gibi ko-morbiditelerin psoriasisde eşlik etmesi alta yatan inflamatuvar sürecin birçok organa zarar verdiğini göstermektedir. Şiddetli psoriasis hastalarında toplam mortalite riskinin artmış olduğu da bilinmektedir. Bunun yanı sıra psoriasis hastalarının yaşam kalitelerini önemli derecede etkilemektedir. Psoriasis hastalarında yaşam kalitesi fiziksel ve psikolojik değerlendirmelerde kanser ve diyabet gibi diğer temel kronik hastalıklar kadar etkilenmektedir. Yapılan çalışmalar psoriasisli hastalarda ortaya çıkan kendini çekici bulmama, özgüvende azalma ve depresif yapı nedeniyle aile yaşamında ve iş hayatında bozulmalar olduğunu ortaya çıkarmıştır. Psoriasisli hastalarda aşikar olarak artmış yaşam kalite bozukluğu ve fizikososyal eksiklik nedeniyle uygun etkili

tedaviye ve uzun süreli hastalık kontrolüne ihtiyaç vardır. Hastaların yalnız %25'i kendisine uygulanan tedavilerden memnun iken %50 den fazlası tedaviyi orta derecede yeterli ve %20'si ise az yeterli bulmaktadır¹⁻³.

Hafif şiddetli psoriasis vakalarında topikal tedaviler yeterli ve başarılı olurken, orta ve şiddetli vakalarda artmış inflamatuvar etki nedeniyle ko-morbiditeleri engellemek ve artrit ile başa çıkabilmek için sistemik tedaviye gecikmeden başlanması önerilmektedir¹⁻³.

Bu kılavuz Türkiye'deki dermatoloji uzmanları için psoriasisde uygun tedavinin seçimi konusunda kanıta dayalı bir yol gösterici olmayı hedeflemektedir. Bu kılavuzla hastaya uygun tedavi seçiminde göz önünde bulundurulması gereken hastalık şiddeti belirlenerek, tedavi fazları ve tedavi hedefleri tanımlanmış ve kullanılacak tedavi yöntemleri güncel kılavuzlar, meta analitik çalışmalar ve Türkiye'deki deneyimlerden de yararlanılarak ortaya konulmuştur.

Kılavuzun oluşturulması için, danışma kurulu içerisinde yazarlar birçok kez bir araya gelerek, önce konu paylaşımını yapmışlar, sonra belli bir zaman içinde konuları hazırlamışlar ve hazırladıkları konuları tek tek, cümle cümle gruba aktarmışlardır. Bütün toplantılarda yazarların tek tek gruba aktardıkları bilgiler, güncel literatür bilgileri ışığında titizlikle kontrol edilmiş ve sonuçta bir düzenleme ile kılavuz haline getirilmiştir.

Bu kılavuzun giriş bölümü Mehmet Ali Güner, hastalık şiddetinin tanımlanması Emel Bülbül Başkan, topikal tedavi Savaş Yaylı, fototerapi Melih Akyol, metotretksat Nilgün Şentürk, siklosporin Nahide Onsun, sistemik retinoidler Güzin Özarmağan, psoriasisde biyolojik ajan kullanımı Erol Koç, etanersept Sibel Alper, infliksimab Mehmet Ali Güner, adalimumab Nilgün Atakan, ustekinumab Erol Koç, psoriasisde kombinasyon tedavileri Erol Koç, özel durumlarda tedavi algoritmaları Emel Bülbül Başkan tarafından hazırlanmıştır.

02. HASTALIK ŞİDDETİNİN TANIMLANMASI

Emel Bülbül Başkan

Hastalık şiddetinin tanımlanması uygun, güvenli, etkin ve memnuniyet verici tedavilerin algoritmik olarak uygulanabilmesinde rehber görevi görür. Ancak psoriasis şiddetinin değerlendirilmesi çok yönlüdür ve maalesef her yönüyle değerlendirebilen ideal bir araç henüz yoktur⁴. Bu amaçla kılavuz yazarları literatür bilgileri, benzer rehberler ve deneyimleri ışığında konsensus halinde yapılandırılmış önerilerini paylaşmaktadır.

Psoriasis şiddetinin tanımlanmasında en çok kullanılan ölçeklerden biri 1978 yılından beri bilinen ve hastalığın eritem, kepek ve endurasyon/infiltrasyon gibi semptomlarını anatomik lokalizasyonlarına göre derecelendiren Psoriasis Alan Şiddet İndeksi (PAŞİ)'dir. PAŞİ yetişkin plak tipi psoriasisinde güvenilir ve tekrar edilebilir bir skorlama yöntemidir^{4,5}. Tutulum gösteren alanların % dağılımını gösteren vücut yüzey alanı (VYA), PAŞİ uygulanmadığı durumlarda kullanılabilir daha basit bir ölçektir. Günümüzde psoriasis şiddeti tanımlanırken hastalığın yaşam kalitesi üzerine etkisini hasta tarafından değerlendiren ölçeklere de yer verilmektedir ki bunların arasında, her ne kadar ülkeler arası farklılıklar göz ardı edilse de, halihazırda en sık kullanılanı ve en çok kabul göreni dermatoloji yaşam kalite indeksidir (DYKİ)^{4,5}. DYKİ'i hastaların psoriasisle ilgili semptom ve duygularını, günlük yaşam, iş, okul hayatına, boş zaman aktivitelerine, kişilerarası ilişkilerine etkisini, tedavinin etkilerini değerlendiren ve 0-30 arasında skorlanan bir ölçektir. Ölçeğin Türkçe versiyonunun validasyonu da yapılmıştır⁶. Bu ölçeğe göre 0-1 puan, hastalığın yaşam kalitesine bir etkisi olmadığını; 2-5 puan az etkili olduğunu; 6-10 orta derece etkili; 11-20 çok etkili ve 20 üzeri puan, çok fazla etkili olduğunu gösterir. Bu üç ölçek kullanılarak psoriasis şiddeti aşağıdaki gibi tanımlanabilir⁷.

Hafif Plak Psoriasis:

• $VYA \leq 10$ ve/veya $PAŞİ \leq 10$ ve $DYKİ \leq 10$ ise;
Hafif plak tip psoriasisde tedavi seçenekleri topikal tedavi veya dirençli durumlarda fototerapidir.

Orta-şiddetli Plak Psoriasis:

• $PAŞİ \leq 10$ ve/veya $VYA \leq 10$ ve $DYKİ > 10$ ise;
VYA ve PAŞİ skoru 10'un altında olmasına rağmen DYKİ'nin 10'un üzerinde olması hastalığın hasta üzerindeki negatif etkisini yansıtır ve bu durum genellikle aşağıdaki belirtilerin varlığında ortaya çıkmaktadır. Dolayısıyla aşağıdaki özelliklerin varlığında hastalık orta-şiddetli olarak tanımlanır⁷:

- o Görünür alanların tutulumu
- o Saçlı deride şiddetli tutulum
- o Genital tutulum
- o Avuç içi/ayak tabanı tutulumu
- o En az iki tırnakta onikoliz veya onikodistrofi
- o Kaşıntı, ağrı, yanma gibi şikayetlerin varlığı
- o Rekalsitran plakların varlığı
- o Artrit varlığı

Bu belirtilerin varlığında kısa süreli sistemik tedavilerin kullanılması hızlı hastalık kontrolü sağlayabilmektedir⁸.

• $PAŞİ > 10$ ve/veya $VYA > 10$ ve $DYKİ \leq 10$ ise;
VYA ve PAŞİ skoru 10'un üzerinde olmasına rağmen DYKİ'nin 10'un altında olması hastalığın şiddetinin yaşam kalitesi üzerinde beklenenden daha az etkisi olduğunu düşündürür. Bu durum hastanın psoriasisle ilgili baş etme mekanizmaları geliştirmesi sonucu olabilir⁹. Ancak yaygın şiddetli psoriasisle bağlı sistemik inflamasyonun insülin direnci, ateroskleroz ve kardiyovasküler hastalıklar ile ilişkisi göz önüne alındığında bu grup hastalarda da fototerapi, sistemik tedavi ve kombinasyonları, biyolojik tedavilerin kullanımını önerilebilir¹⁰.

• $VYA > 10$ ve/veya $PAŞİ > 10$ ve $DYKİ > 10$ ise;
Şiddetli plak psoriasisinde tedavi seçenekleri sistemik konvansiyonel tedaviler, fototerapi, kombinasyon tedavileri veya biyolojik tedavilerdir.

TEDAVİ FAZLARININ TANIMLANMASI

Günümüzde birçok kronik hastalıkta olduğu gibi psoriasis tedavisi de iki fazlı olarak kabul edilmektedir^{7,11}. İlk fazında lezyonlarda tam veya tama

yakın iyileşme/silinme, ikinci fazında ise sağlanan iyileşmenin/silinmenin devamlılığı, korunması hedeflenmektedir.

İndüksiyon Fazı

Optimum klinik cevabın ortaya çıkması için gerekli ortalama süredir. Psoriasis tedavisinde kullanılan ajanların etki hızına bağlı olarak klinik etkinin ortaya çıkış süresi farklılıklar gösterir. Örneğin siklosporin, infliksimab ve adalimumab gibi tedavi ajanları ile etkinlik ilk 10 hafta içinde görülebilirken metotreksat tedavisinde bu süre biraz daha uzamaktadır. İndüksiyon fazı 10-16 hafta arasında değişmektedir, bazı durumlarda 24 haftaya kadar uzatılabilir.

İdame Fazı

İndüksiyon fazı sonunda elde edilen klinik etkinliğin devamlılığını sağlamak için geçen süredir. Bu süre içinde hasta belirli aralıklarla ilaçların etkinliği ve güvenliği açısından takip edilir. Bu vizitler sırasında PAŞİ, DYKİ ile değerlendirmeler yapılır. Bu aralıklar konvansiyonel sistemik ajanlar için ortalama iki ayda bir, biyolojik ilaçlar için üç ayda birdir. Bu fazda klinik seyre göre ilaçların dozu azaltılabilir, arttırılabilir, kombinasyonlar uygulanabilir. İdame fazının ne kadar sürdürülmesi gerektiği tam olarak belli değildir. Psoriasis tedavisi kesildiğinde hastaların birçoğunda nüks hatta bazen rebound görülebilmektedir. Bu fazın süresi hastalığın seyri, kişisel faktörler, komorbiditelerin varlığı, ilaç ve hasta güvenliği gibi faktörlere bağlı olarak değişkenlik gösterebilir.

TEDAVİ HEDEFLERİNİN TANIMLANMASI

Psoriasis tedavisinde hedeflerin tanımlanması hastalığın etkin bir şekilde kontrol edilebilmesi ve yaşam kalitesinin yükseltilmesini için uygun tedavilerin seçilmesine olanak sağlar. Ayrıca tedavi hedefine beklenen sürede ulaşılmadığı takdirde hangi uygulamaların yapılması gerektiğini de belirler. Zira psoriasis hastalarının tümünü aynı şekilde iyileştirebilecek ortak bir tedavi yoktur. Psoriasis hastaları aynı ilaca farklı klinik yanıtlar verebilirler. Bu durum kısmen farmokogenetik ile açıklanabilir. Dahası bir hasta aynı ilaca iyi klinik yanıt verirken ilerleyen dönemlerde kısmi yanıt verebilir veya yanıtızsızlık gelişebilir. Psoriasis tedavisinde klinik yanıt gösterebilecek bir biyobelirteç henüz bulunmamıştır².

Psoriasis tedavisinde minimum hedef başlangıca göre PAŞİ skorunda %50 düzelme olması yani PAŞİ 50'e ulaşılmasıdır. PAŞİ 50'ye ulaşmadığı takdirde DYKİ ne olursa olsun tedavi tekrar düzenlenmelidir. DYKİ'nde minimum anlamlı iyileşme için kabul edilen ise tedavi ile skorda en az 5 puan azalma olmasıdır.

İndüksiyon Fazı Sonunda Tedavi Başarısının Tanımı

İndüksiyon fazı sonunda PAŞİ skorunda %75 ve üzeri gerileme olması diğer bir deyişle en az PAŞİ75'e ulaşılması halinde tedaviye devam edilir. İndüksiyon fazı sonunda kısmi yanıtın tanımı:

İndüksiyon fazı sonunda PAŞİ skorunda %50 ile %75 arasında bir gerileme olması durumunda DYKİ'ne bakılır ve $DYKİ \leq 5$ ise veya en az 5 puan gerileme varsa tedaviye devam edilir, $DYKİ > 5$ ise tedavinin düzenlenmesi önerilir.

İndüksiyon Fazı Sonunda Başarısızlığın Tanımı

İndüksiyon fazı sonunda PAŞİ skorunda %50 ve üzeri iyileşme sağlanmadığı yani PAŞİ 50'ye ulaşmadığı takdirde DYKİ'ne bakılmaksızın yanıtızsızlık kabul edilerek tedavinin düzenlenmesi önerilir.

İdame Fazında Tedavi Başarısının Tanımı

İndüksiyon fazında elde edilen tedavi başarısının devamlılığının sağlanması, diğer bir deyişle PAŞİ 75'in korunması durumunda minimum etkili dozda tedaviye devam edilir.



İdame Fazında Kısmi Yanıtın Tanımı

İdame tedavisi sırasında başlangıca göre PAŞİ değişiminin %50 ile 75 arasında seyretmesi durumunda DYKİ'ne bakılır. DYKİ<5 ise tedaviye devam edilir, DYKİ≥5 ise tedavi düzenlenir.

İdame Fazında Başarısızlığın Tanımı

İdame tedavisi sırasında başlangıç PAŞİ'ne göre iyileşme oranının %50 veya altına inmesi durumunda diğer bir deyişle PAŞİ 50'nin altına inilmesi halinde tedavi düzenlenir.

Tedavi hedefi	Deri belirtileri	Yaşam kalitesi
İlk 10-16 hft	PAŞİ 75	DYKİ 1 veya 0
Minimum etkinlik	PAŞİ 50	DYKİ 5 veya en az 5 puan gerileme
Reich ve ark.'dan alınmıştır ¹² .		

03. TOPIKAL TEDAVİ**Savaş Yaylı****Giriş**

Psoriasis hastalarının %80'i sınırlı/lokalize hastalığa sahiptir¹³. Bu nedenle topikal tedavi, hastaların büyük çoğunluğunda seçilebilecek en yaygın tedavi şekli olup etkin ve uygun kullanılması önem taşımaktadır. Ayrıca topikal tedavi, fototerapi veya sistemik tedavi alan hastalardaki dirençli lezyonlarda da önemli bir destek sunmaktadır.

Genel Prensipler

Psoriasis hastalarının büyük çoğunluğunda deri lezyonları, vücut yüzey alanının %5'inden azında yerleşmiştir¹⁴. Bu hastalar, doğrudan lezyonu hedefleyen, etkili ve güvenli topikal ilaçlarla tedavi edilebilir. Uygulamanın

zaman alıcılığı ve zahmetli oluşu, uzun idame tedavi gereksinimi, kısmi tedavi yanıtı, tedavi etkinliğine duyulan güvensizlik, negatif yaşantılar, net olmayan kullanım şekli ve yan etki korkusunun beslediği uyum problemleri topikal tedavinin temel dezavantajlarını oluşturur⁸. Psoriasis hastalarında topikal tedaviye başlamadan önce yapılması gereken ön değerlendirmede kilit faktörler Tablo 1'de özetlenmektedir.

Hastaların çoğunda topikal tedaviye uyum zayıftır. Topikal tedaviye uyum azlığının nedenleri ve uyumun artırılması ile ilgili öneriler Tablo 2'de özetlenmektedir.

Saçlı deri, intertrijöz bölgeler ve genital bölge tutulumunun, topikal tedavide özel yaklaşımlar gerektirdiği de unutulmamalıdır. Psoriasis topikal tedavisi iyi tolere edilse de mutlaka dermatolog izleminde olmalıdır⁸.

Psoriasis topikal tedavisinde ilk seçenek ilaçlar kortikosteroidler, D vitamini analogları, kortikosteroid/D vitamini analogu kombine preparatı, tazaroten, takrolimus ve pimekrolimustur⁸.

I. Kortikosteroidler

Lokalize, hafif şiddette psoriasisde ilk seçenek tedaviyi oluşturur^{8,13,17}. Vazokonstriktif yeteneklerine göre Stoughton-Cornell sınıflandırmasıyla yedi güç sınıfına ayrılan kortikosteroidlerin birçok farklı formülasyonu mevcuttur.

Etki Mekanizması

Antiinflamatuvar, antiproliferatif, immünsüpresif ve vazokonstriktif etkilerini, hücre içi kortikosteroid reseptörlerine bağlandıktan sonra proinflamatuvar birçok sitokinin kodlanmasını sağlayacak çeşitli genlerde, birçok gen transkripsiyonunu düzenleyerek gerçekleştirirler^{18,19}.

Doz Rejimi

Uygun güçte kortikosteroidin ve formülasyonun seçiminde, hasta yaşı, hastalığın şiddeti, tedavi edilecek bölgenin yanında hasta tercihi de önemlidir. Kortikosteroidlerin daha düşük güce sahip olanları, yüz ve

Tablo 1. Psoriasis hastalarında etkili ve güvenli bir topikal tedavide kilit faktörler*

Soru	Yorum
Deri tutulum alanı %10'un altında mı?	Evetse topikal tedavi uygulamalı†
Saçlı deri, genital bölge, kıvrım yerleri, avuç içi, ayak tabanı, yüz tutulumu var mı?	Uygun form seçilmeli Sistemik tedavi gereksinimi değerlendirilmeli
Lezyonlarda eritem, skuam, infiltrasyon miktarı?	Uygun form seçimi, gerekirse oklüzyon planlanmalı
Eklem tutulumu var mı?	Varsa sistemik tedavilere geçilmeli
Hastanın tedaviden beklentisi nedir?	Her hastaya, beklentilerini karşılayabilecek tedaviler planlanmalı
*Menter ¹³ ve arkadaşlarının çalışmasından uyarlanmıştır. †Özel yaklaşım gerektiren alanlar dışında	

Tablo 2. Topikal tedaviye uyum: Neden az? Nasıl arttırılabilir?

Uyum: Neden az?	Uyum: Nasıl arttırılabilir?
Orta ve şiddetli/yaygın hastalıkta kullanım	VYA > %10 hastada önermemeli
Tatminkar yanıt yokluğu	Uygun kullanımı sağlamalı, gerekirse oklüzyon
Etkinliğinin zayıflığıyla hayal kırıklığı	Beklentileri netleştirip, gerçekçi olunmalı
İlaçlara intolerans	Bilgilendirmeyi ve uygun kullanımı sağlamalı
Taşıyıcı ve ilaç formu memnuniyetsizliği	Uygun taşıyıcı ve form seçilmeli
Uygulamanın zahmetli oluşu	VYA > %10 hastada önermemeli
Yan etkilerden çekinme	Etkin bilgilendirme yapılmalı
*Brown ¹⁵ ve arkadaşlarının çalışmasından uyarlanmıştır. VYA: Vücut yüzey alanı	

intertrijöz bölgeler ve bebeklerde sınırlı süre ile kullanılmalıdır. Erişkinlerde, orta ve üzeri güçte kortikosteroidler ilk seçenek olarak uygulanmalıdır. Kalın, kronik plakları olan hastalar yüksek güçteki kortikosteroidlerle tedaviyi gerektirir. Lokal ve sistemik yan etkileri nedeniyle en yüksek güce sahip sınıf 1 ilaçlarla en uzun süreli tedavi 2-4 haftadır¹³. Sınıf 1 kortikosteroidlerin kullanımı dört haftayı geçmemeli, kontrol altına alınan hastalıkta, haftada 1-2 kez inen sıklıkta, daha zayıf kortikosteroidlerle devam edilmelidir⁸.

Etkinlik

Güç sınıfları farklı olan topikal kortikosteroidlerle %41'den %92'ye değişen oldukça farklı etkinlik oranları bildirilmiştir¹³. Klobetazol ile yapılan 81 ve 279 hasta içeren ikişer haftalık çalışmalarda, tamamen veya tama yakın düzelme oranları, sırasıyla %58 ve %68 olarak saptanmıştır^{20,21}. Formülasyon ve oklüzyon varlığı etkide belirgin değişimlere yol açar. Oklüzyon, sınıf 5 bir kortikosteroid olan flurandrenolid %0,1'i, sınıf 1 etkinlik sağlar hale dönüştürebilir²². Düşük güce sahip kortikosteroidler ile klasik plak tip psoriasis tedavisinde sınırlı fayda sağlanabilmektedir. Topikal kortikosteroidlerle yapılan çalışmalar daha çok kısa dönem etkinliği gösterirken, uzun dönem etkinlik ve güvenlilik verileri sınırlıdır. Uzun dönem kullanımda etkinlik kaybı -taşıflaksi- teorik olarak mevcut olsa da, tedaviye uyumsuzluk etki kaybının bir başka önemli nedeni olarak gösterilmektedir²³.

Yan Etkiler

Topikal kortikosteroidlerin kullanımında temel sınırlayıcılar özellikle sınıf 1 kortikosteroidlerle görülen atrofi ve sistemik emilim riski olup yüz ve intertrijöz bölgeler yan etkiler için en yatkın alanlardır^{8,13}. Başlıca yan etkiler Tablo 3'te listelenmektedir. Klinik yanıt gerçekleşikten sonra daha düşük etkide bir kortikosteroid geçip idame tedavisi oluşturma, hafta

sonları aralıklı kullanım, diğer kortikosteroid dışı preparatlarla kombinasyon yan etkilerin önüne geçmek için gereken stratejilerdir¹³.

Gebelerde ve Çocuklarda Kullanım

Tüm topikal kortikosteroidlerin gebelik kategorisi C'dir. Bununla birlikte zayıf ve orta etkili kortikosteroidler, nemlendiricilerle birlikte gebelik ve laktasyondaki lokalize psoriasis olgularında ilk seçenek topikal tedavi olarak gösterilmektedir^{24,25}. Bebekler ve çocuklarda lokal yan etkiler yanısıra büyüme gelişme geriliği gibi sistemik yan etkiler açısından yakın izlem gereklidir.

Topikal kortikosteroidlerle ilgili özet bilgiler Tablo 3'te listelenmektedir.

II. D vitamini Analogları

Sentetik bir D vitamini analogu olan kalsipotriol, 1990'ların başından beri psoriasis tedavisinde kullanılmaktadır. Topikal kortikosteroidlerle birlikte lokalize, hafif şiddette psoriasis tedavisinde ilk sıra tedavi seçeneğidir²⁶.

Etki Mekanizması

D vitamini reseptörlerine bağlanarak keratinosit proliferasyonunu inhibe edip farklılaşmayı normal seyrine çevirir¹³. Sınıf 1 kortikosteroidlerden daha az etkili olmakla birlikte, kortikosteroid kombinasyonu ile etkinliği artırıp, atrofi gibi uzun dönem yan etkilerini de azaltmaktadır.

Doz Rejimi

Başlangıçta günlük kullanımlarından, hafta sonu kortikosteroid, hafta içi D vitamini analogları kullanımına doğru zaman içerisinde geçmek, uzun dönemde atrofi riskini sınırlamaktadır⁸.

Etkinlik

Kalsipotriolün etkinliğini değerlendiren 277 psoriatik hastayı içeren randomize plasebo kontrollü sekiz haftalık bir çalışmada tedavi sonucunda

Tablo 3. Topikal kortikosteroidler: Özet*

Endikasyon	Hafif şiddette plak tip psoriasisde monoterapi Orta ve şiddetli psoriasisde kombine terapi Yüz ve intertrijöz bölgelerde zayıf etkili formları ile monoterapi veya kombine terapi
Doz	Günde 1-2 kez Topikal ve sistemik ilaçlar, UV kombinasyonu mümkün
Güç sınıfı, doz, süre ilişkisi	Sınıf 1: Eldeki verilere göre 2-4 hafta Daha düşük güçtekiler: Optimal son nokta bilinmemekte Klinik yanıt sağlandıktan sonra aşamalı azaltım gerekli Kontrolsüz uzun süreli kullanım önerilmez Klobetazol ve halobetazol: Maksimum doz haftada 50 gr
Yan etkiler	Uzun süreli ve sık kullanımda yan etki riskinde artış Lokal: Atrofi, telanjiektazi, stria, purpura, rozasea, kontakt dermatit Sistemik: Orta ve güçlü sınıfla hipotalamik-pitüiter-adrenal aks baskılanması, aralıklı ve lokalize kullanım ile azaltılabilir Cushing sendromu: nadiren Femur başı avasküler nekrozu: nadiren Glokom, katarakt, intraoküler basınç artışı: Göz çevresinde kullanım Uzun süreli kullanımda infeksiyon riskinde artış??
Gebelik/laktasyon	Kategori C; Zayıf-orta etkilileri güvenli olarak değerlendirilmekte
Çocuklarda kullanım	Emilime bağlı büyüme gelişme geriliği dahil sistemik etkiler açısından dikkatli olunmalı
Başlangıçta testler	Yok
Uzun süre kullanımda izlem	Çocuklarda büyümenin değerlendirilmesi Atrofi açısından değerlendirme

*Menter¹³ ve arkadaşları ile van de Kerkhof¹⁷ ve arkadaşlarının çalışmalarından uyarlanmıştır.

hastaların %70'inde, %75'in üzerinde başarı tanımlanmıştır²⁷. UVA ile inaktive olduğundan, UVA uygulamasından önce kullanılmamalıdır¹³.

Yan Etkiler

Lezyonel ve perilezyonel iritasyon, yanma hissi ve kaşıntı en sık rastlanan yan etkiler olup tedavinin devamında giderek azalır. Sistemik yan etkiler oldukça nadirdir. Kontrendikasyon ve başlıca yan etkiler Tablo 4'te listelenmektedir.

Gebelerde ve Çocuklarda Kullanım

Gebelik kategorisi C'dir. Çocuklardaki kullanımının hafif iritasyonlar dışında etkili ve tolere edilebilir olduğu gösterilmiştir²⁸.

D vitamini analogları ile ilgili özet bilgiler Tablo 4'te sıralanmaktadır. Kalsipotriol dışındaki sentetik D vitamini türevleri takalsitol ve kalsitriol halen ülkemizde bulunmamaktadır. Kalsitriol, intertrijinoz alanlar ve yüz için daha az irritatif bir seçenek sunmaktadır⁸.

III. Kalsipotriol-Betametazon Propionat

D vitamini analoglarının, özellikle uzun süreli kullanımda gerekli kortikosteroid miktarını azaltıcı etkileri, her iki grup ilacı tek preparatta toplayan bir molekülün psoriasis tedavisinde kullanımını gündeme getirmiştir.

Etkinlik/Doz Rejimi/Yan Etkiler

Dört haftalık tedavi sonucunda etkinliğin değerlendirildiği 1603 hastalık bir çalışmada kalsipotriol ve betametazondan oluşan sabit kombine preparatı kullanan hastaların %48'inde başarı elde edilirken, bu oran yalnızca kalsipotriol kullananlarda %16,5, yalnızca betametazon kullananlarda ise %26,3 olarak saptanmıştır²⁹. 52 haftalık uzun süreli kullanımın araştırıldığı, 828 hasta içeren bir çalışmada, hastaların %69-74'ünde tamamen veya tama yakın düzelleme tanımlanırken, herhangi bir yan etkiye

rastlanmamıştır³⁰. Güncel topikal tedavi kılavuzlarının değerlendirildiği bir başka çalışma da etkinlik ve güvenliğine dikkat çekmektedir²⁶.

Özellikle gövde tutulumunda kalsipotriol/betametazon kombine preparatı ile hasta uyumunu arttıran daha kullanışlı bir tedavi ile başlamak iyi bir seçenek olarak belirmektedir²⁹.

IV. Tazaroten

Oral retinoidler uzun yıllardır psoriasis tedavisinde etkin olarak kullanılırken topikal bir retinoid olan tazarotenin psoriasisde kullanımı görece yenidir.

Etki Mekanizması

Henüz ülkemizde bulunmayan tazarotenin keratinosit farklılaşmasını normalleştirdiği, hiperproliferasyonu sınırladığı ve inflamatuvar belirteçlerin salınımını azalttığı düşünülmektedir¹³.

Doz Rejimi

Günde bir kez kullanılması önerilen tazaroten, kortikosteroidlerle kombine edildiğinde etkinliği artırıp remisyonu uzatıcıdır¹³.

Etkinlik

Çok merkezli çift-kör randomize plasebo kontrollü bir çalışmada 1303 plak tip psoriasis hastasının 12 haftalık tazaroten %0,1 ve %0,05 krem formlarına verdiği yanıtlar %40-51 arasında gerçekleşmiştir³¹.

Yan Etkiler

Tazarotenin en sık yan etkisi lokal iritasyon olup, yalnızca lezyon üzerine kullanıma özen gösterilmesi, kortikosteroid veya nemlendirici kombinasyonu, güneşli kullanım, 30-60 dakikalık kısa kontakt tedavi şeklinde kullanım gibi stratejilerle aşılabilir³².

Tablo 4. D vitamini analogları: Özet*

Endikasyon	Hafif şiddette plak tip psoriasisde monoterapi Orta ve şiddetli psoriasisde kombine terapi
Doz	Günde iki kez
En etkin kullanım	Topikal kortikosteroidler ile kombinasyon
Kontraendikasyon/yan etkiler	Renal yetersizlik ve kalsiyum metabolizma bozukluklarında kontrendike Lezyonel veya perilezyonel geçici iritasyon Geri dönüşümlü serum kalsiyum yüksekliği: 100 gr/hafta üzerinde kullanımda daha sık Fotosensitivite; ancak UVB ile kombinasyonu kontrendike değil
Gebelik/laktasyon	Kategori C
Çocuklarda kullanım	Güvenli olduğu düşünülmekte
*Menter ¹³ ve arkadaşları ile van de Kerkhof ¹⁷ ve arkadaşlarının çalışmalarından uyarlanmıştır.	

Tablo 5. Tazaroten: Özet*

Endikasyon	Hafif şiddette psoriasisde ikinci sıra ilaçlardan
Doz	Günde bir kez
En etkin kullanım	Topikal kortikosteroidler eşliğinde
Kontraendikasyon/yan etkiler	Özgül kontrendikasyon yok Kaşıntı ve yanma hissi
Gebelik/laktasyon	Kategori X, önerilmez
Çocuklarda kullanım	Veri yok, 12 yaş üzerinde FDA akne onayı var
*Menter ¹³ ve arkadaşları ile van de Kerkhof ¹⁷ ve arkadaşlarının çalışmalarından uyarlanmıştır.	

Gebelerde ve Çocuklarda Kullanım

Gebelik kategorisi X olan teratojen bir ilaç olup, gebelik ve laktasyonda kullanılmamalıdır²⁵. Çocuk psoriasis hastalarında kullanımına dair yeterli veri yoktur.

Tazaroten ile ilgili özet bilgiler Tablo 5'te listelenmektedir.

V. Takrolimus-Pimekrolimus

Topikal kalsinörin inhibitörleri olan takrolimus ve pimekrolimus, iki yaş üzerindeki çocuklar ve erişkinlerde atopik dermatitte onaylıdır.

Etki Mekanizması

Bu ilaçlar, psoriasis patogenezinde rol alan başta IL-2 olmak üzere çeşitli inflamatuvar sitokinleri baskılayarak etkisini göstermektedir¹³.

Doz Rejimi

Günde iki kez önerilmektedir¹³.

Etkinlik

Klasik plak tip psoriasisde etkinliği düşük olup, oklüzyonla artan etkisi penetrasyon sorununu işaret etmektedir. Atrofi oluşturma yan etkisi bulunmadığından yüz ve intertrijinöz bölgelerdeki lezyonlarda, uzun süreli tedavide ilk sırada seçilmesi gereken ilaçlardır¹³.

Takrolimus %0,1 etkinliğini gösteren en önemli çalışma, çift kör randomize plasebo kontrollü 167 yüz ve intertrijinöz psoriasis hastası içeren çalışma olup, sekiz haftada hastaların %65'inde tamamen veya tama yakın düzelme bildirilmiştir^{33,34}. Çift kör randomize plasebo kontrollü 57 intertrijinöz psoriasis hastası içeren bir çalışmada pimekrolimus %1, sekiz haftada hastaların %71'inde tamamen veya tama yakın düzelme sağlamıştır^{33,35}.

Yan Etkiler

Topikal takrolimus ve pimekrolimusun en sık yan etkisi kaşıntı ve yanma hissi olup, bu yan etki takrolimusla daha sık bildirilmektedir. UV ile birlikteliğinde artmış karsinojenite riski, insanlar üzerinde gösterilmiş olmasa da, fototerapi alan psoriasis hastalarında dikkate alınmalıdır.

Gebelerde ve Çocuklarda Kullanım

Gebelik kategorisi C olan her iki ilaç gebelik ve laktasyonda önerilmez¹³. Topikal takrolimus ve pimekrolimus ile ilgili özet bilgiler Tablo 6'da listelenmektedir.

VI. Nemlendiriciler

Yaygın olarak önerilmekle birlikte etkinlikleri ile ilgili veri sınırlıdır.

Etki mekanizması/Doz Rejimi/Etkinlik/Yan Etkiler

Bir emolyen krem veya losyonla betametazon kremine kombine kullanımı, daha az kortikosteroid uygulanımı gerektirmiştir³⁶. Özellikle intertrijinöz bölgelerde, friksiyon ve irritasyon önemli tetikleyiciler olabildiğinden banyo sonrası petrolatum bazlı nemlendiricilerin kullanımı hasta eğitiminin önemli bir bileşenidir. Psoriasis hastalarında günlük deri bakımının bir bileşeni olarak da önerilmektedir⁸.

Gebelerde ve Çocuklarda Kullanım

Gebelik ve laktasyondaki hafif şiddette psoriasis hastalarında topikal kortikosteroidlerle birlikte ilk seçenek olarak gösterilmektedir²⁵. Çocuklarda kullanımı güvenli bulunmaktadır. Nemlendiriciler ile ilgili özet bilgiler Tablo 7'de listelenmektedir.

VII. Salisilik Asit

Topikal bir keratolitik olarak yıllardır psoriasis tedavisinde kullanılmaktadır.

Etki Mekanizması

Korneum tabakasında pH'ı düşürerek ve keratinositlerin birbirine bağlanmasını zayıflatarak etki gösterdiği düşünülmektedir³⁷.

Etkinlik

Tek başına kullanımı ile ilgili veri bulunmayan salisilik asit, sıklıkla kortikosteroidlerle kombine olarak kullanılmakta, salisilik asitin keratolitik etkisi ile emilimi artan kortikosteroidlerin daha yüksek etkinlik gösterdiği düşünülmektedir¹³.

Tablo 6. Topikal takrolimus ve pimekrolimus: Özet*

Endikasyon	Yüz ve intertrijinöz psoriasisde off-label kullanım
Doz	Günde iki kez
Kontraendikasyon/yan etkiler	Özgül kontrendikasyon yok Kaşıntı ve yanma hissi FDA: tartışmalı lenfoma uyarısı
Gebelik/laktasyon	Kategori C, önerilmez.
Çocuklarda kullanım	2 yaş üzerinde FDA atopik dermatit onayı var
*Menter ¹³ ve arkadaşlarının çalışmasından uyarlanmıştır.	

Tablo 7. Nemlendiriciler: Özet*

Endikasyon	Psoriasis tedavisine standart adjuvan
Doz	Günde 1-3 kez
Kontraendikasyon/yan etkiler	Bilinen kontrendikasyon yok
Gebelik/laktasyon	Güvenli
Çocuklarda kullanım	Güvenli
*Menter ¹³ ve arkadaşlarının çalışmasından uyarlanmıştır.	

Yan Etkiler

Hepatik ve renal yetersizliği olanlarda, vücut yüzey alanı %20'nin üzerinde olanlarda ve sistemik salisilat kullananlarda toksisite riski vardır. UV filtre edici etkisinden dolayı, fototerapiden önce uygulanmamalıdır¹³.

Gebelerde ve Çocuklarda Kullanım

Lokalize hastalığı olan gebelerde güvenli bir seçenek olduğu düşünülmekle birlikte, çocuklarda sistemik emilim ve toksisite riski nedeniyle kaçınılmalıdır¹³.

Salisilik asit ile ilgili özet bilgiler Tablo 8'de sıralanmaktadır.

VIII. Antralin

Psoriasis hastalarının topikal tedavisinde yıllarca ilk sırada seçilen tedavilerden olan antralin, artık yerini kozmetik olarak daha kabul edilebilir ilaçlara bırakmıştır.

Etki Mekanizması

Tam olarak bilinmemekle beraber, T lenfosit aktivasyonunu önlediği ve keratinosit farklılaşmasını normalleştirdiği düşünülmektedir³⁸.

Etkinlik/Doz Rejimi

Plasebo kontrollü 27 hastalık bir çalışmada, %2 ditranol pomadin 3 hafta boyunca 1 dakikalık kısa temas şeklinde uygulanması etkili bulunmuştur³⁹. Kozmetik sorunlar ve uyum problemleri nedeniyle antralin %1'lik konsantrasyonda, 20-30 dakikalık kısa temas tedavileri şeklinde başlayan ve toleransa göre artan konsantrasyonlarla uygulanımı en sık tercih edilen uygulama şeklidir¹³.

Yan Etkiler

En sık yan etki iritasyon, komşu deri alanları ve giyecekler dahil tüm temas alanlarının boyanmasıdır¹³.

Gebelerde ve Çocuklarda Kullanım

Gebelik kategorisi C olup, çocuklarda dikkatle uygulanım gereklidir¹³. Antralin ile ilgili özet bilgiler Tablo 9'da sıralanmaktadır.

04. FOTOTERAPİ**Melih Akyol****GENEL İLKELER VE MEKANİZMALAR**

Fototerapi psoriasis remisyonunu sağlamak için uygun bir tedavi yöntemidir. Uygulamanın sadece kliniklerde yapılabilmesi sorun oluşturabilir ama "ev tipi" fototerapi cihazlarının geliştirilmesiyle, fototerapide yeni bir ufku açılması sağlanabilecektir.

Psoriasisite fototerapinin etki mekanizması şöyle özetlenebilir:

- Nükleer DNA gibi endojen kromoforlarla emilen UV ışınması ile fotokimyasal reaksiyonlar ve deri biyolojisinde değişiklikler,
- DNA fotoürünü olan primidin dimerleri ile hücre döngüsünün ilerlemesinin durdurulması,
- psoriyatik epidermal hücrelerde hızlanmış DNA sentezinin UVB ile baskılanması,
- UVB'nin tümör baskılayıcı gen P53'ü artırması,
- UVB'nin, kinazlar, fosfatazlar ve transkripsiyon faktörleri gibi stoplazma ve hücre membranında lokalize, ekstrasükleer molekülleri hedef alması,
- IL-6 ve IL-10'un UV'ye bağlı immünsupresif etkileri,
- aktive T hücrelerinin apoptozisi ve UVB ile Langerhans hücrelerinin antijen sunma fonksiyonlarında değişim⁴⁰⁻⁴².

Tablo 8. Salisilik asit: Özet*

Endikasyon	Spesifik FDA endikasyonu yok
Doz	Günde bir kez
Kontraendikasyon/yan etkiler	VYA† > %20 hastalarda, hepatik ve renal yetersizlikte sistemik emilim ve toksisite riski Diğer salisilat içeren ilaçlarla eşzamanlı kullanılmamalı UVB fototerapi öncesinde kullanımı etkinliği azaltmakta
Gebelik/laktasyon	Lokalize psoriasisite güvenli
Çocuklarda kullanım	Sistemik emilim ve toksisite riski nedeniyle kullanılmamalı
*Menter ¹³ ve arkadaşlarının çalışmasından uyarlanmıştır. †VYA: Vücut yüzey alanı	

Tablo 9. Antralin: Özet*

Endikasyon	Hafif şiddette psoriasisite tarihi önem İkinci sıra ilaçlardan
Doz	Kısa kontakt tedavi: %1 konsantrasyonla başlayıp toleransa göre arttırılan konsantrasyonlarda
Kontraendikasyon/yan etkiler	İritasyon; etraf deriyi korumak gerekli Deri ve giysilerin boyanması
Gebelik/laktasyon	Kategori C
Çocuklarda kullanım	Dikkatle kullanılmalıdır
*Menter ¹³ ve arkadaşlarının çalışmasından uyarlanmıştır.	

UVB FOTOTERAPİSİ

Etkinlik

Dar bant fototerapi PAŞİ 75'e 8 haftada %40-80 oranında erişir ve geniş bant fototerapiden daha etkindir. Uzun dönem etkinliği bilinmemektedir. PUVA, dar bant fototerapiden daha etkin görünmektedir ama hasta uyumu da dikkate alınarak geniş lezyonları olmayan olgularda dar bant fototerapi, PUVA'ya tercih edilmelidir. İyileşme ve remisyon süreleri açısından PUVA, geniş bant fototerapiden daha etkilidir. Yine palmoplantar ve püstüler formlarda PUVA, dar bant fototerapiye tercih edilmelidir. Lokal psoralen ile dar bant fototerapi, klasik dar bant fototerapi ve lokal psoralenle UVA uygulamasına göre daha etkili olabilir⁴³⁻⁴⁶. Dar bant UVB fototerapisiyle idame tedavisi tartışmalıdır^{40,47}.

Tedavi Şeması

Fototerapiden önce hastalara genel bir bilgilendirme yapılmalı ve bireysel ultraviyole duyarlılıkları değerlendirilmelidir⁴⁰. Bu değerlendirme olası bir fotosensitivitenin belirlenmesini de sağlar. Pembe renkte fark edilebilir bir eriteme yol açan en düşük ışın dozunu minimal eriteme dozu (MED) olarak adlandırılır ve mJ/cm² olarak ölçülür. Nonsteroidal antiinflatuar ilaçlar, kalsiyum kanal blokerleri ve fenotiazinler gibi bazı ilaçlar minimal eriteme dozunu azaltabilir^{43,48}.

Fotosensitivitenin değerlendirilmesi için sırtın alt bölümünde ya da kalçada 1 (bir) cm çapındaki küçük dairesel alanlara (genellikle 6-8 alana), artan oranlarda UVB ışınması uygulanır. Bu artışlar ya 10 mJ/cm² ya da $\sqrt{2}$ oranında (1,41) artışlar şeklinde yapılmalıdır⁴⁰.

UVB'ye bağlı pik eriteme 12-15. saatte belirdiği için değerlendirme, ışın uygulandıktan 20±4 saat sonra yapılmalıdır. UVB'nin başlangıç terapötik dozu, yanık oluşum riskini azaltmak için MED'in %35-70'i olabilmekle birlikte MED'in %70'i ile başlamak, %35'i ile başlamaktan daha etkili bulunmuştur^{40,42,49}.

Tablo 10. Deri tipine göre önerilen başlangıç dozları

Fitzpatrick deri tipi	Doz (mJ/cm ²)
I	100-200
II	200-300
III	300-400
IV	400-500
V	500-600

Tedavi dozunun belirlenmesinde diğer bir yöntem deri tipi tayinidir. Bu yöntem genellikle geniş lezyonları olan hastalarda kullanılırken çoğu dermatolog, yoğun iş yükü nedeniyle MED yerine deri tipine göre tedavi dozu belirleme yolunu tercih etmektedir⁵⁰. Ülkemizde de kliniklerin çoğunda deri tipine göre tedavi şeması oluşturulmaktadır⁵¹. Mangolis'in⁵² yaptığı bir çalışmada deri tipi ve MED değeri arasında bir korelasyon bulunmuş olsa da başka faktörlerin de etkisi dikkate alınarak MED'in belirlenmesi yine de önemini korumaktadır. Tablo 10'da deri tipine göre önerilen başlangıç dozları verilmektedir.

Psoriasisde etkin tedavi için haftada 2-3 kez uygulama yapılmalıdır⁴³. En yüksek düzeyde UVB eritemi, 24 saatten daha kısa sürede ortaya çıktığı için, artışlar her bir başarılı tedavi sonrasında yapılabilir. Artış oranı tedavi sıklığına, önceki terapötik uygulamanın etkisine göre saptanmalıdır. Doz artışının amacı, optimal bir klinik doz belirteci olarak, saptanabilir düzeyde minimal bir eriteme sağlayabilmektir⁴⁰. Suberitemojenik dozda tedavi de etkilidir ama tedavi süresi uzar. Eritemojenik dozda ortalama tedavi sayısı 15-20 iken, suberitemojenik dozda ortalama tedavi sayısı 25'tir⁴³.

Her bir tedavide doz artışı oranlarına bakıldığında %20'lik doz artışı, %40'lık doz artışından daha avantajlıdır, mevcut çalışmalardan elde edilen verilere göre önerimiz %10-20'lik artış oranının ideal olduğunu⁵³⁻⁵⁵.

Dar bant fototerapide ulaşılabilecek maksimum dozlar farklıdır; deri tipi I ve II için 2000 mJ/cm², deri tipi III ve IV için 3000 mJ/cm² ve deri tipi V ve VI için 5000 mJ/cm² olmalıdır^{51,56}.

Dar bant UVB tedavisi alan bir hasta tedaviye 4-7 gün gelmemişse son uygulama dozuyla, 1-2 hafta gelmemişse %25 azaltarak, 2-3 hafta gelmemişse %50 azaltarak ya da baştan başlayarak, 3-4 hafta gelmemişse baştan başlayarak tedaviye devam edilebilir⁵⁶.

Tedavi etkinliği 4-6 haftada bir değerlendirilmelidir. Ayrıca 200 tedaviden fazla uygulama yapılan hastaların tüm hayatları boyunca, rutin deri karsinomu muayenesi yapılmalıdır².

UVB Kombinasyon Tedavileri

UVB ile topikal ya da sistemik tedavi kombinasyonları Tablo 11'de özetlenmektedir^{2,56-58}.

Asitretinle dar bant UVB tedavisinde doz artışları daha sınırlı tutulabildiği için kümülatif UVB dozu daha düşük kalır.

Yan Etkiler ve Toksikite

Dar bant UVB tedavisindeki yan etki ve toksisite Tablo 12'de özetlenmektedir⁵⁶.

Tablo 11. Topikal ya da sistemik ilaçlarla kombine UVB fototerapisi

Topikal steroidler	Yanıt zamanını kısaltabilir ama klinik düzleme de anlamlı bir artış beklenmez. Önerilmez
Kalsipotriol	Doğru zamanda uygulanırsa faydalı olabilir. Uygulama UVB tedavisinden iki saat önce ya da iki saat sonra yapılmalı
Topikal retinoidler (tazaroten)	Önerilir
Antralin	Önerilir
Kömür katranı	Etkilidir ama kokusu ve giysileri boyaması hasta uyumunu bozabilir
Sistemik retinoidler (asitretin)	Geniş lezyonları olan hastalarda remisyon hızlanır. Fototerapiden iki hafta önce 0.3-0.5 mg/kg (25-35 mg/gün) başlanmalıdır
Metotreksat	UVB ile kombine edilebilir. UVB tedavisinden üç hafta önce 15 mg/hafta başlanır, lezyonlar düzeline metotreksat kesilmelidir
Siklosporin	Önerilmez
Biyolojik ajanlar	Sınırlı kanıt ve anektodal raporlar mevcut
UVB ve PUVA kombinasyonu	Daha hızlı remisyon sağlar. Fayda/risk analizi için uzun dönem çalışmalar gereklidir

Dar band fototerapinin, aşılama üzerine etkisi olduğuna dair bir veri mevcut değildir. UVB ile hayat boyu tedavi 350 seansı aşmamalıdır.

Kontrendikasyonlar

Mutlak kontrendikasyonlar; kseroderma pigmentozum ve lupus eritematosus gibi fotosensitif hastalıklardır. Bunun dışında deri tipi I ve II, fotosensitif ilaç kullanımı, daha önce iyonize ışın tedavisi (grenz ray, X-ray), arsenik alımı hikayesi ve kişisel ya da ailesel melanoma hikayesi ise relatif kontrendikasyonlardır^{44,56,59}.

Gebelikte ve Emzirme Döneminde UVB Fototerapisi

Dar band fototerapi, gebelerde ve emzirme döneminde güvenli ve etkilidir^{60,61}.

Çocukluk Döneminde UVB Fototerapisi

Çocuklarda kümülatif doz olabildiğince düşük tutulmalı ve ilk tedavi seçeneği olarak düşünülmemelidir. UVB fototerapisi verilen çocuklarda karsinojenite riski açısından uzun dönem takip yapılmalıdır^{62,63}.

Evde UVB Fototerapisi

Evde UVB fototerapisi seçilmiş olgularda, hasta izlemi uygun yapıldığı takdirde güvenle kullanılabilir^{64,65}.

Hedefe Yönelik Fototerapi

Lezyon bulunmayan deri alanları korunarak, lokalize psoriasis tedavisini sağlar. Fototoksik ve karsinojenik riskin daha düşük olması beklenir. 308 nm excimer lazer, 308 nm Excimer nonlazer ve non-Excimer el aletleri psoriasis tedavisinde etkilidir⁶⁶. Farklı türde çok sayıda alet bulunması nedeniyle tedavide doz standardizasyonu yapmak kolay değildir. Hedefsel fototerapide olumlu sonuçlar bildirilmekle birlikte delil düzeyi yüksek çalışma sayısı sınırlıdır⁶⁷. Hedefsel fototerapinin en önemli yan etkileri eritem, büll oluşumu ve hiperpigmentasyon gelişimidir^{2,57}.

PUVA

Etkinlik

PAŞİ'nin yüksek olduğu olgularda, dar band UVB tedavisine yanıtın az ya da olmadığı durumlarda, indüksiyon tedavisi olarak tercih edilebilir⁴³. Topikal ya da banyo PUVA uygulamaları, sistemik toksisitenin önlenmesi açısından uygun olabilir. Topikal PUVA, oral PUVA kadar etkili ve kümülatif doz ise 2-6 kat daha az olabilir^{2,56,68}.

Dozaj ve Tedavi Şeması

PUVA tedavisinde farklı uygulama yöntemleri kullanılabilir. Tablo 13'te bu yöntemler özetlenmektedir^{2,56}.

Tablo 14'te psoriasis deri tipine göre PUVA uygulamasının temel özellikleri verilmektedir^{68,69}.

Deri tipine göre PUVA tedavi rejimi ise Tablo 15'te verilmektedir⁵⁶.

Topikal PUVA, hepatik disfonksiyonlu, gastrointestinal sistem patolojileri olan, kataraktlı, gözlerin korunmasında uyum sorunu olan hastalar, çocuklar gibi daha kısa ışıma zamanı gerektirenler, warfarin gibi psoralen etkileşimi olan ilaç kullananlarda oral PUVA'ya tercih edilmelidir⁷⁰. Topikal PUVA, erişkinlerin el ve ayak psoriasis için oldukça uygundur. Yine çocuk ve erişkin hastalar için geniş lezyonlarda banyo PUVA da kullanılabilir². Uzun dönem yan etkileri dikkate alındığında PUVA ile idame tedavisi önerilmemektedir⁴⁰.

PUVA Kombinasyon Tedavileri

Kombinasyon tedavileri PUVA'nın etkinliğini artırarak yan etkileri aza indirebilir. Tablo 16'da topikal ya da sistemik ilaçlarla PUVA kombinasyon tedavileri özetlenmektedir⁵⁹.

Tablo 12. Dar band UVB tedavisinde toksisite ve yan etkiler

Akut yan etki ve toksisiteler	Kronik yan etki ve toksisiteler
• Eritem, kaşıntı, yanma-batma hissi	• Dermatoheliosis
• Herpes simpleks reaktivasyonu	• Erkeklerde genital tümörler (korunmadan 300 tedaviden fazla uygulananlarda)
• Kserosis	• Gebelerde melazma
• Nadiren büll	• Karsinojenite (?)

Tablo 13. PUVA uygulama yöntemleri

• Oral PUVA (Oral 8-MOP 0,6-0,8 mg/kg; uygulamadan 1,5 saat önce, maksimum 40 mg)
• Banyo PUVA (8-MOP 0,5-1 mg/L; geniş lezyonlarda; uygulamadan 30 dk önce)
• İmmersiyon PUVA (su içinde 8-MOP 0,5-1 mg/L; el ve ayak lezyonlarında; uygulamadan 30 dk önce)
• Krem PUVA (losyon ya da merhem içinde 8-MOP %0,0006-0,005 cold krem içinde; el ve ayak lezyonlarında; uygulamadan 30 dk önce)

Tablo 14. Psoriasis deri tipine göre oral PUVA tedavisinin temel özellikleri

Haftalık tedavi sayısı	2-3
UVA doz artışı	Sabit
İyileşme oranı	%88
Tedavi sayısı	25
İyileşme süresi	12.7 hafta
Kümülatif UVA dozu	245 J/cm ²

Yan Etkiler ve Toksikite

PUVA tedavisinin kısa dönem yan etkileri UVB tedavisindeki gibidir. Ayrıca bulantı-kusma ve baş dönmesi gelişebilir⁴⁰. Bu durumda 5-MOP ya da topikal PUVA'ya geçiş yapılabilir⁵⁷. Eritem, ödem, kaşıntı, kserosis, büll ve bazen güneş yanığı gelişebilir. Ağır fototoksik reaksiyonlar oluştuğunda tedaviye ara vermek gerekebilir. Fotoonikolizis ve subungual hemorajiler oluşabilir⁴⁰.

UVA katarakt gelişimine yol açabileceğinden psoralen alımından 12 saat sonrasına kadar opak gözlükler kullanılmalıdır^{40,56}.

Deri kansinonlarının gelişimi açısından dikkatli olunmalıdır. Uzun dönemde dermatoheliosis gelişebilir. Özellikle erkeklerde genital bölgenin korunması önemlidir. 12 yaşın altında çocuklarda PUVA tedavisi tercih edilmemelidir. PUVA ile tedavi hayat boyu 200 seansı aşmamalıdır⁵⁶.

Kontrendikasyonlar

Kseroderma pigmentosum, Gorlin sendromu, herediter displastik nevus sendrome, sistemik lupus eritematosus, dermatomyozit, trikotiodistrofi, Bloom sendrome, Cockayne syndrome, previous malignant melanoma PUVA'da mutlak kontrendikasyonları oluşturmaktadır. Yaşın 12'nin altında olması, önceki ya da mevcut nonmelanoma deri kansinomu mevcudiyeti, önceden arsenik ve iyonize radyasyona maruz kalmak, premalign lezyonların varlığı, eşlik eden immünsupresif tedavi, gebelik, porfiria, katarakt, büllöz pemfigoid, önceki ya da eşlik eden metotreksat tedavisi, önemli derece hepatik disfonksiyon, klostrifobi, siklosporin kullanımı, displastik nevus varlığı ve deri tipi I relatif kontrendikasyonları oluşturmaktadır^{2,42}.

Gebelik ve Emzirme Döneminde PUVA

Mutlak kontrendikedir.

Çocukluk Döneminde PUVA Fototerapisi

Yalnızca 12 yaşından büyük, geniş lezyonları olan ve dar band ya da geniş band fototerapiye yanıt vermeyen çocuklarda PUVA tedavisi uygulanabilir⁷¹. Bununla birlikte çocukluk çağında dar band UVB tedavisi ilk tercih edilecek fototerapi türüdür.

HIV ile enfekte kişilerde PUVA

Mevcut bilgiler ışığında UVB ve PUVA tedavisinin HIV pozitif hastalarda güvenilir olduğu kabul edilmektedir⁴⁰.

05. METOTREKSAT**Nilgün Şentürk****Giriş/Genel Bilgiler**

Elli yıldan daha uzun süredir psoriasis tedavisinde kullanılan metotreksatın endikasyonları ciddi, tedaviye dirençli, orta-şiddetli psoriasisın yanı sıra püstüler, eritrodermik formlar ve psoriatik artrittir. 1972'de yazılan ilk rehber metotreksatın psoriasis tedavisinde kullanımına standart getirmiştir. Bu rehberin oluşturduğu taslak, üzerinde güncellemeler yapılarak günümüzdeki halini almıştır^{2,72-75}.

Etki Mekanizması

Bir folik asit analogu olan metotreksat, dihidrofolat reduktazı ve diğer folat bağımlı enzimleri inhibe eder. Metotreksatın esas etkisi timidilat ve pürin sentezinin inhibisyonu ile DNA ve RNA sentezinin baskılanmasıdır. Aktive T hücreleri ve keratinositlerdeki nükleik asit sentezinin inhibisyonunun, metotreksatın psoriasisteki temel etki mekanizmaları olan, antiproliferatif ve immunmodulator etkilerinden sorumlu olduğu düşünülmektedir².

Dozaj/Tedavi Şeması

Metotreksat psoriasis tedavisinde oral veya parenteral (intramusküler veya subkutan) haftalık olarak uygulanmaktadır. Oral uygulama tek doz ya da 12 saat aralıklarla bölünmüş 3 doz şeklinde verilebilir. Bölünmüş

Tablo 15. Deri tipine göre PUVA tedavi rejimi

Deri tipi	Başlangıç dozu (J/cm ²)	Doz artışı (J/cm ²)	En yüksek doz (J/cm ²)
I	0,5	0,5	8
II	1	0,5	8
III	1,5	1	12
IV	2	1	12
V	2,5	1,5	20

Tablo 16. Topikal ya da sistemik ilaçlarla PUVA ve kombinasyon tedavileri

Topikal tedaviler	Kortikosteroidler, antralin, katranla başarılı sonuçlar alınabilir Kalsipotriolle de iyi sonuçlar alınabilir ama hasta uyumu sorun yaratır
Sistemik retinoidler (asitretin, izotretinoin) Re-PUVA	En potent terapötik rejimlerdenidir Fototerapiden iki hafta önce 0.3-0.5 mg/kg (25-35 mg/gün) asitretin ya da 1 mg/kg izotretinoin (doğurganlık çağında) başlanmalıdır PUVA'ya iyi yanıt alınamayanlarda kullanılmalıdır. PUVA'nın karsinojenite riskini, tedavi sayısını, süresini ve kümülatif dozu azaltır
Metotreksat	Tedavi sayısı, süresi ve total dozu azaltabilir
Siklosporin	Önerilmez
Biyolojik ajanlar	Çalışma bulunmadığından önerilmemektedir
UVB ve PUVA kombinasyonu	Daha hızlı remisyon sağlar Fayda/risk analizi için uzun dönem çalışmalar gereklidir

uygulamanın toksisite ve yan etkileri azalttığı düşünülmekle birlikte bu konuda yeterli kanıt bulunmamaktadır⁷³. Oral ve parenteral uygulama arasında etkinlik ve toksiste açısından hemen hemen hiç fark yoktur⁷⁴. Metotreksat tedavisi başlanacağı zaman test dozu uygulanması (7,5 mg) ve hematolojik yan etkiler için laboratuvar testlerin 7 gün sonra tekrarlanması önerilmektedir. Bu test dozu azalmış glomerüler filtrasyon hızı veya hematolojik toksisite için belirgin risk taşıyan her hastaya yapılmalıdır⁷⁵. Genellikle yan etkileri en aza indirmek için önerilen en düşük dozda başlanır ve elde edilen klinik yanıtı göre doz ayarlanır. Önerilen tedavi dozu 7,5-22,5 mg/hafta şeklindedir. Maksimum dozun aşılması önerilir. Uygulama düşük dozdan başlanıp (7,5 mg) yavaşça artırılarak ya da doğrudan 15 mg/hafta dozda başlanarak yapılabilir⁴². Her hastaya göre doz şeması ayarlanmalı ve yeterli kontrolü sağlamak için doz artırılıp azaltılabilir. Yavaş etkili bir ilaç olduğu için yanıtın ortaya çıkması 4-8 hafta alabilir. Remisyon sağlandıktan sonra uzun dönem tedavi en düşük etkili metotreksat dozu ile devam ettirilir. Metotreksatın aniden kesilmesine bağlı bildirilmiş alevlenme olguları ve ilacın azaltılarak kesilmesi konusunda yeterli veri yoktur⁴². Metotreksat kullanımında tedavi hataları önemli bir problemdir, bu nedenle hastanın uygulama şeklini tam olarak anladığından emin olunmalı ve hastalara bir kart üzerinde uygulanan dozları not etmesi öğretilmelidir⁷⁶.

Etkinlik

Metotreksatın etkinliği ile ilgili çalışmalar bu günkü metodolojik standartların olmadığı 1960-1970'li yıllarda yapılmıştır. Metotreksatla olan klinik deneyimler çalışmalardan daha fazladır. Monoterapi olarak etkinliğinin araştırıldığı çalışmalardan; Nyfors ve Weinstein araştırmalarında PAŞİ kullanılmadan deri lezyonlarında %50-75 oranında iyileşme gözlemlenmiştir^{73,77}. Yakın zamanlarda ise Heydendael ve arkadaşları metotreksat ve siklosporini karşılaştırdıkları bir çalışmada 16. haftada hastaların %40'ında %90 (PAŞİ 90), %60'ında %75 (PAŞİ 75) iyileşme gözlemlenmiş ve iki ilaç arasında etkinlik açısından anlamlı fark olmadığını göstermişlerdir⁷⁸. Flystorm ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada ise, etkinliğin daha düşük olduğu ve 12. haftada hastaların sadece %24'ünün PAŞİ 75 yanıtına ulaştığı saptanmıştır⁷⁹. Saurat ve arkadaşları, metotreksat ve adalimumabın karşılaştırıldığı çift kör plasebo kontrollü bir çalışmada, 16 haftadaki PAŞİ 75 yanıtını plasebo için %19, metotreksat için %36 ve adalimumab için %80

olarak saptamışlar. Bu çalışmada dozun düşük olmasının yanı sıra 8 haftadan sonra PAŞİ 50 yanıtı elde edilenlerde doz artışı yapılmamış ve adalimumaba geçilmiştir. Ama bunlarda hala metotreksata yanıt artmakta olduğu ve maksimum yanıtı ulaşamadığı için, bu çalışmanın metotreksatın psoriasisdeki gerçek etkisini olduğundan daha düşük gösterdiğini düşündürmektedir⁸⁰. Metotreksatın uzun dönem monoterapi olarak kullanılması tedavi yanıtını arttırmaktadır⁴².

Metotreksatın kombine tedavilerle etkisinin araştırıldığı çalışmalarda Asawanonda 24 hastada UVB fototerapisine ek olarak metotreksatın etkinliğini değerlendirmiştir. Kombine tedavide 24 haftada hastaların %91'inde PAŞİ'de %90 azalma saptanırken, monoterapi alan hastaların sadece %38'i bu tedavi başarısını elde etmiştir⁸¹. Morison ve arkadaşları da metotreksat ve PUVA kombinasyonu ile 30 hastanın 28 inde (%93) ortalama 5,7 haftada tam remisyon elde etmiştir⁸². Metotreksatın etanersept ile kombine kullanıldığı bir çalışmada 12 haftada PAŞİ %75 yanıtına ulaşılmıştır⁸³.

İzlem

Metotreksat tedavisi planlanan hastalarda tedavi öncesi değerlendirmede öykü ve fizik bakı esastır. Öykü ve fizik bakı; psoriasis, psoriatik artrit, daha önceki tedavilere yanıt, kontrendikasyon oluşturan durumların varlığı, renal ve hepatik fonksiyonlar ve enfeksiyon varlığına odaklanmalıdır. Kontrol tetkikleri ikinci dozdan hemen önce tekrarlanmalıdır. Tedavi öncesi ve sırasında yapılması gereken testler Tablo 17'de gösterilmiştir^{2,75}.

Folat Desteği

Metotreksat kullanan hastalarda tedaviye folik asit eklenmesi etkinliği değiştirmeden toksisiteyi azaltmaktadır. Bunun metotreksat uygulamasını takip eden günde (5 mg folik asit) yapılması önerilmektedir⁴². Ancak son zamanlarda 20 mg folik asitin etkinliği düşürdüğünü gösteren çalışmalar olduğu gibi en azından indüksiyon fazında folik asit desteğinden kaçınılmasının gerektiğini öneren çalışmalar da bulunmaktadır. Ayrıca folik asit replasmanının 24 saat sonra değil de en erken 48 saat sonra verilmesini öneren çalışmalar da mevcuttur³.

Tablo 17. Metotreksat tedavisi sırasında yapılması gereken laboratuvar testleri⁴²

	Tedavi öncesi	Birinci ayda haftada bir kez	İkinci ve üçüncü ayda her 4 haftada bir	Dördüncü aydan sonra her 2-3 ayda bir
Tam kan sayımı*	X	X	X	X
Karaciğer enzimleri**	X	X	X	X
Serum kreatinin	X	X	X	X
Gebelik testi	X			
Karaciğer USG	X	***		
Akciğer grafisi	X			
PIIINP	X		Her 3 ay****	

Klinik bulgu, riskler, ve maruz kalınan faktörlere bağlı olarak daha ileri spesifik testler yapılabilir

*Hb, Hct, eritrosit, lökosit, trombosit

**ALT, AST, AP, GGT, albumin, bilirubin, LDH karaciğer enzimleri (başlangıç değerinin 3 katı ise izlenir, 5 katı ise azaltılır ya da tedaviye son verilir)

***≥15 mg/hafta dozda yılda 1 kez

****Tedavi öncesi ve ilk yıl her 3 ayda bir, daha sonra yılda bir

İlaç Reaksiyonları/Güvenlik**Hematolojik Yan Etkiler**

Hematolojik toksisite için risk faktörleri renal fonksiyon bozukluğu, ileri yaş, folat desteğinin olmaması, ilaç etkileşimleri ve tedavi hatalarıdır. Hastalar düzenli olarak tedaviyi düzgün kullanmaları ve olası ilaç etkileşimleri konusunda uyarılmalıdır. İyi monitorize edilen ve risk faktörü olmayan psoriasis hastalarında miyelosupresyon oldukça nadir olmakla birlikte risk faktörü olanlarda herhangi bir zamanda görülebilir^{84,85}. Metotreksat tedavisi başlandıktan sonra hematolojik toksisitenin düzenli olarak izlenmesi gereklidir.

Hepatotoksisite

Metotreksat kullanacak hastaların risk faktörlerinin varlığına göre (alkol tüketimi, anormal karaciğer fonksiyon testleri, kronik karaciğer hastalığı, diyabet, obesite, hepatotoksik ajanlara maruz kalma, folat desteğinin olmaması, hiperlipidemi) iki gruba ayrılması önerilmektedir. Karaciğer hasarı için düşük risk grubundaki hastalarda 3,5-4 g kümülatif metotreksat dozuna ulaşıncaya ya karaciğer biyopsisi yapılması ya tedavinin kesilmesi ya da başka bir ilaca geçilmesi önerilmektedir. Bir ya da daha fazla risk faktörü taşıyan hastalarda ise öncelikle diğer sistemik ajanların kullanılabilirliği değerlendirilmelidir. Eğer uzun dönemli tedavi planlanıyorsa risk faktörü olanlarda başlangıç biyopsisi yapılması ve kümülatif doz 1-1,5 g olunca biyopsinin tekrarlanması önerilmektedir². Son yıllarda yüksek çözünürlüklü USG ve prokollajen III'ün aminoterminal peptid (PIIINP) düzeyleri karaciğer fibrozisi için belirteç olarak kullanılmaktadır⁴². Yüksek doz metotreksat tedavisi planlanan hastalarda PIIINP düzeylerindeki ham değerlerden ziyade ortaya çıkan artışlar hasarın göstergesi olabilmektedir. Bunun kullanıldığı izlem protokollerinin karaciğer biyopsisi ihtiyacını 7 kat daha azalttığı, eğer stabilse karaciğer biyopsisine gerek kalmayacağı gösterilmiştir⁸⁶⁻⁸⁸. Karaciğer biyopsisi masum bir işlem değildir, bu nedenle planlanırken fibrozis riski ile biyopsinin getireceği riskler tartılmalıdır⁸⁹.

Gebelik ve Erkek Fertilitesine Etkisi

Metotreksat düşük indükleyici ve teratojeniktir (gebelik kategorisi X). Metotreksat kullanan kadın ve erkeklerde ilaç kesildikten 3 ay sonrasına kadar kontrasepsiyon önerilmektedir^{2,42}.

Pediyatrik Kullanımı

Çocuklarda metotreksatın 0,2-0,5 mg/kg/hafta dozda kullanılması önerilmektedir⁹⁰. Acil olmayan durumlarda 1,25-5 mg doz ile test yapıp 1 hafta sonra erken toksisitesi laboratuvar testlerle takip edilir. Tedaviye yanıt alınana kadar konservatif doz artımı (1,25-5 mg/hafta) yapıldıktan sonra etkili en düşük tedavi dozuna kadar yavaşça azaltılır⁹¹.

Kontrendikasyonlar/Önemli Kısıtlamalar**Relatif kontrendikasyonlar⁴²:**

Böbrek yetmezliği
Karaciğer hastalığı
Hepatit öyküsü
Konjestif kalp yetmezliği
Diyabet mellitus
Hasta uyumsuzluğu
Ülseratif kolit
Diare
Gastrit

Kesin kontrendikasyonlar⁴²:

Çocuk sahibi olmayı planlayan erkek ve kadınlar
Gebelik, laktasyon
Yetersiz kontrasepsiyon
İlaça karşı hipersensitivite (örn: pulmoner toksisite)
Ciddi karaciğer hastalığı
Renal yetmezlik
Tüberküloz öyküsü veya diğer ciddi enfeksiyonlar
Aktif peptik ülser
Hematolojik değişiklikler (lökositopeni, trombositopeni, anemi)

İlaç Etkileşimi

Birçok ilaç metotreksat metabolizmasını etkileyerek ilacın toksik dozlara ulaşmasına neden olmaktadır. Metotreksat düzeyini arttıran ilaçlar Tablo 18'de gösterilmektedir. Bunlar içinde en önemli ilaç trimetoprim-sulfametaksazoldur. Trimetoprim folik asit antagonistidir, sulfametaksazol de metotreksatın renal atılımını kompetitif olarak inhibe eder. Additif hepatotoksisite konusundaki endişeler nedeni ile retinoidler metotreksatla etkileşen ilaç grubuna alınmaktadır. Bu görüş kanıta dayalı değildir ve klinik pratikte bu kombinasyon uygun hastalarda güvenle kullanılabilir⁹².

Aşırı Dozaj

Akut metotreksat toksisitesinin en önemli nedenleri bozulmuş renal fonksiyon ve tedavi hatalarıdır. Lökovorin kalsiyum metotreksatın hematolojik toksik etkilerinin tek antidotudur. Herhangi bir nedenle metotreksat aşırı dozundan şüphe edilirse, hastaya acilen folinik asit (kalsiyum lökovorin) 20 mg (10 mg/m²) IV veya IM yolla, takip eden dozlar 6 saatte bir (parenteral veya oral) hastanın tolere edebileceği şekilde verilmelidir⁴².

Kombinasyon Tedavisi

Metotreksatın siklosporinle kombine edilmesi her iki ajanın da düşük dozlarda kullanılarak metotreksata bağlı daha düşük kümülatif doz ve hepatotoksisite ve siklosporine bağlı daha az nefrotoksisiteye neden olmaktadır^{93,94}. Metotreksatın, DB-UVB, geniş band UVB ve PUVA ile kombinasyonu da oldukça etkili bulunmuştur⁹⁵. Son zamanlarda düşük doz asitretinin de metotreksatla kombine edilebileceği bildirilmiştir⁹². Metotreksat aynı zamanda psoriasis ve psoriatik artrit tedavisinde onaylanan bütün biyolojik ajanlarla kombine edilmiştir⁹⁶⁻⁹⁹. İnfliksımab tedavisi alan hastalarda eş zamanlı metotreksat kullanılması antikor gelişme riskini azaltmaktadır¹⁰⁰.

Tablo 18. Metotreksat düzeyini arttıran ilaçlar²

Nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar	Antibiyotikler	Diğer ilaçlar
<ul style="list-style-type: none"> • Salisilatlar • Naproksen • İbuprofen • İndometazin • Fenilbütazon 	<ul style="list-style-type: none"> • Trimetoprim-sulfametaksazol • Sulfonamidler • Penisilinler • Tetrasiklinler • Siprofloksazin 	<ul style="list-style-type: none"> • Barbitüratlar • Kolşisin • Dipiridamol • Etanol • Fenitoin • Probenesid • Sulfonilüre • Tiazid diüretikler • Furosemid

KANITLAR IŞIĞINDA TEDAVİ ÖNERİLERİ⁴²**Metotreksat****Tedavi Öncesinde Yapılması Gerekenler**

- ✓ Akut enfeksiyon varlığı ekarte edilmeli
- ✓ Öykü ve fizik muayene bulguları eşliğinde HIV enfeksiyonu ve viral hepatit ekarte edilmeli
- ✓ Hastalar ilacın nasıl alınacağı ve erken dönemde ortaya çıkabilecek yan etkiler konusunda bilgilendirilmeli
- ✓ Tedaviye başlamadan önce ayrıntılı öykü alınmalı ve fizik muayene yapılmalı (özellikle sirozun deri bulguları açısından)
- ✓ Öyküde ya da muayenede bir patoloji saptanmışsa karaciğer USG yapılmalı
- ✓ Tedavi sonrasında çıkacak değişiklikleri değerlendirmek için başlangıçta akciğer grafisi çekilmeli
- ✓ Tedavi öncesi aminoterminal propeptid tip III kolajen düzeyine bakılmalı

Tedavi sırasında yapılması gerekenler

- ✓ Metotreksat tedavisi alan hem kadın hem de erkeklerde kontrasepsiyon sağlanmalı
- ✓ Tedavi sırasında önerilen laboratuvar tetkikleri yapılmalı (Bkz: Tablo 17)
- ✓ Doz artışı durumları ya da metotreksat seviyesinin artmasına neden olan (dehidrasyon, renal fonksiyon bozukluğu, yeni ilaç kullanımı) durumlarda laboratuvar testleri daha sık yapılmalı
- ✓ Akut ateş, öksürük, dispne ve siyanoz gelişmesi durumunda metotreksata bağlı alveolit gelişme riski nedeni ile akciğer grafisi çekilmeli
- ✓ İlaça bağlı toksisiteyi azaltmak için folat desteği yapılmalı

Tedavi Sonrasında Yapılması Gerekenler

- ✓ Hem erkek hem de kadın hastalarda 3 ay kontrasepsiyon sağlanmalı

Dozaj ve Tedavi Şeması

Psoriasis tedavisinde önerilen başlangıç dozu 2,5mg/kg/gündür. Günde iki kez 1,25mg/kg olarak kullanılır. Gerekirse, doz 2. haftadan itibaren 0,5-1,0 mg/kg şeklinde artırılabilir. Beklenen yanıt en az %50 PASİ düzelmesidir. Uzun süreli remisyon için 3mg/kg/gün dozun daha etkili olduğu kabul edilmektedir.

Etkinlik

Siklosporinin psoriasis tedavisindeki etkinliği randomize klinik çalışmalarla kanıtlanmıştır¹⁰¹⁻¹⁰⁴. Bu çalışmalar, 2,5-5mg/kg/gün dozla 12-16 haftalık tedavi sonunda siklosporinin süratli bir remisyon sağladığını göstermiştir. Siklosporin etkinliğinin metotreksatla eşdeğer olduğu belirlenmiştir⁷⁸. Siklosporin, plak psoriasis dışında püstüler psoriasis, eritrodermik psoriasis ve tırnak psoriasisinde de etkili bulunmuştur¹⁰⁵⁻¹⁰⁷.

Gebelikte Kullanım

Gebelikte kullanım güvenilirlik düzeyi C olup, şiddetli püstüler psoriasisde kullanılabilirliği bildirilmiştir¹⁰⁸.

Pediyatrik Kullanım

Çocuklarda dirençli psoriasis olgularında maksimum doz 3,5mg/kg/gün şeklinde kullanılabilir¹⁰⁹. On iki haftalık kürlerle aralıklı (intermitan) tedavi hem etkin hem de güvenilir bulunmuştur^{110,111}.

Rotasyon-Kombinasyon-Ardışık Tedavilerde Siklosporin

Siklosporin güçlü immünyosupresif etkisinden dolayı kombinasyondan çok rotasyonel ve ardışık tedavinin temizleme aşamasında tercih edilir. Fototerapi ile kombinasyon kontrendikedir. Asitretin ile kombinasyon ardışık tedavinin geçiş fazında kullanılabilir. Metotreksatla kombinasyon ise immünyosupresif etkinin artmasına yol açar. Biyolojik ajanlarla kombinasyonu da pek önerilmemektedir. Tablo 19'da siklosporinin asitretin ile ardışık tedavisi özetlenmektedir.

İzlem/İlaç Reaksiyonları/Güvenlik

Siklosporin tedavisinin en önemli yan etkileri nefrotoksisite, hipertansiyon ve immünyosupresyondur. Nefrotoksisite, süre ve yüksek dozla ilişkili olup süre uzadıkça toksisite riski artar. Siklosporin, renal fonksiyonlarda akut değişikliklere neden olabilir. Böbreklerde afferent arteriolde vazokonstriksiyona neden olarak glomerül filtrasyon oranını azaltır; serum üre, kreatinin düzeyleri yükselirken kreatinin klirensi azalır^{112,113}. Siklosporin dozunun düşürülmesi veya tedaviye ara verilmesiyle genelde değerler normale döner. Ancak sıklıkla görülmesi de proksimal tübül veya afferent arteriolde düzelmesi mümkün olmayan yapısal değişikliklere neden olabilir. Hipertansiyon siklosporin tedavisi sırasında gelişebilecek diğer önemli bir yan etkidir. Hipertansiyon gelişme riski doz ve tedavi süresi ile yakından ilişkilidir¹¹⁴. Hipertansiyon genellikle ilacın kesilmesiyle geriler. Hipertansiyon tedavi gerekirse, siklosporinle birlikte ACE inhibitörleri ve tiazid grubu diüretikler tercih edilmemelidir. Önerilen antihipertansif ajanlar kalsiyum kanal antagonistleridir (örn. nifedipin), ancak diltiazem, nikardipin ve verapamil gibi bazı kalsiyum kanal

06. SIKLOSPORİN**Nahide Onsun****Giriş/Genel Bilgiler**

Siklosporin, immünyosupresyon sağlayan, oral yolla kullanılan bir kalsinörin inhibitördür. Psoriasis tedavisinde ilk kez 1979 yılında kullanılmış ancak psoriasis tedavi onayı 1990'lı yılların başında verilmiştir¹⁰¹.

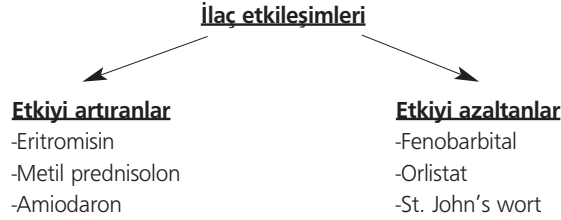
Etki Mekanizması

Siklosporinin limfokin sentezini azaltarak T hücre aktivasyonu engellediğine ve dolaylı yoldan keratinosit proliferasyonunu inhibe ettiğine inanılmaktadır.

Tablo 19. Ardışık Tedavi Şeması

Faz 1 (1 ay)	Faz 2a (2-3 ay)	Faz 2b (4-7ay)	Faz 3
Siklosporin Maksimum 5mg/kg/gün Asitretin (düşük doz)	Siklosporin + Asitretin (normal doz)	Siklosporin dozu azaltılır +	Asitretin ile devam

blokerleri siklosporin metabolizmasında değişikliğe yol açabilir. Siklosporin tedavisi sırasında magnezyum (Mg²⁺) ve potasyum (K⁺) düzeyleri izlenmeli, Mg eksikliği durumunda takviye yapılmalıdır. K⁺ düzeyi 5,5 mg üzerine çıkarsa tedaviye ara verilmelidir.



Ayrıca P-450 sitokrom enzim düzeyini etkileyen ilaç ve yiyecek içecekler (örneğin greylift suyu) ile birlikte alınmamalıdır. Bir immünoşüpresif olan siklosporin, infeksiyon ve malinite riskini artırabilir. Siklosporin kullanan hastalar deri kanserleri ve lenfoproliferatif hastalıklar açısından takip edilmelidir^{115,116}.

KANITLAR IŞIĞINDA ÖNERİLER

Siklosporin

- ✓ Orta-şiddetli psoriasis olgularında etkili bir immünoşüpresiftir 2,5-5 mg/kg/gün doz aralığında kullanılır
- ✓ En önemli yan etkisi renal toksisite ve hipertansiyondur
- ✓ Obez, hipertansif, böbrek yetmezliği olan yaşlı hastalarda kullanılmamalıdır
- ✓ ACE inhibitörleri ve tiazid grubu diüretiklerle birlikte kullanılmamalıdır
- ✓ Fototerapi ile birlikte kesinlikle kullanılmamalı, yaz aylarında tercih edilmemelidir
- ✓ İnfeksiyon ve malinite açısından hastalar takip edilmelidir
- ✓ İntermitan tedavi, sürekli kullanımdan daha güvenlidir
- ✓ Sürekli tedavide, tedavi süresi kesinlikle 2 yılı geçmemelidir

07. SİSTEMİK RETİNOİDLER

Güzin Özarmağan

Giriş / Genel Bilgiler

Retinoidler A vitamininin (Retinol) metabolitleri ve sentetik analoglarıdır. Psoriasisde ilk kullanılan retinoid etretinatır. Asitretin etretinatın aktif metabolitidir, 1988'den beri kullanılmaktadır. Etretinat güçlü lipofilik yapıdadır. Bu özelliği yağ dokusunda birikmesine ve eliminasyon süresinin uzamasına neden olur (yarılanma ömrü 120 gün). Tedavi bittikten sonraki iki yıl süresince serumda etretinat saptanır. Asitretinin lipofilik özelliği etretinata göre 50 kez daha azdır ve yarılanma ömrü 48 saat gibi kısa bir süredir¹¹⁷. Etilalkol varlığında asitretin esterleşerek etretinata dönüşür ve alkol miktarına göre etretinat konsantrasyonu artar. Alkol olmaksızın asitretinin etretinata dönüşümünü gösteren veri bulunmamakta ve dönüşüm için gereken minimum alkol miktarı bilinmemektedir. Ancak günlük yiyecek ve içeceklerin yanısıra reçetesiz satılan bazı ilaçlarda bulunan alkolün etretinata dönüşüme yol açacağı

varsayımı ile yarılanma ömrü açısından asitretin de etretinat gibi değerlendirilmektedir. Aynı dozlarda etretinat asitretinden daha etkilidir buna karşın farmokokinetik özellikleri nedeniyle 1988'den itibaren Avrupa ülkelerinde, 1997'den itibaren ise ABD'de kullanımdan kaldırılmış, yerini asitretine bırakmıştır. Ülkemizde ise etretinat piyasaya hiç girmemiş olup psoriasisde kullanılan tek retinoid 1995'de ruhsatlanmış olan asitretindir .

Etki Mekanizması

Retinoidlerin psoriasisdeki etkilerini açıklayan moleküler mekanizmalar tam bilinmemektedir. Biyolojik etkileri steroid/tiroid ailesinden nükleer reseptörler aracılığıyla gerçekleşmektedir. Bu reseptörler retinoid asit reseptörleri (RAR α, β, γ) ve retinoid X reseptörleri (RXR α, β, γ) dir. Asitretin RAR'ın üç alt grubunu da aktiveleştirir¹¹⁸. Antipsoriatik etkisini; keratinosit proliferasyonunu baskılayarak, keratinosit diferansiyasyonunu sağlayarak, vasküler endotelial büyüme faktörü yapımını baskılayarak (antianjiyojenik etki), polimorfonükleerlerin kemotaktik yanıtı ve aktivasyonunu baskılayarak (antiinflamatuvar etki)ve T lenfosit yanıtını modülasyon (IL-6 tarafından yönlendirilen Th 17 hücrelerinin indüksiyonunu baskılama) yoluyla gösterir¹¹⁹.

Histolojik olarak asitretin kullanımı ile stratum korneumun incelendiği, epidermis ve dermisdeki inflamasyonun azaldığı görülür. Asitretin diğer sistemik antipsoriatik ajanların aksine immünoşüpresif ve sitotoksik değildir.

Dozaj/Tedavi Şeması

Retinoidlerin psoriasis tedavisinde etkinliğine yönelik randomize kontrollü çalışma sayısı sınırlıdır. Çalışmalarda genellikle yan etkiler irdelenmiştir, uygulanan asitretin dozu ve süresi çok farklıdır, bundan dolayı sonuçları karşılaştırmak, yorum yapmak mümkün değildir.

Asitretin 1996'da, psoriasisde 8 hafta çift kör, 16 hafta açık etiketli günlük 25-50 mg'ın plasebo ile karşılaştırıldığı çalışma sonucu FDA tarafından bu dozlar için onay almıştır. Aynı çalışma 10 yıl sonra retrospektif olarak tekrar değerlendirilmiş ve asitretinin 25 mg'lık dozunun 24 hafta sonrasında 50 mg kadar etkili ve yan etkilerin 50 mg'a göre daha az olduğu saptanmıştır¹²⁰.

Doz ayarlamaya yönelik çalışmalarda dozlara göre oluşturulan gruplardaki hasta sayıları azdır, değerlendirmeler ise 8 hafta gibi kısa süre sonunda yapılmıştır¹²¹⁻¹²³.

Düşük dozlarda (10-25mg/gün) asitretinin etkinliği plaseboya göre anlamlı bulunmamıştır, 50-75 mg gibi dozlarda ise yan etki riski artmakta, hasta toleransı azaldığı için tedaviye devam edilememektedir. Bu nedenle uygulanacak doz, etki, yan etki ve tedaviye uyumu optimize edecek şekilde hastaya göre ayarlanmalı ve klinik değerlendirme tedavinin 12.haftasından sonra yapılmalıdır¹²⁴.

Etkinlik

Psoriasisde asitretinle yapılan klinik çalışmaların çoğu, lokalize veya generalize püstüler, şiddetli ve eritrodermik gibi farklı klinik tiplerde gerçekleştirilmiştir. Plak tip psoriasisde tek başına kullanıldığı tek randomize kontrollü çalışma Olsen ve ark.'na aittir¹²⁵. Başlangıç olarak 25-50 mg olan asitretin dozunun daha sonra hastaya göre ayarlandığı çalışmada 8 hafta sonunda eritem (%28), skuamlanma (%33) ve plakların indurasyonunda (%38) anlamlı azalma gösterilmiştir. Murray ve ark.'nın açık çalışmasında 50 mg'la başlayıp 40 mg'a azaltılan asitretinle PAŞİ de başlangıca göre ortalama %76 azalma kaydedilmiştir¹²⁶. ITT (intend to treat) analizle ortalama 267 günde PAŞİ 75 oranı %46, PAŞİ

50 ise %76 bulunmuş, 63 hastanın 14'ü yan etki nedeniyle tedaviyi kesmek zorunda kalmıştır. Gollnick ve ark.nın 112 hastasının %23'ünde %75 iyileşme, Melfferd ve ark.nın vakalarının %10'unda %90 iyileşme kaydedilmiştir^{127,128}. Geiger üç çalışmayı günümüzde geçerli olan kriterlerle retrospektif olarak tekrar incelemiş ve per protokol analiz sonucu ortalama 40 mg/gün asitretin ile 12 hafta sonra PAŞİ 75 oranını %52, PAŞİ 50 oranını ise %85 olarak değerlendirmiştir¹²⁹.

Plak psoriasisde asitretin monoterapisinin etkisinin geç oluşu ve hastaların toleransı göz önüne alınarak genellikle kombine tedaviler uygulanırken püstüler psoriasisde retrospektif değerlendirmeler ve vaka bildirimlerine dayanılarak asitretin monoterapi ilk seçenek olmaktadır. Eritrodermik psoriasisde asitretinin etkili olduğu yönünde kanıt olmamakla beraber retrospektif çalışmalara dayanılarak etkili olduğu ileri sürülmektedir¹³⁰.

izlem

Asitretin ülkemizde sadece "Deri ve Zührevi Hastalıkları" uzmanlarınca reçetelenebilmektedir. Hastaya veya 18 yaş altında olanlar için ebeveyne ilaçla ilgili açıklamalar yapıldıktan sonra onaylandığına dair belge imzalatılarak ilaç verilebilir. Tedavi öncesi geçmiş ve/veya halen mevcut karaciğer ve böbrek hastalığı veya her iki organ için toksisitesi olan ilaç kullanıp kullanmadığı, lipid metabolizması bozukluğu, iskelet sistemine ait hastalık öyküsü, diyabet, alkol bağımlılığı ayrıntılı sorgulanmalıdır.

Güçlü teratojenik etkiden dolayı doğurganlık yaşlarında olan kadınlarda kullanılmamalı, kullanıma zorunluluğunda tedavi süresi ve sonraki üç yıl boyunca mutlak kontrasepsiyon sağlanmalıdır. Asitretin oral kontraseptiflerin etkisini azalttığından kontrasepsiyon için düşük doz progesteronlu preparatlar kullanılmamalıdır. Tedavi öncesi gebelik testi uygulanmalı, tedaviye menstruel siklusun iki veya üçüncü günü başlanmalıdır. Tedavi öncesi tam kan sayımı, karaciğer fonksiyon testleri, serum kreatinin, üre, açlık kan şekeri, trigliserit, kolesterol, HDL ölçümleri yapılmalı, önce aylık daha sonra üç aylık aralarla ayrıca doz artışlarını takiben ölçümler yinelenmelidir. Gebelik testi ise her ay tekrarlanmalıdır (Tablo 20). Karaciğer fonksiyon testlerinde normalin iki katı artış olursa doz azaltılmalı, üç katı artış olursa tedavi kesilmelidir. Gerekirse tedaviye bir süre ara verip daha sonra düşük dozda tekrar başlanabilir. Lipidlerdeki artış durumunda lipid düşürücülere başlanmadan önce diyet ve yaşam tarzı değiştirilmelidir. Etreinata dönüşme olasılığına karşı tedavi süresince ve tedavi bitiminden sonraki üç yıl boyunca asitretin alan hastalar kan bağışında bulunmamalıdır. Tedavi süresince alkolden uzak durulmalı, kesildikten sonraki iki ay boyunca kadın hastalar alkol almamalıdır.

İlaç Reaksiyonları ve Güvenlilik

Tüm retinoidler güçlü teratojeniktir, gebelik kategorisi X'tir. Postmenapozal kadınlarda ve erkek hastalarda tercih edilmelidir. Erkek

hastalarda semene geçen miktar klinik açıdan anlamlı bulunmamıştır. Laktasyon döneminde süte geçen miktarın az olmasına karşın FDA bu dönemde de kullanılmasını tavsiye etmemektedir^{25,131}.

Asitretin tedavisi alanlarda %15 oranında transaminazlarda artış görülür. Tedavinin 2-8. haftalarında izlenen bu artışlar genellikle geçicidir ve dozla ilişkilidir. Roenigk ve ark., iki yıl süre ile günde 25-50 mg asitretin alan hastalarda tedavi öncesi ve sonrası karaciğer biyopsisi ile karaciğer toksisitesi varlığını gösterememişlerdir¹³².

Tedavi sırasında transaminazlarda ciddi artış varlığında hepatotoksiteden kuşkulanırsa tedavi sonlandırılmalı ve hepatologlarca değerlendirilmelidir. Hiperlipidemi yüksek dozlarda daha sıktır. Trigliserid artışı hastaların %20-40'ında, kolesterol düzeyindeki artış ise %10-30'unda görülür. VLDL ve LDL fraksiyonlarındaki artışa ek olarak HDL düzeyinde düşüş olması kardiyovasküler hastalık açısından risk oluşturacağından asitretin alanların lipid değerleri düzenli kontrol edilmelidir. G gerektiğinde atorvastatin verilebilir ancak rabdomyoliz riskini arttıracığından gemfibrozillerle kombinasyondan kaçınılmalıdır. Balık yağından zengin diyetin olumlu etkisi ve statinlere omega-3 eklenmesi ile trigliserid düzeylerinin kontrol altına alındığı kaydedilmiştir^{133,134}.

Retinoidlerin iskelet toksisitesi tartışmalıdır. Konuyla ilgili yayınlarda belirtilen etkiler heterojen olup, tedavi öncesi durum hakkında bilgi yoktur¹³⁵⁻¹³⁷.

Asitretinle iskelet toksisitesi kanıtlanamadığından radyolojik izlem önerilmemektedir¹³⁸.

Sistemik retinoid kullanımı ile idiyopatik intrakranial hipertansiyon vakaları bildirilmiş olmakla beraber asitretin monoterapi ile psödotümör serebri ilişkisini destekleyen kanıta dayalı veri bulunmamaktadır¹³⁹.

Asitretin kullanımı sırasında tetrasiklin grubu antibiyotik verilmemeli, şiddetli başağrısı, bulantı, kusma, görme bozuklukları gibi yakınmalarda gözde muayenesi yapılmalıdır.

En sık görülen etkiler deri ve mukozalardaki kuruluk sonucu olanlardır. Keilit, burunda kuruluk, burun kanaması, kseroz, derinin nemli yapışkan hal alması, avuç ve tabanlarda soyulmalar, ağız kuruluğu, gözde kuruluk, konjunktivit, tırnaklarda incelme, tırnak etrafında pyojenik granulom, saçlarda seyrelme gibi istenmeyen durumlar dozla ilişkili olan önlenemez ve kalıcı olmayan etkilerdir¹⁴⁰.

Gebelikte Kullanım

Tüm retinoidler güçlü teratojeniktir, gebelik kategorisi X'tir. Postmenapozal kadınlarda ve erkek hastalarda tercih edilmelidir. Laktasyon döneminde süte geçen miktarın az olmasına karşın FDA bu dönemde de kullanılmasını tavsiye etmemektedir^{25,131}.

Tablo 20. Asitretin tedavisinde yapılacak laboratuvar kontrolleri

	Tedavi öncesi	4.hafta	8.hafta	12.hafta	16.hafta
Tam kan sayımı	+		+		+
Karaciğer fonksiyon Testleri (AST, ALT, GGT)	+	+	+		+
Serum kreatinin, BUN	+				
Açlık kan şekeri	+				
Trigliserid, kolesterol, HDL	+	+	+		+
Gebelik testi	+	+	+	+	+

Pediyatrik Kullanım

Pediyatrik hasta grubunda klinik çalışma yapılmadığından bu yaşlarda asitretin etki ve güvenliğini gösterir kanıt bulunmamaktadır. Uzun süreli kullanım sonucu epifizlerin erken kapanması, hiperostoz gibi iskelet toksisitesi riski açısından pediyatrik vakalarda radyolojik değerlendirme önerilmektedir¹⁴¹.

Kontrendikasyonlar

- Orta ciddi karaciğer fonksiyon bozukluğu
- Ciddi böbrek yetmezliği
- Gebelik ve laktasyon
- Üç yıl kontrasepsiyon sağlanamayacak üreme çağındaki kadın hasta
- Alkolizm

Göreceli Kontrendikasyonlar

- Diyabetes mellitus
- Hiperlipidemi (özellikle hipertrigliseridemi)
- Hasta kooperasyonunun olmaması
- Eşlik eden hepatotoksik ilaç kullanımı

İlaç Etkileşimleri

Asitretin-ilaç etkileşimleri, Tablo 21'de gösterilmiştir.

Sorumlu ilaç	Etki
Tetrasiklin	Psödötumor serebri olasılığı
Metotreksat	Karaciğer toksisitesi riski
Düşük doz progesteron	Kontraseptif etki azalması
Lipid düşürücüler	Rabdomiyoliz riski
Glibenklamid	Glikoz düşürücü etkinin artışı
A vitamini	Hipervitaminoz
Fenitoin	Asitretin fenitoinin proteine bağlanmasını azaltır, klinik anlamı bilinmiyor
Kortikosteroid	Hiperlipidemi riski artar

Kombinasyon Tedavisi

Retinoidler sinerjistik klinik etki ve/veya yan etki riskini azaltma amacı ile topikal, fototerapi veya sistemik ajanlarla bir arada kullanılmaktadır. Asitretin, fototerapi ile birlikte etkili bulunmuştur¹⁴²⁻¹⁴⁴. Ancak metotreksat ile hepatotoksiste riskinde artış nedeniyle birlikte kullanımı pek önerilmemektedir⁹². Siklosporin ile birlikte kullanımında etkinlikte bir artış gösterilememiş, biyolojik ajanlardan ise etanersept ile kombine tedavisi etkili bulunmuş, ancak diğer biyolojik ajanlarla kombine kullanımına ait kanıta dayalı çalışma bulunmamaktadır¹⁴⁵⁻¹⁴⁷.

Rotasyon-Ardışık Tedaviler

Diğer sistemik tedavileri almakta olan hastalarda asitretine veya asitretinden diğer sistemik tedavilere geçiş durumlarında uygulanacak dozlarla ilgili kanıta dayalı veri bulunmamaktadır. Psoriasis tedavisinde zorunlu olarak yapılan bu geçişlerde uygulanacak ajana göre klinik ve laboratuvar incelemeleri yapılmalıdır. Metotreksattan asitretin geçişte olası hepatotoksiste açısından takibin yanı sıra asitretinin başlangıç dozunun düşük tutulması önerilmektedir. Siklosporinden asitretine geçişte ise siklosporin dozu azaltılarak kesilirken asitretinle idame

sağlamak amaçlanmaktadır. İki ajanın birlikte kullanımının hiperlipidemi açısından olumsuzluğuna karşın asitretinin malinite gelişimini önleme özelliği bu rotasyonun olumlu yönünü oluşturmaktadır^{148,149}.

KANITLAR IŞIĞINDA TEDAVİ ÖNERİLERİ**Asitretin**

- ✓ Doğurganlık çağındaki kadınlarda başka seçenek yoksa, kontraseptif önlemler alınarak kullanılmalıdır
- ✓ Başlangıç için önerilen doz 25 mg kadar olmalıdır. Doz keilit ve kseroz gelişene kadar iki haftada bir artırılarak optimal doza (25-50 mg veya 0,3-0,5 mg/kg) ulaşılmalıdır
- ✓ Klinik yanıt artırmak için topikal tedaviler (steroid, vitamin D analogları) veya fototerapi eklenebilir
- ✓ Yaygın püstüler psoriasis tedavisinde ilk seçenek olarak 0,5-1 mg/kg/gün verilerek alevlenmeye karşı idame ettirilmesi önerilir
- ✓ Plak psoriasisde diğer tedavilerle kombinasyon monoterapiden daha etkilidir
- ✓ Klinik yanıt >3 ay değerlendirilmeli
- ✓ İskelet toksisitesi riskinde artış kanıtı olmadığından radyografik kontrol gereksizdir

08. PSORIASİSTE BİYOLOJİK AJAN KULLANIMI**Erol Koç****Giriş, Genel Bilgiler**

TNF- α (Tümör Nekrozis Faktör-alfa), psoriasis patogenezinde merkezi rol oynayan bir proinflamatuvar sitokindir. Günümüzde TNF-alfa'nın bloke edilmesiyle psoriasis başarıyla tedavi edilebilmektedir^{8,150}. Biyolojik ajanlar; siklosporin, asitretin, metotreksat veya fototerapi/fotokemoterapi gibi sistemik tedavilere cevap vermeyen, bu tedavilerin kontrendike olduğu veya tolere edilemediği orta ve şiddetli plak psoriasis, stabil olmayan psoriasis ve psoriatik artritli yetişkin hastaların tedavisinde kullanılırlar^{1,42}. Ülkemizde anti-TNF ajanlardan monoklonal antikor olarak (adalimumab ve infliksimab), reseptör blokeri olarak ise etanersept psoriasis tedavisinde onaylıdır. Psoriasisde IL-12 ve IL-23'ün rolü gösterilmiş olduğundan IL-12 ve IL-23'ün p40 subünitine bağlanarak bloke eden bir monoklonal antikor olan ustekinumab, Avrupa'da ve ülkemizde psoriasis tedavisinde onaylıdır. Biyolojik ajanların (AntiTNF ajanlar ve ustekinumab) kullanımı için uygunluk ölçütleri, biyolojik tedaviye uygun psoriasis hastalarının tanımlandığı, ülkemizde de genel kabul görmüş olan bir değerlendirme ölçütüdür. Biyolojik ajan tedavisi için uygun psoriasis hastalarının tanımlanması Tablo 22'de gösterilmektedir^{1,150}.

Biyolojik Tedavi Öncesinde ve Tedavi Sırasında Değerlendirme

Biyolojik tedavi başlanmadan önce hastalarda olası risk faktörlerini saptamak için ayrıntılı anamnez, fizik muayene, daha önce kullandığı ilaçların değerlendirilmesi ve gerekli laboratuvar tetkiklerinin göz önünde bulundurulması gerekmektedir¹. Psoriasisin tipi, süresi ve seyri, artrit varlığı, daha önce kullandığı tedaviler, dozları, süreleri, varsa yan etkileri, etkinlikleri ve kesilme nedenleri sorgulanmalıdır. Ayrıca eşlik eden diğer

hastalıklar, düzenli olarak kullandığı ilaçlar ve hastalığın yaşam kalitesine etkisi sorgulanmalıdır. Hastanın boy-kilo ölçümleri yapılmalı, vücut kitle indeksi hesaplanmalıdır. Anamnezde akut ve kronik infeksiyonları, tüberküloz, kendisinde ve ailesinde, 1. derecede akrabalarında demyelinizan hastalık ya da malinite olup olmadığı sorgulanmalıdır. Ayrıca bayan hastalar gebelik açısından sorgulanmalı, anamnez ve gebelik testleriyle gebelik dışlandıktan sonra biyolojik tedavi başlanmalıdır¹⁵¹.

Biyolojik tedavilerle tedavi sırasında hastalar, ilk üç ay ayda bir, sonra üç ayda bir fiziki muayene ile kontrol edilmelidir. Tedaviye devam kararı, mutlaka 12. haftada değerlendirilmeli, yanıt varsa devam edilmeli, ardından 3-6 ayda bir izlenmelidir.

Ustekinumab için, tedavi öncesi değerlendirme, tedaviye başlama ve devam ettirme kriterleri, anti-TNF ajanlar ile aynıdır.

Laboratuvar tetkikleri: Tam kan sayımı, tam idrar testi, karaciğer fonksiyon testleri, hepatit belirteçleri, CRP, anti-HIV testi, gebelik testi, akciğer filmi, tüberkülin deri testi (PPD) veya yapılabilen merkezlerde spesifik interferon gama (Quantiferon tbc) tetkikleri yapılmalıdır (1,152). Tedavi sırasında da bu tetkikler belli aralıklarla ve gerekli hallerde daha sık aralıklarla tekrarlanabilir¹. Ancak klinik duruma, risk ve maruziyete göre daha detaylı testler gerekebilir². Biyolojik tedavi öncesinde ve tedavi süresince yapılması gereken laboratuvar tetkikleri Tablo 23'de özetlenmiştir^{2,8}.

Tablo 22. Biyolojik tedaviler için uygunluk ölçütleri

Anti-TNF ajanlar (Etanersept, İnfliksımab, Adalimumab) ve Ustekinumab için;
Orta-Şiddetli psoriasis varlığında;
1. Konvansiyonel sistemik tedavilere yanıtızlık
2. Konvansiyonel sistemik tedavilere kontrendikasyon veya yan etki gelişmesi
3. İleri, stabil olmayan ve yaşamı tehdit edici, eritrodermik veya jeneralize püstüler psoriasis

Biyolojik Tedavi Mutlak Kontrendikasyonları²

Aktif infeksiyonlar
Aktif tüberküloz
İmmunosüpresif tedavi
Malinite varlığı (Tedavi edilmiş melanom dışı deri kanserleri ve 5 yıl önce tedavi almış olan maliniteler hariç)
Gebelik/Laktasyon
Demyelinizan hastalıklar
Konjestif kalp yetmezliği (NYKB New York Kalp Birliği derece III ve IV)
İlaça hipersensitivite

Biyolojik Tedavi Rölatif Kontrendikasyonları

350 seanstan fazla UVB, 200 seanstan fazla PUVA tedavisi, özellikle arkasından siklosporin kullanmış hastalar
HIV pozitif veya AIDS'li hastalar
Hepatit B veya C pozitif hastalar
Konjestif kalp yetmezliği (NYKB New York Kalp Birliği derece I ve II)
Rekürren infeksiyonlar
Canlı aşılarda

İnfeksiyon: Biyolojik tedavi adayları hastalar tedaviden önce ve tedavi sırasında periyodik olarak ciddi sistemik (akut veya kronik) veya lokal (örn. apse) enfeksiyonlar açısından değerlendirilmelidir^{1,153}. Aktif enfeksiyon tespit edildiği durumlarda enfeksiyon tedavi edildikten sonra biyolojik ajanlar uygulanabilir¹. Biyolojiklerle tedavide enfeksiyon riskinde salmonella ve listeriya enfeksiyonlarına karşı da dikkatli olunmalıdır¹⁵⁰.

Tüberküloz (TB): Biyolojik ajan kullanacak hastalarda TB açısından değerlendirme anamnez, fizik muayene, akciğer filmi, PPD testi (TDT testi) veya yapılabilen merkezlerde spesifik interferon-gama (Quantiferon tbc testi) analizini içermelidir. Akciğer filminde TB sekelinin olması, akciğer TB olan bir hastayla son bir yıl içinde yakın temas içinde bulunulması (aynı oda havasını 24 saat boyunca solumak), TB açısından yüksek riskli sağlık personeli olunması ve tedavi öncesi yapılan ilk TDT değerinin ≥ 10 mm olması durumlarında TB'a karşı koruyucu tedavi yapılmalıdır. Koruyucu tedavi biyolojik tedaviden bir ay önce başlamalı ve bu amaçla 9 ay boyunca 300 mg/gün izoniazid (INH) verilmelidir¹.

Tablo 23. Biyolojik tedavi öncesinde ve tedavi süresince yapılması gereken laboratuvar tetkikleri*

Zaman (ay)→ Tetkik↓	Tedavi başlangıcı	3. ay	6. ay	9. ay	12. ay
Tam kan sayımı	X	X	X	X	X
Tam idrar testi	X	X	X	X	X
Sedimentasyon	X	X	X	X	X
PPD testi	X	-	-	-	-
Akciğer grafisi	X	-	-	-	X
Quantiferon TBC gold testi	X	-	-	-	-
ALT, AST	X	X	X	X	X
Serum kreatinin	X	X	X	X	X
CRP	X	X	X	X	X
Gebelik testi	X	-	-	-	-
Hepatit B ve C testi	X	-	-	-	X
Anti-HIV testi	X	-	-	-	-

*Bu tetkikler, gerekli hallerde daha sık aralıklarla tekrar edilebilir.

TDT testi 5-10 mm ve BCG aşısı varsa TB koruyucu tedavi önerilmez. TDT testi 5-10 mm ise ve BCG aşısı yoksa interferon-gama ölçülmesi, pozitif ise TB koruyucu tedavinin verilmesi uygundur, negatif ise verilmesine gerek yoktur. İnterferon- γ testinin yapılamadığı ve BCG aşısının olmadığı durumlarda TDT \geq 5 ise TB koruyucu tedavi önerilmektedir¹. Biyolojik tedavi alan hastaların her 3 ayda bir ve tedavi kesildikten sonra 6 ay sonrasına kadar TB açısından klinik olarak izlenmesi önerilmektedir^{1,150}. Ayrıca tüberkülozun sadece primer değil, ekstrapulmoner, atipik ve dissemine formları da dikkate alınmalıdır¹⁵⁰. Türkiye’de anti-TNF tedavi uygulanan hastalar için üç ayda bir “Güvenlik İzlem Formu” doldurulması ve Sağlık Bakanlığına iletilmesi zorunludur. TB için yılda bir TDT ve akciğer grafisi ile hasta izlenir¹. Ayrıca rutin kontrollerde sebebi bilinmeyen ateş, gece terlemeleri konusunda hekim uyanık olmalıdır.

Malinite: Psoriasisde geniş ölçekli ve uzun dönem çalışmalar eksik olmasına rağmen, malinite riski dışlanamamaktadır^{1,154}. Biyolojik tedaviye başlamadan önce hastalar mutlaka malinite açısından değerlendirilmeli, bu amaçla dikkatli öykü alınmalı ve detaylı fizik muayene yapılmalıdır⁸. Öncesinde 200 seans PUVA, 350 seans UVB ile iki yıldan fazla aralıksız siklosporin almış olan hastalarda malinite riski artmış olduğundan daha dikkatli olunmalıdır². Ailesel malinite öyküsü olan hastalarda da yine daha dikkatli olunmalıdır. Tedavi öncesinde 5 yıldan uzun kür sağlanmış solid organ tümörü, melanom dışı deri kanseri olan olgularda biyolojik ajan kullanılabilir. Biyolojik tedavi kullanan psoriasisli hastalar her vizitte öykü ve fizik muayene ile özellikle lenfoma ve diğer maliniteler açısından izlenmelidir. Biyolojik ajan ile tedavi sırasında malinite gelişirse tedavi kesilmelidir.

Gebelik: Anti-TNF ajanlar ve ustekinumab için gebelik kategorisi B’dir. Ancak gebelik ve laktasyon döneminde biyolojik ajan kullanımı ile ilgili randomize klinik çalışmalar mevcut olmadığı için bu hastalarda biyolojik ajan kullanımı önerilmemektedir. Gebe kalma potansiyeli olan kadınlarda biyolojik tedavi sırasında ve sonrasında 6 ay boyunca kontrasepsiyon uygulanmalıdır^{1,150}. Biyolojik tedavi altında iken gebelik saptanırsa ilgili uzmana yönlendirilerek daha detaylı değerlendirme yapılmalı; biyolojik tedavinin devamı veya gebeliğin sonlandırılması yönünde karar verilmelidir. Bu durum, yarar/zarar oranı dikkate alınarak hasta bazında değerlendirilmelidir¹⁵⁰. Ancak son zamanlarda yapılan çalışmalarda ve yayınlarda (National Psoriasis Foundation, NPF) anti-TNF ajanların sadece 2. ve 3. trimesterde olmak üzere topikal tedavi ve dar band UVB’den sonra 3. seçenek olarak verilebileceği vurgulanmaktadır⁸.

Biyolojik ajanların sperm kalitesi üzerine etkisine ilişkin klinik çalışmalar olmadığı için erkek hastalarda kontrasepsiyonun gerekliliği hekim kararına bırakılmalıdır¹.

Aşılama: Aşılama ihtiyacı duyulan psoriasis hastalarında tüm aşılarda biyolojik tedaviye başlamadan en az 15 gün önce yapılmalıdır. Biyolojik tedavi adayları hastalarda tedaviden önce pnömokok ve influenza aşılarının yapılması önerilmektedir. Biyolojik tedaviye başladıktan sonra canlı aşılarda uygulanmamalıdır¹.

Konjestif Kalp Yetmezliği: Orta ve şiddetli konjestif kalp yetmezliğinde (New York Kalp Birliği-NYKB III-IV derece) anti-TNF ajanlar kontrendikedir. Hafif konjestif kalp yetmezliğinde (NYKB I-II derece) dikkatli kullanılmalıdır¹. Ekokardiyografi ile izlenmeli, ejeksiyon fraksiyonu (EF) %50’nin altında ise verilmemelidir. Yeni semptom gelişimi veya semptomların kötüleşmesi durumunda tedavi kesilmelidir¹⁵⁰.

Demiyelinizan Hastalıklar: Biyolojik tedavi ile demiyelinizan hastalıkların gelişimi arasında bir ilişki olabileceğinden biyolojik ajanlar, multiple skleroz (MS) ve diğer demiyelinizasyon hastalıklarında

kullanılmamalıdır. MS’li hastaların birinci derece akrabaları da MS gelişimi için artmış riske sahip oldukları için bunlarda da anti-TNF ajanlar kullanılmamalıdır^{1,150,151}.

Hepatit: Biyolojik ajan tedavisi başlamadan önce hepatit B ve C taraması yapılmalıdır. Eşzamanlı hepatit B ve C enfeksiyonu olan hastalarda anti-TNF tedavi verilmemesi gerektiği yönünde bir FDA uyarısı mevcuttur (1). HCV varlığında düzenli takiple tedavi verilebilirken, HBV varlığında kullanım zorunlu ise, karaciğer fonksiyon testleri yanında ek olarak viral yükün de tedaviden önce, tedavi sırasında ve tedaviden üç ay sonrasına kadar izlenmesi gerektiği bildirilmiştir^{155,156}.

HIV: Biyolojik tedavi başlamadan önce HIV yönünden tarama yapılmalıdır¹.

Kronik Böbrek Yetmezliği: Yeterli veri olmamakla birlikte güncel literatür bilgileri ışığında zorunlu durumlarda böbrek yetmezliği olan hastalarda biyolojik ajanların dikkatli bir izleme kullanılabileceği değerlendirilmektedir¹⁵⁷.

Cerrahi Müdahale: Majör cerrahi müdahale durumunda biyolojik ajanlar, geçici olarak kesilir, hasta normale döndükten sonra tedaviye tekrar başlanabilir. Yine acil cerrahi müdahalelerde ajan kesilerek cerrahi operasyon yapılır, hasta normale dönünce tedaviye tekrar devam edilir. Majör yanık ve travmalarda biyolojik ajanlar hasta normale dönene kadar kesilmelidir. Minör yanık ve travmalarda ise, tedaviyi kesmeye gerek yoktur. Dış çekirmek veya dış tedavisi için; müdahale majör bir girişim ise, ilaç kesilmeli, minör bir girişim ise ilacın kesilmesine gerek olmadığı değerlendirilmektedir. Bu durum klinisyenin görüşüne bağlı olarak hasta bazında değerlendirilmelidir.

Çocuklarda ve Yaşlılarda Kullanım: Günümüzde pediatrik psoriasisde onaylı anti-TNF ajan etanersept’tir. Ancak ülkemizde pediatrik psoriasis için henüz ruhsat aşamasındadır. Diğer anti-TNF ajanların pediatrik yaş grubundaki kullanımları, henüz olgu serileri düzeyindedir, ancak çalışmaları devam etmektedir. Biyolojik tedaviler için psoriasisde bir üst yaş sınırı olmamakla birlikte bu ilaçların yaşlı hastalarda kullanımı ile ilgili çalışmalar henüz mevcut değildir.

İlaç Etkileşimi: Anti-TNF ajanlarla birlikte glukokortikoidler, NSAİ ilaçlar, analjezikler ve metotreksat kullanıldığında etkileşim bildirilmemiştir. Ancak ciddi enfeksiyon ve nötropeni riskinden dolayı anti-TNF ajanlarla birlikte Anakinra kullanılmamalıdır.

Biyolojik Ajanların Seçimi: Biyolojik ajanlardan anti-TNF ajanlar (etanersept, infliksimab, adalimumab) ve ustekinumab; metotreksat, PUVA, siklosporin gibi klasik sistemik tedavilere cevap vermeyen, bu tedavileri tolere edemeyen veya bu tedavilerin kontrendike olduğu orta-şiddetli psoriasis hastalarında kullanılmaktadır. Ancak ülkemizde ustekinumab ile ilgili yeterli deneyim henüz bulunmamaktadır.

Bu ajanlardan hangisinin seçileceği klinik ihtiyaca, risklerin dikkatli belirlenmesine, yarar/zarar oranına, hekim ve hasta tercihinin göre bireysel olarak belirlenir.

Kronik stabil plak psoriasisde etanersept, infliksimab, adalimumab veya ustekinumab, biyolojik ajan kullanma uygunluk ölçütü prensipleri dahilinde bireysel olarak tercih edilebilir.

Hastalığın hızlı kontrol altına alınması gereken durumlarda, stabil olmayan psoriasisde ve generalize püstüler psoriasisde infliksimab veya adalimumab ilk seçenek olarak önerilir.

Aralıklı tedavinin gerekli olduğu durumlarda etanersept veya adalimumab tercih edilebilir.

Bir biyolojik ajana yanıtızsızlık durumunda diğer bir biyolojik ajana geçilebilir.

09. ETANERSEPT

Sibel Alper

Giriş ve Genel Bilgiler

Etanersept, TNF-alfa'nın hücre yüzey reseptörleri ile etkileşimini kompetitif olarak inhibe eden recombinant insan reseptör füzyon proteinidir. Böylece TNF-alfa aracılı hücresel yanıtı engeller ve TNF-alfa'nın etkilediği diğer proinflamatuar sitokinlerin aktivitesini düzenler¹⁵⁸.

Etanersept; artrit, Crohn hastalığı ve psoriasis gibi birçok inflammatuar hastalıkta önemli bir rol üstlenen sitokin olan TNF-alfa'yı bağlayıp nötralize ederek sistemik konvansiyonel tedavilere yanıt vermeyen, bu tedavilerin kontrendike olduğu veya tolere edilemediği orta-şiddetli psoriasis hastalarının tedavisinde kullanılır. Eylül 2004'te psoriasis tedavisi için onay almıştır².

Etki Mekanizması

Etanersept Fc IgG1 reseptörünün insan dimerik füzyon proteini ve TNF-alfa reseptörünün ekstrasellüler domainidir. Dolayımındaki TNF-alfa'nın hücre yüzey reseptörleri ile etkileşimini kompetitif olarak inhibe eder¹⁵⁹. Enjeksiyon bölgesinden yavaşça emilir, mutlak biyoyararlanım %60 civarındadır, maksimum konsantrasyona ulaşma zamanı 51 saat, yarılanma ömrü 68 saattir. Tüm dokulara yayılır ve 12 haftadan çok önce sabit duruma erişir. Haftada 2 kez 25 mg'lık doza kıyasla, haftada iki kez 50 mg kullanıldığında, 12 hafta sonunda, serum konsantrasyonu iki kat fazla olarak saptanır. Dolayımına yeniden katılmadan, safra kesesi veya idrarla atılmadan önce büyük olasılıkla proteolitik süreçlerle metabolize olmaktadır¹⁶⁰.

Etanerseptin dimerik yapısı, proteinin iki, serbest veya reseptöre bağlı, TNF-alfa molekülüne bağlanmasına olanak verir².

Dozaj/Tedavi Şeması

- İndüksiyon dozu (0-12 hafta): Haftada 2x25 mg veya 2x50 mg
- İdame dozu (13-24 haftalar): Eğer 12. haftada PAŞİ 75 elde edilmişse 2x25 mg/hafta, 50mg/hafta
- Eğer PAŞİ 75 elde edilememiş, minimum PAŞİ 50 yanıtı mevcutsa 2x50mg/hafta

Etanersept aralıklı tedavide de etkin bulunmuştur. Bir çalışmada 12. haftada etanerseptte iyi yanıt verip, 24 haftaya sürekli kullanarak devam eden olgularda, yanıtın ardından 16. ve 20. haftalarda gereksinim duyulduğunda tedavi alan olgulara oranla, etkinlik daha yüksek bulunmuştur¹⁶¹.

Doğal olarak aralıklı tedavide kümülatif doz daha düşüktür. Düşük doz aralıklı tedavi, düşük doz sürekli tedavi veya yüksek doz aralıklı tedaviden daha ekonomiktir¹⁶².

Etkinlik

Etanerseptin kısa dönem etkinliğinin araştırıldığı iki faz II çalışmada^{163,164} ve ardından daha geniş serili 1700 olguluk faz III çalışmalarda¹⁶⁵⁻¹⁶⁷ olguların %34-49'unda 12 haftalık tedavinin sonunda PAŞİ 75 elde edilmiştir. Haftada 25 mg etanersept uygulanan 57 olgunun plasebo alan 55 olgu ile karşılaştırıldığı bir faz II çalışmada 12. hafta sonunda PAŞİ 75 etanersept olgularının %30'unda gözlenirken, plaseboda %2 oranında kalmıştır. Yirmi dört haftanın sonunda ise oran etanersept grubunda %56'ya yükselmiş, plaseboda %5 olarak gözlenmiştir¹⁶⁴. Leonardi ve ark. tarafından yapılan 872 olguluk

bir çalışmada 12. hafta sonunda PAŞİ 75 %14 (25mg/hafta), %34 (2x25mg/hafta), %49 (2x50mg/hafta) bulunmuştur. Yirmi dört hafta sonunda ise PAŞİ 75 yanıtı oranı sırasıyla %25, %44 ve %59'a yükselmiştir¹⁶⁵. Değerlendirme doktor ve hasta fiziksel düzleme gözleminin yanı sıra yaşam kalitesi ölçümlerine dayanmaktadır. Bir çalışma ise etanerseptin depresyon ve halsizlik skorlarında düşüşe yol açtığını ortaya koymuştur¹⁶⁷. Etanersept tedavisine yanıt doza bağımlıdır, 12. hafta sonunda değerlendirildiğinde, haftada 2 kez 50 mg alan grupta PAŞİ 75 yanıtı haftada 2 kez 25 mg alanlara oranla daha fazladır. Tedavinin 24 haftaya uzatılması tedavi yanıtını olumlu etkilemektedir ve 24 hafta sonunda PAŞİ 75 yanıt oranı haftada iki kez 25 mg alanlarda %44-45, 50 mg alanlarda ise %59'dur^{165,166}.

Uzun dönem kullanım konusunda 60 haftaya kadar tedavi yanıtını değerlendiren çalışmalar vardır. Açık etiketli bir faz III çalışmada, başlangıçta PAŞİ 50 yanıtı alınamayan olgularda tedaviyi sürdürmenin olumlu etkisinin görüldüğü bildirilmiştir^{165,168}. Yanıtsız olgulara (n=157) haftada 25-50 ve 100 mg etanersept uygulanmıştır 36 hafta sonunda %43 PAŞİ 50 ve %12 PAŞİ 75 yanıtı elde edilmiştir, 60. hafta sonunda ise %55 PAŞİ 50, %23 PAŞİ 75 yanıtı mevcuttur¹⁶⁸. Haftada 50 mg etanersept kullanılan diğer bir uzun süreli, açık etiketli çalışmada, 12 hafta sonunda elde edilen ilk yanıtın ardından tedaviye devam eden 591 olgunun %63'ünde 48 hafta sonunda PAŞİ 75 yanıtına ulaşılmıştır. Ancak 96 hafta sonunda PAŞİ 75 yanıtı sadece olguların %51'inde gözlenmiştir¹⁶⁹.

Benzer etkinlik verileri Papp ve Cassano tarafından da elde edilmiştir (166,170). On iki haftalık tedavi sonrasında 25 mgx2/hafta SC uygulama sonrasında Papp ve ark. %34 PAŞİ 75, %11 PAŞİ 90 oranı bildirmişlerdir. Tedavi sürdürüldüğünde aynı dozda PAŞİ 75 oranı %45'e yükselmiştir. Haftada iki kez 50 mg subkutan uygulamada ise 12 hafta sonunda PAŞİ 75 oranı %47-49, PAŞİ 90 %21 bulunmuştur^{166,167}. Tying ve ark., açık etiketli, uzatma fazındaki çalışmada 50 mgx2/hafta kullanımda, 24 hafta sonunda etanersept alan olgularda PAŞİ 75 oranını %60, 13. haftada plasebodan etanerseptte geçen olgularda PAŞİ 75 yanıtını %48 bulmuşlardır¹⁶⁹.

Yine açık etiketli bir çalışmada Moore ve ark., sürekli ve aralıklı tedavinin yanıtlarını değerlendirmişlerdir. İlk 12 haftada sürekli ve aralıklı tedavi gruplarındaki olgular aynı tedaviyi almışlardır (2x50 mg/hafta subkutan). PGA \leq 2 skoru sırasıyla %71 ve %72 olmuştur. Onüçüncü haftanın başında birinci grup 50 mg/hafta etanersept ile devam etmiş, ikinci grupta tedavi sonlandırılmış ve ancak relaps durumunda tekrar tedaviye başlanmıştır. Yirmi dört hafta sonundaki etkinlik verilerine göre PGA \leq 2 sürekli tedavi grubunda %70, aralıklı tedavi grubunda %51 olmuştur. İkinci grupta median relaps süresi 39,6 gün, tekrar tedavi sonrası ilk yanıt dönüştürüş 35 gündür¹⁶¹.

İzlem

Hastalar her vizitte enfeksiyon açısından değerlendirilmelidir. 12 haftalık tedaviden sonra PAŞİ ve/veya DYKİ ile belirlenen etki görülmemişse etanersept tedavisi kesilmelidir^{2,150}. Etanersept tedavisi öncesi ve süresince yapılması gereken laboratuvar incelemeler için giriş ve genel bilgiler bölümüne bakınız (Tablo 23).

İlaç Reaksiyonları/Güvenlik

Etanersept kısa dönem sonuçlarıyla güvenli bir ilaç olarak gözükmektedir. Böbrek ve karaciğer yetmezliği riski etanersept kullanımıyla nadiren ilgilidir. Son on yılda etanersept, romatoid artrit ve inflammatuar barsak hastalığı olan çok sayıda hastada kullanılmaya başlanmıştır. Bu hasta grubunda güvenli olarak gözükmele birlikte iyi

planlanmış, pazara çıktıktan sonraki güvenlik çalışmaları az sayıdadır¹⁷¹. Doksan altı hafta boyunca 464 hasta ile yapılan bir çalışma, plasebo alan psoriasisli hastalar ve/veya genel populasyonla karşılaştırıldığında etanersept ile tedavi edilen hastalarda malinite ve enfeksiyon sıklığında artış olmadığını göstermektedir¹⁶⁹. Etanerseptin en sık gözlenen yan etkileri, enjeksiyon reaksiyonları ve enfeksiyonlardır (üst solunum yolu, bronşit, deri enfeksiyonları), pruritus sık görülür. Trombositopeni, ürtiker, anjioödem, ciddi enfeksiyonlar, kilo artışı ise ender karşılaşılan yan etkilerdir. Yine nadir görülenler arasında anemi, lökopeni, nötropeni, pansitopeni, vaskülit, subakut ve diskoid lupus eritemetozus, demiyelinizan hastalık, tüberküloz sayılırken, aplastik anemi çok nadir karşımıza çıkar^{164,166,169}.

Hepatit/HIV

Etanersept hepatit B enfeksiyonu reaktivasyonu ile ilişkili bulunmuştur¹⁷². Hepatit C enfeksiyonu olan hastalar etanersept tedavisi sırasında iyi değerlendirmeli ve izlenmelidir². Son yıllarda hepatosit yıkımı patogenezini ve kronik HCV enfeksiyonunda IFN alfa-2b tedavi direncinin TNF-alfa ile ilişkili olduğuna dair kanıtlar ortaya çıkmıştır. Bu bulgular ışığında anti TNF-alfa tedavisinin HCV olgularında yararlı olacağı düşünülebilir. Zein tarafından yürütülen, randomize, çift-kör, plasebo kontrollü bir faz II çalışmada önceden tedavi görmemiş HCV enfeksiyonlu olgulara etanersept ve IFN alfa-2b birlikte verilmiş HCV RNA olguların %63'ünde saptanamamıştır (plaseboda %32). Toksikite ve güvenlik sorunu yaşanmamıştır¹⁷³. Benzer bulgular ortaya koyan az sayıda olgu bildirimleri mevcuttur¹⁷⁴⁻¹⁷⁶. Ancak kesin kaniya varmak için daha geniş kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır¹⁷⁷.

Pediyatrik Kullanım

Juvenil idiyopatik artrit için iki yaş üstü için 1999 yılında FDA onayı almıştır. Etanerseptin etkinlik ve güvenilirliği, topikal tedavi, fototerapi veya sistemik konvansiyonel tedavi sırasında veya sonrasında, orta-şiddetli plak psoriasisli 211 çocuk ve ergende (yaş:4-17) değerlendirilmiştir. Hedef, 12. hafta sonunda PAŞİ 75 olarak belirlenmiştir. Etanersept plaseboya kıyasla belirgin olarak üstün bulunmuştur (PAŞİ 75, %57 ve %11). İleri dönemde, 36 hafta sonunda önceden plasebo alıp etanerseptte geçen çocuklarda PAŞİ 75 oranı %65, başından beri etanersept alanlarda %68 bulunmuştur. 48 hafta sonunda PAŞİ 75 oranı %80 olmuştur¹⁷⁸.

Kontrendikasyonlar

Biyolojik ajan kontrendikasyonlarına bakınız.

İlaç Etkileşimi

Anakinra ile alındığında nötropeni ve ciddi enfeksiyon, immunsupresif ilaçlarla birlikte kullanıldığında immunsupresyonda artış, PUVA ile birlikte ise deri kanseri riski bulunur².

Kombinasyon Tedavisi

Metotreksat ile kombinasyonu etkinliği artırılabilir¹⁷⁹. Asitretin ile kombinasyonu, asitretinin tek başına kullanımından daha etkili bulunmuştur. Ek toksisite gözlenmemiştir¹⁴⁵. Siklosporin ile birlikte kullanımı pek önerilmemektedir. Etanersept ve DB-UVB'nin birlikte uygulandığı bir çalışmada, kombinasyon etanerseptin tek başına kullanımından daha etkili bulunmuştur, ancak deri kanseri riski artışı göz önünde bulundurulmalıdır¹⁸⁰. PUVA ile birlikte kullanımı önerilmemekle beraber birlikte kullanımına dair kanıta dayalı bir çalışma bulunmamaktadır.

KANITLAR IŞIĞINDA TEDAVİ ÖNERİLERİ

Etanersept

- ✓ Siklosporin, metotreksat veya PUVA dahil diğer sistemik tedavilere cevap vermeyen, kontrendike olan veya bu tedavileri tolere edemeyen hastalarda, orta-şiddetli psoriasis ve psoriatik artrit tedavisinde kullanılır
- ✓ İndüksiyon dozu (0-12 hafta): Haftada 2x25 mg veya 2x50 mg
- ✓ İdame dozu (13-24 haftalar): Eğer 12. haftada PAŞİ 75 elde edilmişse 2x25 mg/hafta, 50mg/hafta
- ✓ Eğer PAŞİ 75 elde edilememiş, minimum PAŞİ 50 yanıtı mevcutsa 2x50mg/hafta
- ✓ Etkinlik 12. haftada değerlendirilir ve etkin ise tedaviye sürdürülebildiği kadar devam edilebilir
- ✓ Etanersept aralıklı tedavide de etkin bulunmuştur
- ✓ Tedavi sırasında etkinliğin artırılması için düşük doz (7,5 mg/hafta) metotreksat ile kombinasyon yapılabilir

10. İNFLİKSİMAB

Mehmet Ali Gürer

Giriş/Genel Bilgiler

İnfliksımab, TNF-alfa antagonisti olan şimerik (fare/insan) bir monoklonal antikordur. TNF- α 'ya yüksek afinite ve spesifite göstererek psoriasis ve TNF-alfa'nın aşırı üretimi ile seyreden diğer inflamatuvar hastalıkların patomekanizmalarını inhibe eder. TNF-alfa'nın bloke edilmesi psoriatik hastalık gelişimindeki merkezi inflamatuvar yolağı baskılar. İnfliksımab çözünebilir TNF-alfa'yı bloke etmenin yanı sıra, transmembran TNF-alfa'ya bağlanabilir ve kompleman fiksasyonu ve antikor aracılı sitoliz oluşturur. Aynı zamanda TNF-alfa ile daha stabil kompleksler meydana getirir. Bu da infliksımabın hızlı etkisini açıklar. İnfliksımab selektif immünsupresif ajanlar grubunun bir üyesi olarak klasifiye edilir^{1,181}. Konvansiyonel tedavilere yanıt vermeyen, bu tedavilerin kontrendike olduğu veya tolere edilemediği orta-şiddetli plak psoriasis ve psoriatik artritli yetişkin hastaların tedavisinde kullanılır¹. Ülkemizde psoriasis için 2007'de onay almıştır.

Etki Mekanizması

İnfliksımab TNF-alfa'yı antagonize ederek ve muhtemelen TNF-alfa üreten hücreleri azaltarak;

1. Psoriasisde görülen vasküler değişikliklerin ve endotelial hücrelerdeki adezyon moleküllerinin gelişimini önler.
2. Antijen sunan hücreler ve T hücrelerinden proinflamatuvar sitokinlerin salınımını inhibe eder.
3. Keratinositlerin aşırı proliferasyon ve artışını inhibe eder.
4. Sinovyal doku hasarı oluşumunu engeller².

TNF-alfa çözünebilir bir sitokindir. TNF-alfa üreten hücrelerin yüzeyinde genellikle homotrimer olarak aktif iken, monomer, dimer ve trimer olarak da bulunabilir. Antijen fazlalığında bir infliksımab molekülü iki farklı TNF trimeri bağlarken, antikor fazlalığında ise üç infliksımab molekülü bir TNF trimeri bağlar. Membrana bağlı TNF'ye yüksek seçicilikle bağlanma yeteneği, infliksımabın; apoptoz, kompleman lizisi ve antikor ilişkili sellüler sitotoksisite ile karakterize hücre azaltıcı etkileriyle ilişkili olabilir. Bu özelliğin infliksımabın klinik etkilerine katkıda bulunduğu öne sürülmektedir².

Dozaj ve Tedavi Şeması

İnfliksımab 100 mg'lık şişelerde dondurulmuş kuru pudra halinde saklanır. Bu şekilde 2-8 °C arasında saklanmalıdır. Kullanılacak total doz 250 ml. serum fizyolojik içerisinde hazırlandıktan sonra bir filtre sisteminden geçirilerek infüzyonla verilir. Solüsyon hazırlandıktan sonra hemen veya en fazla üç saat içerisinde uygulamaya başlanması tavsiye edilmektedir². İnfliksımab kilogram başına 5 mg. olarak hesaplanarak iki saatin üzerinde kısa süreli infüzyonla verilir. 0, 2 ve 6. haftalarda yapılan indüksiyon periyodundan sonra her sekiz haftada bir tekrarlanan idame tedavisine geçilir. Bunun dışındaki doz ve aralıklar psoriasis tedavisinde önerilmemektedir^{1,2}.

Etkinlik

İnfliksımabın psoriasis tedavisindeki etkinliği yapılan çeşitli randomize kontrollü çalışmalarda kanıtlanmıştır. 33 hastanın katıldığı plasebo kontrollü, çift kör bir çalışmada 5 mg/kg infliksımab alan hastalarda 10. haftada PAŞİ 75 cevabı %82 iken, bu oran plasebo alanlarda %18'dir¹⁸². 249 hastanın katıldığı, 3 mg/kg ve 5 mg/kg infliksımab dozlarının plasebo ile kıyaslandığı diğer bir çalışmada 10. haftada PAŞİ 75 oranları 5 mg/kg da %88, 3 mg/kg de %72 ve plaseboda ise %6'dır¹⁸³.

378 hastanın katıldığı EXPRESS çalışmasında haftada 5 mg/kg infliksımab alan hastalarda PAŞİ 75 cevabı 10. haftada %80 iken, bu oran 50. haftada %61 olarak tespit edilmiştir. Hastaların %73,6'sı ise 10. haftadaki PAŞİ 75 yanıtını 50. haftaya kadar korumuştur. Hastaların %57'si ise 10. haftada PAŞİ 75 cevabını vermiştir. Bu çalışma ayrıca infliksımabın tırnak psoriasisinde de anlamlı iyileşme sağladığını göstermiştir¹⁸⁴.

Menter ve arkadaşları tarafından yapılan EXPRESS II çalışmasında 835 psoriasisli hastada benzer PAŞİ 75 sonuçları elde edilmiş ve 5 mg/kg ile yapılan düzenli tedavinin aralıklı tedaviye oranla daha başarılı olduğu tespit edilmiştir¹⁸⁵.

İnfliksımab ile yapılan iki çalışmada tedavi sonunda DYKI parametrelerinde anlamlı iyileşmeler olduğu tespit edilmiştir^{186,187}.

Orta ve şiddetli psoriasis hastalarında infliksımab ve metotreksatın etkinlik ve güvenilirlikleri randomize, paralel grup, açık etiketli ve çok merkezli bir çalışmada karşılaştırılmış ve 16. haftada metotreksat grubunda %42 ve infliksımab grubunda ise %78 hastada PAŞİ 75 yanıtına ulaşılmıştır¹⁸⁸.

Gniadecki ve arkadaşları tarafından Danimarka'da yapılan DERMBİO çalışmasına göre daha önce TNF-alfa inhibitörü kullanmamış hastalar içerisinde İnfliksımab en uzun süre kullanılan ilaçtır. Dört yıl boyunca ilacı aralıksız kullanan hastaların oranı infliksımabda %70 bulunmuştur. İnfliksımab, psoriasis hastalarında en yüksek tedavide kalım süresini sağlamıştır. Tedavilere eşlik eden advers olayların sayısı bakımından diğer ajanlarla arasında fark bulunmamıştır¹⁸⁹.

Hastalık süresi ortalama 18-22 yıl arasında olan psoriasis hastaları ile yapılmış 20 çalışmanın meta analizinde indüksiyon fazı sonunda infliksımab ile PAŞİ 50 oranı %93, PAŞİ 75 oranı %80 ve PAŞİ 90 oranı %54 iken, diğer bir genel değerlendirmede PAŞİ 75 oranının 48-60. haftalarda %53'e düştüğü tespit edilmiştir^{150,190}.

Avrupa ve Kanada'dan 11 araştırıcının katıldığı orta ve şiddetli psoriasisli hastalarda tırnak psoriasis tedavisinin DELPHI prosedürü kullanılarak değerlendirildiği öneri çalışmasının sonuçlarına göre infliksımab, etkinlik ve güvenilirlik açısından en sağlam dataya sahip bulunmuştur¹⁹¹.

İzlem

İnfliksımab tedavisi öncesi ve süresince yapılması gereken laboratuvar incelemeler için giriş ve genel bilgiler bölümüne bakınız (Tablo 23). İnfliksımab infüzyonu sırasında ve infüzyondan sonraki 1-2 saat boyunca

hastalar dikkatle takip edilmelidir. Hastalar her vizitte infeksiyon riski açısından değerlendirilmelidir. On iki haftalık tedaviden sonra PAŞİ ve/veya DYKI ile etkinlik devam ettiği ve yan etki gelişmediği sürece tedaviye devam edilebilir¹⁹¹.

İlaç Reaksiyonları/Güvenlik

Klinik çalışmalardan elde edilen verilere göre infüzyon esnasında veya infüzyonu takip eden bir saat içerisinde görülen yan etkileri kapsayan infüzyon reaksiyonları tedavinin kesilmesi için en sık görülen sebeptir. Bu reaksiyonlar hastaların yaklaşık %16'sında ortaya çıkmaktadır. İnfüzyon reaksiyonları genellikle 2. veya 3. infüzyonda ortaya çıkar. Baş dönmesi, ürtiker, terleme, baş ağrısı, çarpıntı, kusma, göğüste rahatsızlık hissi, dispne gibi semptomlarla seyreden hafif ve orta şiddetli reaksiyonlarda infüzyon hızı yavaşlatılmalı, hastalara antihistaminik, parasetamol verilmeli ve daha sonra vital bulgulara göre infüzyon hızı artırılmalıdır. Hafif şiddetli reaksiyonlardaki semptomlara ek olarak göğüs sıkışması, ciddi dispne ve hipo/hiper tansiyon ile seyreden şiddetli reaksiyonlarda ise infüzyon durdurulmalı, damar yolu açılarak, oksijen verilmeli, hastalara adrenalin, antihistaminik ve kortikosteroid yapılmalı, vital bulgular kontrol edilerek ve fayda/risk oranı gözetilerek klinik duruma göre yavaş infüzyona geçilmeli, hastalar kontrol altında tutularak infüzyona devam edilmelidir. Sonraki infüzyonlardan önce ise antihistaminikler, parasetamol ve kortikosteroidlerle premedikasyon yapmak gereklidir. Düzenli aralıklarla idame tedavisi alan hastalarda infüzyon reaksiyonu gelişme riski daha azdır. Plak tip psoriasisli hastalarda infüzyon reaksiyonu gelişme riskinin daha az olduğu (%10) düşünülmektedir. İnfliksımaba karşı nötralizan antikör gelişme riski yaklaşık %10-30 arasında olup, antikör gelişen hastalarda reaksiyon riskinin daha fazla olduğu bilinmektedir¹⁹².

İnfliksımab tedavisi esnasında infeksiyon gelişme veya latent infeksiyon reaktivasyon riski, tuberküloz ve diğer fırsatçı infeksiyonlarda reaktivasyon riski, multipl skleroz (MS) ve diğer demiyelinizasyon hastalıklarının gelişmesi veya kötüleşmesi, alerjik reaksiyonlar, otoantikör gelişimi, konjestif kalp yetmezliğinin ağırlaşması, ALT ve AST düzeylerinde artış, lenfoma ve diğer maligniteler görülebilir¹. İnfliksımab tedavisi esnasında yaşamı tehdit edebilecek düzeyde lökopeni, nötropeni, trombositopeni ve pansitopeni bildirilmiştir. Hastalarda kan sayım sonuçları anormal ise hasta gözlem altına alınmalı ve gerekirse infliksımab tedavisi sonlandırılmalıdır³. İnfliksımabın anne sütüne geçişi konusunda deliller sınırlı olmakla birlikte emzirme önerilmemektedir¹⁵⁰.

Kontrendikasyonlar

Bakınız biyolojik ajanlar kontrendikasyonları...

İlaç Etkileşimleri

İnfliksımabın diğer ilaçların metabolizması ile etkileşimine dair kesin bulgular yoktur. Ortalama eliminasyon yarı zamanı 8.5-9 gündür. Ancak kullanılan doz ve kullanım süresine bağlı olarak serumda 28 haftaya kadar tespit edilebilir. Siklosporin ile beraber kullanımı immünsupresyonda artışa neden olur. Retinoidlerle beraber kullanımına dair deneyimler sınırlıdır. Başka bir biyolojik ile birlikte kullanımı immünsupresyonu artırdığı için önerilmez².

Pediyatrik kullanım

İnfliksımabın çocuk hastalarda kullanımı ile ilgili deneyimler vaka takdimleri ile sınırlıdır. Bu konuda yapılmış kontrollü çalışma mevcut değildir. Hekim, pediyatrik kullanım için fayda/risk oranını gözeterek vaka bazında kendi kararını vermelidir¹⁵⁰.

Kombinasyon Tedavisi

İnfliksimabın diğer tedavilerle kombinasyonu klinik çalışmalarla araştırılmamıştır. Topikal steroidler, vitamin D3 analogları gibi ilaçlarla gerektiğinde kombine edilebilir. Düşük doz metotreksat ile kombinasyonu klinik gereklilik halinde, artrit varlığında ve antikor gelişimini önlemek amacıyla yapılabilir. Diğer antipsoriyatik ilaçlara kombinasyon vaka tadmimleri ile sınırlıdır ve vaka bazında karar verilmelidir².

KANITLAR IŞIĞINDA TEDAVİ ÖNERİLERİ**İnfliksimab**

- ✓ Foto(kemo)terapi ve konvansiyonel sistemik ajanlara cevap vermeyen veya bu ajanların tolere edilemediği ya da kontrendike olduğu orta-şiddetli psoriasisli hastaların indüksiyon tedavisinde önerilmektedir
- ✓ 0., 2. ve 6. haftada indüksiyon tedavisini takiben sonrasında 8 haftada bir idame İV infüzyon şeklinde uygulanır
Bunun yanında stabil olmayan psoriasis ve generalize püstüler psoriasis tedavisinde sınırlı datalara göre başarılı sonuçlar alınmaktadır
- ✓ Bu ilacın avantajı hızlı ve belirgin klinik yanıt göstermesidir
14 hafta içinde etkinlik değerlendirilmesi ile indüksiyon tedavisi başarılı olursa 8 haftada bir olacak şekilde infliksimab idame tedavisine geçilebilir
- ✓ Uygulama dozu, vücut ağırlığına göre ayarlanabildiğinden özellikle obez hastalarda tercih sebebi olabilir
- ✓ Düzensiz infüzyonlar antikor gelişim riskini ve buna bağlı olarak infüzyon reaksiyonu gelişme olasılığını artırır
- ✓ Artropati varlığında, etkinliği artırmak amacı ile ve antikor gelişim riskini azaltmak için tedaviye düşük doz metotreksat eklenebilir^{2,150}

11. ADALİMUMAB**Nilgün Atakan****Giriş/Genel Bilgiler**

Adalimumab, fototerapi ve geleneksel sistemik tedavilere yanıt vermeyen veya bu tedavilerin kontrendike olduğu durumlarda orta-şiddetli psoriasis tedavisinde kullanılır. Romatoid artrit, ankilozan spondilit, Crohn hastalığı, juvenil romatoid artrit ve psoriyatik artrit tedavisinin ardından 2008 yılında psoriasis tedavisinde FDA onayı almıştır¹⁹³.

Etki Mekanizması

Tamamı insan monoklonal antikorunu olan adalimumab spesifik olarak TNF-alfa ile p55 ve p75 TNF-alfa hücre-yüzey reseptör ilişkisini bloke ederek, TNF-alfa'nın biyolojik aktivitesini baskılar¹⁹³. Tedavi sırasında periferik kanda regülatör T (Treg) lenfosit sayısı arttığı, buna karşılık hafıza (memory) B lenfosit sayısının değişmediği gösterilmiş, nedeni adalimumabın lenfotoksin (TNF-beta) blokajı yapmamasına bağlanmıştır¹⁹⁴. Psoriyatik plaklarda ise Langerhans hücrelerinde (LH) sayıca artış olduğu gösterilmiş, beklenmeyen bu durumun ise muhtemelen adalimumabın TNF ile indüklenen LH migrasyonunu engellemesi sonucu ortaya çıkmakta olduğu ileri sürülmüştür¹⁹⁵.

Yapılan farmakokinetik ve farmakodinamik çalışmalarda ortalama

yanırlama süresinin 0,5 mg/kg doz sonrasında 11,8 gün olduğu gösterilmiştir¹⁹⁶.

Dozaj/Tedavi Şeması

Adalimumab subkutan enjeksiyonlar şeklinde uygulanmaktadır. Psoriasis tedavisinde ilk uygulamada 80 mg ve 1 hafta sonra 40 mg ile indüksiyon yapılır ve daha sonra tedavi düzenli aralıklarla 2 haftada bir 40 mg subkutan adalimumab uygulaması ile sürdürülür. Aşırı kilolu, obez hastalarda sabit doz uygulaması geçerlidir^{193,196}.

Etkinlik

Adalimumabın etkinliğini gösteren başlıca çalışmalardan Gordon ve arkadaşlarının yaptığı ve 147 hastanın katıldığı çok merkezli, randomize ve plasebo kontrollü Faz II çalışmada adalimumabın kronik plak tip psoriasisli hastalarda klinik etkinlik, güvenilirlik ve tolerabilitesi araştırılmıştır¹⁹⁷. Bu çalışmada bir grup 2 haftada bir 40 mg adalimumab, bir grup her hafta 40 mg ve diğer grup plasebo almıştır. Bu gruplarda 12. haftada PAŞİ 75 yanıtına ulaşım sırasıyla %53, %80, %4 olmuştur. Aynı çalışmada 12 haftayı tamamlayan hastalardan 137 si 48 hafta daha adalimumab kullanmışlar (bir grup haftada 40 mg, bir grup 2 haftada bir 40 mg ve bir grup plasebo olmak üzere) ve 60. Haftada PAŞİ 75 yanıtına ulaşım sırasıyla %64, %56 ve %45 olmuştur. Adalimumabın hastaların yaşam kalitesinde ise belirgin bir gelişme sağladığı gösterilmiştir.

Menter ve arkadaşları tarafından yürütülen 52 haftalık çok merkezli, randomize ve plasebo kontrollü Faz III çalışmada (REVEAL) adalimumabın kısa ve uzun dönem klinik etkinlik, güvenilirlik ve tolerabilitesi araştırılmıştır¹⁹⁸. Psoriasisli 1212 hastanın randomize edilerek gerçekleştirildiği bu çalışmada 16. haftada PAŞİ 75 yanıtına ulaşım adalimumab ve plasebo kullanan grupta sırasıyla %71 ve %7 olmuştur. Aynı çalışmada 52 haftayı tamamlayan ve adalimumab tedavisine devam eden 840 hasta uzun dönem etkinlik ve güvenlik çalışmasına dahil edilmiştir¹⁹⁹. Üç yıllık tedavi sonunda PAŞİ 75,90,100 yanıtına ulaşım yüzdeleri sırasıyla 100. haftada %83, %59 ve %33; 160. haftada ise %76, %50 ve %31 olmuştur.

Saurat ve arkadaşlarının yaptığı bir diğer faz III klinik çalışmada (CHAMPION) ise 271 psoriasisli hastada adalimumab, metotreksat ve plasebo etkinlik ve güvenilirlik açısından karşılaştırılmış, tedavinin 16. haftasında PAŞİ 75 yanıtına ulaşım sırasıyla %80, %36 ve %19 olarak bulunmuştur⁸⁰.

Adalimumab psoriyatik artrit de başarılı bir şekilde kullanılmaktadır. Aktif psoriyatik artrit olan ve diğer tedavilere dirençli 51 hastada yapılan bir çalışmada 12 hafta boyunca 2 haftada bir 40 mg subkutan adalimumab uygulanmış ve 12. haftanın sonunda plasebo ile karşılaştırıldığında adalimumab alan hasta grubunda artrit semptomları, yaşam kalitesi ve psoriasis lezyonları anlamlı düzeyde düzelmiştir²⁰⁰.

Gladman ve arkadaşları tarafından psoriyatik artritte yapılan bir başka çalışmada 48 hafta boyunca adalimumab kullanılmış ve bu endikasyonda uzun dönemde güvenli ve etkin bulunmuştur²⁰¹.

Thaçi ve arkadaşlarının 730 hasta ile gerçekleştirdikleri BELIVE çalışmasında ise 366 hasta adalimumab ile birlikte topikal olarak kalsipotriol ve betametazon; 364 hasta ise sadece adalimumab tedavisi kullanmışlar ve PAŞİ 75 yanıtına ulaşım süreleri değerlendirilmiştir²⁰². Kombinasyon tedavisi alan grupta 2. hafta ve 4. haftada PAŞİ 75 yanıtına ulaşım sadece adalimumab kullanan gruba göre belirgin olarak yüksek iken 16. haftada her iki grupta benzer olarak bulunmuştur. REVEAL çalışmasına katılan ve PAŞİ 75 yanıtı sağlayan 460 hasta 33.

haftada randomize edilerek açık etiketli, uzatılmış devam etmişlerdir. Bu hastalardan 233 kişi adalimumab tedavisini aynı protokolle aralıksız sürdürmüş veya 227 kişi plasebo kullanıp yanıtın PAŞİ 50 altına düşmesiyle tekrar tedaviye alınmışlardır. Papp ve arkadaşlarının aralıklı veya devamlı uzun süreli tedavinin etkinlik ve güvenilirliğine yönelik yaptıkları bu çalışmada uzun süreli ilaç tedavisinin 33 haftalık tedaviye benzer etki ve güvenlikte olduğu bildirilmektedir. Ayrıca sürekli tedavi kullanan grupta kıyaslandığında 19 haftalık bir ara verildikten sonra tekrar tedaviye başlayan grupta çok benzer etkinin görüldüğü ve özellikle aralıklı tedavide PAŞİ 50 yanıtına inmeden başlanan yeni tedavi periyotlarında elde edilen yanıtın çok daha iyi olduğu belirtilmektedir²⁰³.

izlem

Adalimumab tedavisinin 12. haftasında PAŞİ 75 yanıtına ulaşılması etkinliğin en önemli göstergesidir. Etkinlik devam ettiği ve yan etki gelişmediği sürece tedaviye devam edilebilir. Hasta izlemi Tablo 23'te belirtildiği şekilde yapılmalıdır.

İlaç Reaksiyonları/Güvenlik

Tedavi sırasında en sık gözlenen yan etki enjeksiyon bölgesindeki ağrı ve eritemdir.

Plasebo kontrollü çalışmalarda plasebo grubunda %14, adalimumab grubunda ise %20 sıklıkta görüldüğü bildirilmektedir. Sık gözlenen diğer yan etkiler ise üst solunum yolu enfeksiyonları, sinüzit, baş ağrısı ve morbiliform deri döküntüleridir. Ürtiker, transaminazlarda yükselme, püstüler dermatit gelişimi, kaşıntı, anjiyoödem, trombositopeni, lökopeni nadiren görülür. Konjestif kalp yetmezliğinde kötüleşme, malinite riskinde artış ve tüberküloz reaktivasyonu çok nadir olarak bildirilmiştir^{193,200}. Gordon ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada adalimumab ile tedavi edilen grup ve plasebo alan grup arasında enfeksiyon gelişmesi açısından önemli bir farklılık görülmemiş, sadece bir hastada tüberküloz gelişimi bildirilmiştir¹⁹⁷. Menter ise 1212 hastalık REVEAL çalışmasında adalimumab kullanan hastalarda %2 oranında hafif ve orta şiddette yan etki olduğunu bildirmiştir¹⁹⁸.

Gordon ve arkadaşlarının 2012 de yayınladıkları bir diğer makalede ise REVEAL çalışmasındaki hastalardan tedaviye devam ederek 3 yıl aralıksız adalimumab kullananlarda güvenlik açısından farklı bir durum oluşmadığı bildirilmektedir¹⁹⁹.

Tedavi sırasında ortaya çıkan yan etkiler daha çok yaşlı hastalarda görülmekte ve daha ciddi seyretmektedir. Gebelerde ve laktasyon döneminde kullanımı önerilmemektedir¹⁹³. Psoriasisli çocuk hastalarda adalimumab tedavisinin etkinlik ve güvenliğini gösteren klinik çalışmalar devam etmektedir.

Psoriasis ve hepatit C birlikteliğinde adalimumab tedavisi için kontrendike bir durum söz konusu değildir ancak bir gastroenteroloji uzmanı eşliğinde takip ve tedavi süresince viral yük monitorizasyonu gereklidir¹⁷⁷.

Kontrendikasyonlar

Bakınız biyolojik ajanların kontrendikasyonları...

İlaç Etkileşimleri

Adalimumab diğer anti-TNF ler, anakinra (IL-1R antagonisti) ve abatacept ile birlikte ciddi enfeksiyon riskini artırdığından kullanılmamalıdır.

Pediyatrik Kullanım

Psoriasisli çocuk hastalarda adalimumab tedavisinin etkinlik ve güvenliğini gösteren klinik çalışmalar halen devam etmektedir.

Kombinasyon Tedavileri

Adalimumab ile kombinasyon tedavisi için kontrollü çalışmalar olmamakla birlikte düşük doz (7,5-10 mg/hafta) metotreksat ile birlikte kullanıldığında etkinliğin arttığı ileri sürülmektedir²⁰⁴.

KANITLAR IŞIĞINDA TEDAVİ ÖNERİLERİ

Adalimumab

- ✓ Siklosporin, metotreksat veya PUVA dahil diğer sistemik tedavilere cevap vermeyen veya kontrendike olan veya tolere edemeyen erişkin hastalarda orta-şiddetli psoriasis ve psoriatik artrit tedavisinde kullanılır
- ✓ Tedavi 0. haftada 80 mg, 1. haftada 40 mg ile indüksiyon fazından sonra 2 haftada bir 40 mg dozunda subkutan olarak uygulanır
- ✓ Etkinliği 12. haftada değerlendirilir ve etkin ise tedavi sürdürülebildiği kadar devam etmelidir
- ✓ Stabil kronik plak tip psoriasis tedavisi dışında hızlı etki istenilen durumlarda da tercih edilebilir
- ✓ Aralıklı tedavide PAŞİ 50 yanıtın altına düşülmeden tekrar başlandığında daha önceki tedavi etkinliği sağlanabilmektedir
- ✓ Tedavi sırasında etkinliğin artırılması için düşük doz (7.5 mg/hafta) metotreksat ile kombinasyon yapılabilir

12. USTEKİNUMAB

Erol Koç

Giriş

Ustekinumab; tamamen insan IgG1 rekombinant monoklonal antikoru olarak IL-12 ve IL-23 sitokinlerin ortak p40 alt birimlerini yüksek spesifite ve benzerlikle bağlayarak psoriasis tedavisinde etkilidir. Siklosporin, metotreksat ve PUVA gibi sistemik tedavilerin fayda sağlamadığı, kontrendike olduğu veya tolere edilemediği yetişkin hastalarda orta-şiddetli psoriasis tedavisi için onaylanmıştır^{42,205}. Ustekinumab, FDA ve EMEA tarafından psoriasis tedavisi için 2009'da onay almıştır.

Etki Mekanizması

IL-12 ve IL-23, T hücre immun cevabının regülasyonunda merkezi rol oynayan sitokinlerdendir. Ustekinumab, IL-12 ve IL-23'nin p40 alt ünitesine bağlanır, IL-12RB1 reseptörünün doğal öldürücü hücreler ve T lenfositleri ile etkileşimi önlenir ve böylece Th1 ve Th17 hücrelerin IL-12 ve IL-23 kaynaklı sinyallere bağlı olgunlaşma ve dağılımı gerçekleşmez^{42,205,206}.

Dozaj ve Tedavi Şeması

Ustekinumabın farmakokinetik profili, vücut ağırlığından etkilenir. Kronik plak psoriasisde 45 mg, 100 kg. üzeri hastalar için ise 90 mg dozunda kullanılır. 0. ve 4. haftalarda bir enjeksiyon, sonrasında 12 haftada bir enjeksiyon subkutan olarak yapılır^{42,150,205}.

Etkinlik

766 hastanın katıldığı, Faz III, paralel, çift kör plasebo kontrollü bir çalışma olan PHOENIX-1 çalışmasında, 0., 4. ve sonrasında her 12 haftada bir 45 mg. (n=255) veya 90 mg. (n=256) subkutan enjeksiyon ile ustekinumab

alan hastalar ile plasebo (n=255) alanlar karşılaştırılmış; 12 hafta sonra 45 mg. ustekinumab alanların %67'sinde, 90 mg. ustekinumab alanların %66'sında ve plasebo alanların %3'ünde PAŞİ 75 değerine erişilmiştir. 28 hafta sonrasında 45 mg. ile hastaların %71'i, 90 mg. ile hastaların %79'u PAŞİ 75 yanıtına ulaşmışlar, plasebo grubundaki 255 hasta da 12. haftadan itibaren ustekinumab ile tedavi edilmiş, bu grupta 16 haftalık tedavi sonrasında hastaların %65,9'unda PAŞİ 75 yanıtına erişilmiştir²⁰⁷. Ustekinumab ile yapılan diğer bir Faz III, çok merkezli, çift kör, plasebo kontrollü çalışma olan PHOENIX-2 çalışmasında 1230 hasta 45 mg (n=409) veya 90 mg. (n=411) ustekinumab ile ya da plasebo (n=410) ile tedavi edilmiş; 12 hafta sonrası 45 mg'lık dozda hastaların %66,7'sinde; 90 mg'lık dozda ise %75,7'sinde, plasebo grubunda ise %3,7'sinde PAŞİ 75 yanıtına erişilmiştir. 28 hafta sonra bu değerler 45 mg. için %70 ve 90 mg. için %79 olarak saptanmıştır²⁰⁸.

903 psoriasisli hastanın ele alındığı. ACCEPT çalışmasında ustekinumabın etkinliği etanersept ile karşılaştırılmış; hastalara 45 mg. veya 90 mg. ustekinumab, 0 ve 4. haftalarda, etanersept ise haftada iki kez 50 mg. subkutan olarak verilmiş, 12. haftada PAŞİ 75 erişimi, 45 mg. ustekinumab için %67,5, 90 mg. ustekinumab için %73,8 ve etanersept için %56,8 olarak bulunmuştur. Yan etkiler ise tüm gruplar için benzerdir²⁰⁹.

PHOENIX-1 ve -2'de ustekinumabın klinik etkileri değerlendirilirken 100 kg üzeri vücut ağırlığında kullanılan 90 mg dozun önemli ölçüde daha iyi etkinliği görülmüş; vücut ağırlığı 100 kg'ın altında olan hastalarda ise her iki dozun aynı düzeyde etkili olduğu değerlendirilmiştir⁴². PHOENIX-1 çalışmasının uzun dönem etkinliklerinin değerlendirildiği başka bir çalışmada; 76. haftada 45 mg. için %61,2, 90 mg. için %72,4; 3 yıl sonunda ise 45 mg için %62,7, 90 mg. için %72,2 PAŞİ 75 erişimine ulaşılmıştır²¹⁰.

İzlem

Ustekinumab ile tedavide tedavi öncesi ve tedavi sırasında yapılması gereken laboratuvar tetkikleri, TNF antagonisti ajanlarla benzerdir. Bakınız; biyolojik ajanlar genel bilgiler.

İlaç Reaksiyonları/Güvenlik

Henüz hakkında yeterli veri olmamakla birlikte ustekinumabın yan etkileri, anti-TNF ajanlarla benzerdir. Sık rastlanan yan etkiler; üst solunum yolu enfeksiyonları, nazofarenjit, artralji, öksürük, baş ağrısıdır¹⁵⁰. Nadiren enjeksiyon yeri reaksiyonları (%1-5) ve nötralizan antikor gelişimi (%5) gözlenir. Malinite ve nonmelanoma deri kanserleri gelişimi olgu bildirileri ile sınırlıdır. Kalp yetmezliğini kötüleştirdiğine dair kanıtlar bulunmaktadır. Halihazırda şimdiye kadar tüberküloz, demyelinizasyon veya lenfoma olgusu bildirilmemiş, ancak bir olguda potansiyel fırsatçı enfeksiyon olarak dissemine, kutanöz herpes zoster gözlenmiştir^{150,211}.

Enfeksiyon

Ustekinumab, enfeksiyon ve latent enfeksiyon reaktivasyon riskini artırır. Hastalar, şiddetli ve atipik enfeksiyonlar açısından yakından izlenmeli ve şüpheli durumlarda tedavi kesilmelidir²⁰⁵.

Kontrendikasyonlar, Önemli Kısıtlamalar

Ustekinumab için kontrendikasyonlar ve kısıtlamalar, anti-TNF ajanlarla aynıdır.

Bakınız: biyolojik ajan kontrendikasyonları...

Ayrıca güvenlik gereği, ustekinumab enjeksiyonları, yeterli donanıma sahip sağlık teşkillerinde yapılmalıdır¹⁵⁰. Ustekinumab için bir antidot bilinmemektedir⁴².

İlaç Etkileşimi

Ustekinumabın metabolik yolağı kesin olarak bilinmemektedir. Yavaş emilir, yarı ömrü yaklaşık 3 hafta (15-32 gün) kadardır. Ustekinumab kararlı durum serum konsantrasyonlarına 28. haftaya kadar erişilmiştir. Her 12 haftada bir subkutan olarak uygulandığında, bu zaman içinde serum ustekinumab düzeylerinde birikim gözlenmemiştir²⁰⁵.

Ustekinumabın farmakokinetiğine ilişkin, diğer ilaçlarla ya da hepatik-renal yetmezlikle ilişkili bir veri mevcut değildir. Ustekinumabın sitokrom P450 sistemi üzerinden etkileşimi yoktur⁴².

Kombinasyon Tedavisi

Kombinasyon tedavisi için kontrollü çalışma yoktur. Topikal ajanlarla kombine edilebilir⁴². Biyolojik ajanlar da dahil olmak üzere, diğer immüno-supresif ajanlar veya fototerapi ile birlikte uygulandığı durumdaki etkinliği ve güvenliliği değerlendirilmemiştir, dolayısıyla bu kombinasyonlarda dikkatli olunmalıdır²⁰⁵.

Pediyatrik Kullanımı

Ustekinumabın pediyatrik kullanımı ile ilgili herhangi bir veri mevcut değildir.

KANITLAR IŞIĞINDA TEDAVİ ÖNERİLERİ

Ustekinumab

- ✓ Siklosporin, metotreksat veya PUVA dahil diğer sistemik tedavilere cevap vermeyen, kontrendike olan veya bu tedavileri tolere edemeyen erişkin hastalarda, orta-şiddetli psoriasis tedavisinde kullanılır
- ✓ Tedavi 0. ve 4. haftada indüksiyon tedavisi sonrası her 12 haftada bir subkutan enjeksiyon şeklindedir. Doz; vücut ağırlığı 100 kg.dan az olan hastalar için 45 mg, 100 kg. üzeri hastalar için 90 mg'dır.
- ✓ Etkinliği 12. haftada değerlendirilir ve etkin ise tedaviye devam edilir

13. PSORIASİSTE KOMBİNASYON TEDAVİLERİ

Erol Koç

Topikal Tedaviler: Topikal kortikosteroidler ve vitamin D analogları; basit ve güvenilir olarak diğer topikal tedavilerle, sistemik tedavilerle ve biyolojik ajanlarla kombine edilebilir.

Metotreksat: Metotreksatın etkisi, UVB veya PUVA ile artırılabilir. Ancak uzun dönem sonuçlarında fototoksitesite artışı kaçınılmazdır. PUVA ile fototoksitesite gözlenmiş, ancak UVB ile gözlenmemiştir².

Tedaviye dirençli psoriasisde oral metotreksata kısa süreli siklosporin eklenebilir. Hepatotoksitesite ve nefrotoksitesite gibi yan etkiler daha düşük dozlarla daha kolay kontrol edilebilir⁸.

Bir biyolojik ajan yetersiz kaldığında tedaviye klasik sistemik bir ajan eklenmesi gerekiyorsa ilk sırada düşünülmesi gereken ajan, metotreksattır. Çünkü biyolojik tedavi kombinasyonuna en uygun ajan, aynı zamanda immünojenisiteyi azalttığı için metotreksattır⁸.

Metotreksatın kombinasyon önerileri Tablo 24'de gösterilmiştir.

Siklosporin: Siklosporin, topikal kortikosteroidler, antralin ve Vitamin D analogları ile kombine edilebilir⁸. Siklosporin güçlü immüno-supresif etkisinden dolayı kombinasyondan çok rotasyonel ve ardışık tedavinin temizleme aşamasında tercih edilir. Fototerapi ile kombinasyon kontrendikedir. Asitretin

Tablo 24. Metotreksatın kombinasyon tedavisi

	Öneri	Yorum
Siklosporin	+/?	İmmünyüpresyonda artış
Retinoidler	-	Hepatotoksisite artışı
Biyolojikler	+, +/-	Uygun, ancak sınırlı kanıt
Fototerapi	+	PUVA, UVB, ancak fototoksisite artışı

Tablo 25. Siklosporinin kombinasyon tedavisi

	Öneri	Yorum
Fototerapi	-	Fotokarsinojenite artışı
Metotreksat	+/?	İmmünyüpresyonda artış
Retinoid	-	Kanıt yok
Biyolojikler	?	Ajanına bağlı (yine de pek önerilmez)

Tablo 26. Retinoidlerin kombinasyon tedavisi

	Öneri	Yorum
Fototerapi	++	Etkinlik artışı
Metotreksat	-	Hepatotoksisite artışı
Siklosporin	-	Artış gösterilmemiş
Etanersept	+	Bilimsel kanıt (+)
Diğer biyolojikler	+/-	Anektodal raporlar, olgu serileri

Tablo 27. Fototerapinin kombinasyon tedavisi

	Öneri	Yorum
Metotreksat	+	Etkinlik artışı/ancak fototoksisite artışı
Siklosporin	-	Kontrendike, fotokarsinojenite artışı
Retinoidler	++	Etkinlik artışı/kümülatif UV dozu azalır
Biyolojikler	+/-	Sınırlı kanıt/anektodal raporlar

Tablo 28. Anti-TNF ajanlarla kombinasyon tedavisi

	Öneri	Yorum
Metotreksat	+/-	Uygun/araştırma devam
Siklosporin	-	İmmünyüpresyonda artış
Retinoidler	+/-	Etanersept için +, diğerleri için sınırlı kanıt
Diğer biyolojikler	-	İmmünyüpresyonda artış
Fototerapi	+/-	db-UVB ile etanersept veya adalimumab için sınırlı kanıt, genel olarak kanser riskinde artış

Tablo 29. Ustekinumab ile kombinasyon tedavisi

	Öneri	Yorum
Metotreksat	+/-	Psoriasis ve psoriatik artrit için birlikte kullanımı araştırılmakta, hekim inisiyatifile kullanılmaktadır
Siklosporin	-	İmmünyüpresyon riskinde artış
Retinoidler	-	Önerilmez
Fototerapi	-	Kanser riskinde artış
Diğer biyolojik ajanlar	-	Önerilmez/kanıt yok, immünyüpresyon riskinde artış

ile kombinasyon ardışık tedavinin geçiş fazında kullanılabilir. Metotreksatla kombinasyon ise immünyüpresif etkinin artmasına yol açar. Biyolojik ajanlarla kombinasyonu da pek önerilmemektedir. Siklosporinin kombinasyon önerileri Tablo 25'de gösterilmiştir.

Retinoidler: Asitretinin fototerapi ile (hem UVB, hem PUVA) ile birlikte kullanımı, sinerjistik etkiye sahiptir²¹². Asitretin, etanersept ile kombine edilebilir².

Retinoidlerin kombinasyon önerileri Tablo 26'da gösterilmiştir.

Fototerapi: Fototerapi ile topikal tedavi kombinasyonu uygun bir kombinasyondur. UVB tedavisi, topikal katran ve antralinle kombine edilebilir. Şiddetli, kalın plaklarda UVB'nin yalnız başına penetrasyon yetersizliğini azaltmış olur²¹³.

Dar band UVB tedavisi, anti-TNF tedavilerden etanersept ve adalimumab ile kombine kullanılmış ve etkili bulunmuştur^{180,214}.

Fototerapinin kombinasyon önerileri Tablo 27'de gösterilmiştir.

Biyolojik Ajanlar

Etanersept ile metotreksatın, etanersept ile asitretinin kombinasyonları, etkinlik artışı yanında ek bir toksite yaratmadan kullanılan uygun kombinasyonlardır^{83,145}.

İnfliksımab ile metotreksatın kombine kullanımı ile ilgili bir çalışma yoktur. Ancak çalışmalarda 7,5 mg/hafta düşük dozlarda eklenen metotreksatın; infliksımabın nötralizan antikor oluşumunu baskılayarak etkinlik kaybını önlediği ve etkinliğin devamını sağladığı şeklinde görüşler bulunmaktadır. Adalimumab ile metotreksat kombinasyonu da yine immünyüjenisiteyi azaltarak etkinliği artırır¹⁵⁰. Ustekinumab ile metotreksat kombinasyonunun anektodal olarak etkinliği artırdığı, özellikle psoriatik artrit etkinliği artırdığı bilinmektedir.

Anti-TNF ajan ile fototerapi kombinasyonu fototoksisitede artış doğuracağından sakıncalıdır¹⁵⁰. Ancak; etanersept ile dar band UVB kombinasyonunun ve adalimumab ile dar band UVB kombinasyonunun etkinliği artırdığına dair çalışmalar mevcuttur^{180,214}.

Bir TNF antagonistine yetersiz cevap varsa diğer bir TNF antagonistine geçilebilir; bu ajana antikor gelişmesini önlemek için metotreksat eklenebilir; ya da ustekinumab tedavisine geçilebilir²¹².

Ustekinumab ile tedavide anti-TNF tedavi ile aynı prosedür uygulanır. Kombine tedavide ustekinumaba topikal tedaviler ya da metotreksat eklenebilir.

Anti-TNF ajanlarla kombinasyon tedavi önerileri Tablo 28'de gösterilmiştir.

Ustekinumabın diğer ajanlarla kombinasyonu Tablo 29'da gösterilmiştir. Psoriasisde tüm tedavilerin kombinasyonlarını içeren kanıta dayalı literatür verilerine dayanan tablo; Tablo 30'da özetlenmiştir²¹⁵.

Rotasyonel Tedavi: Sistemik tedaviler ve fototerapi, kümülatif toksiteyi azaltması ve tedavi süresini kısaltması bakımından rotasyonel olarak önerilmektedir. Siklosporin ile metotreksatın rotasyonel tedavisi, yan etkileri azaltması bakımından önerilmektedir. Düşük dozlarda hem hepatotoksisitenin hem de nefrotoksisitenin önüne geçilmiş olur. Ancak fototerapi sonrasında siklosporin, fotokarsinojeniteyi artırabileceğinden pek önerilmez.

Psoriasis tedavisinde standart tedavilerden biyolojiklere, bir biyolojikten başka bir biyolojiye ya da biyolojik tedaviden standart tedaviye geçiş her zaman mümkündür. Biyolojik tedaviler arası geçişte uygulanan ajanın bir sonraki dozunun uygulama zamanında yeni biyolojik ajana geçilebilir.

Tablo 30. Psoriasisde tedavi kombinasyonları*

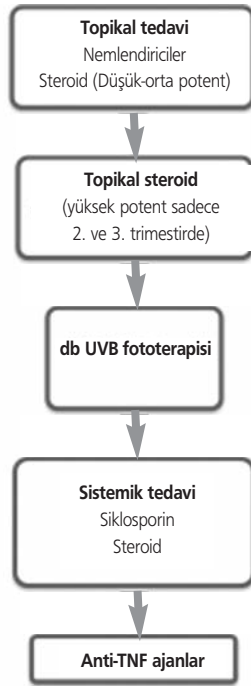
	Siklosporin	Metotreksat	Retinoid	Adalimumab	Etanersept	İnfliksımab	UVB	PUVA
Siklosporin		+	+	-	-	-	-	-
Metotreksat	+		+	+	+	+	+	+
Retinoid	+	+		(+)	+	(+)	+	+
Adalimumab	-	+	(+)		?	?	+	-
Etanersept	-	+	+	?		?	+	-
İnfliksımab	-	+	(+)	?	?		?	-
UVB	-	+	+	+	+	?		+
PUVA	-	+	+	-	-	-	+	

*+: faydalı, ?: kanıt yok, (+)/(-): olgu raporları ile faydalı / ya da değil, -: önerilmez
*Domn S, Mrowietz U., Dtsch Dermatol Ges. 2011'den adapte edilmiştir.

14. ÖZEL DURUMLARDA TEDAVİ ALGORİTMALARI

Emel Bülbül Başkan

Doğurgan Çağ/Gebelik Planlayan Hastalar/Gebelik/Laktasyon



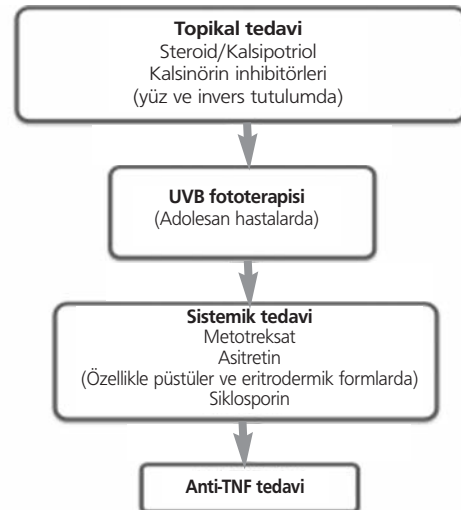
Doğurgan çağda korunmayan veya gebe kalmak isteyenlerde, gebelik ve laktasyon dönemine benzer şekilde tedavi yaklaşımı önerilir. Gebelik sırasında %10-20 olasılıkla psoriasis tablosunda kötüleşme olabileceği söylenmelidir. Benzer şekilde doğumdan sonraki ilk 6 hafta içinde de %50 oranında psoriasis tablosunda alevlenme görülebilir^{25,216}. Bu dönemlerde sistemik tedavilerin olası yan etkileri konusunda hastaya ayrıntılı bilgi verilmelidir. Doğurgan çağda ve korunmayan kadın hastanın gebelik testiyle gebe olmadığı teyit edilmeli ve etkin bir doğum kontrol yöntemiyle beraber tedavi sürdürülmelidir. Yüksek potent topikal steroidler ve topikal kalsipotriol kullanımı ilk trimesterde önerilmezken üçüncü trimesterden

itibaren kullanılabilir. Teratojenik etkisi iyi bilinen retinoidlerin gerek topikal gerekse sistemik kullanımı gebeliğin hiçbir döneminde ve laktasyonda önerilmez. Mutajenik, teratojenik ve abortojenik olan metotreksat hem gebelik hem de laktasyon döneminde kesinlikle kullanılmamalıdır. PUVA mutajenik potansiyeli nedeniyle kullanılmamalıdır. Gerektiği durumlarda topikal PUVA üçüncü trimesterde uygulanabilir²¹⁷. Bu dönemlerde topikal tedaviden sonra en uygun tedavi UVB fototerapisidir.

Sistemik steroidler yalnızca püstüler/eritrodermik psoriasisde kullanılmakta olup, ilk trimesterde kullanıldığında yanık damak/dudak tablosu, diğer dönemlerde de düşük doğum ağırlığı ve büyüme gelişme geriliği yapabileceği unutulmamalıdır²¹⁸. Ayrıca tedavi kesilirken rebound tablosu da gelişebilmektedir²⁵. Laktasyon döneminde yarı ömrü nedeniyle alımından 4 saat sonrasına kadar emzirmeden kaçınılması gerekir. Siklosporin, FDA'ya göre gebelik C kategorisindedir ancak dirençli olgularda kullanılabilir diğer bir tedavi seçeneğidir. Teratojen değildir, transplant olgularında düşük doğum ağırlığı ve prematürite ile ilişkili bulunmuştur²¹⁹. Laktasyon döneminde süte geçiş oranı değişiklik gösterdiğinden kullanımı önerilmez²⁵.

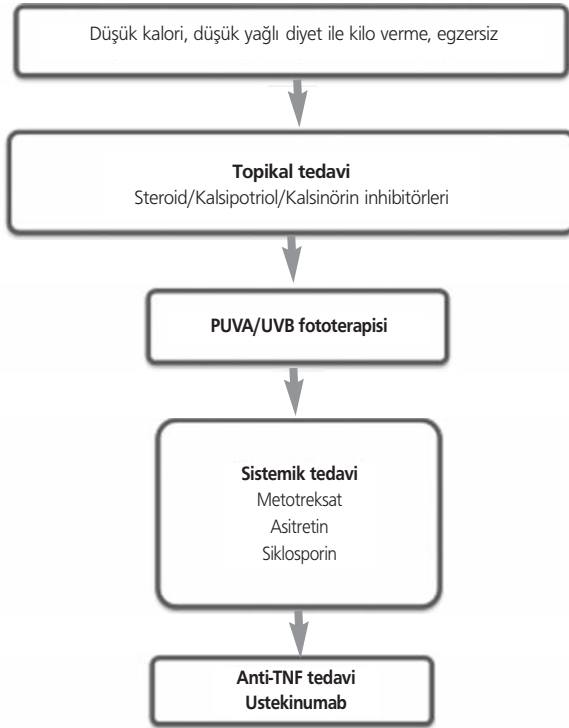
Gebelik ve laktasyonda anti-TNF kullanımına dair literatürde farklı öneriler bulunmaktadır (bakınız biyolojik ajanlar, gebelik).

Pedriatrik Psoriasis



Çocuk psoriasis olgularında tedavi yaklaşımlarına yönelik literatür verileri yetişkinlere nazaran daha azdır ve güvenlik verileri sıklıkla kısa dönem kullanımına aittir²²⁰. Özellikle yüz ve invers bölge tutulumunda topikal takrolimus kullanımı etkilidir^{221,222}. Dar band UVB fototerapisi adolesan hastalarda güvenli bir seçenek olmakla beraber uzun dönemde karsinogenez riski gözardı edilmemelidir ve açık tenli sarışın çocuklarda kullanımında dikkatli olunmalıdır^{223,224}. Uzun süreli asitretin tedavisinin iskelet sistemi gelişimini olumsuz etkileyebileceği unutulmamalıdır²²⁵.

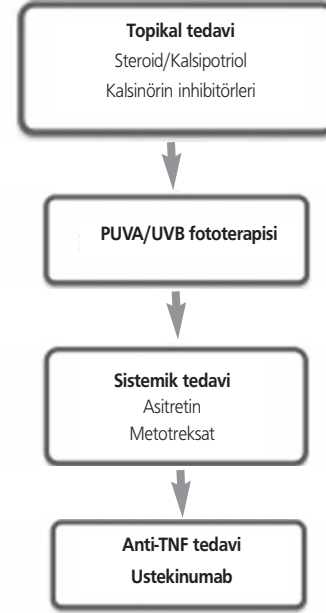
Obezite



Psoriasis ile obezite arasında multifaktöriyel bir ilişki vardır ve vücut kitle indeksi 30'un üzerinde olan obez hastalarda tedaviye yanıt daha düşüktür²²⁶. Obez hastalarda ilaca bağlı yan etkiler daha sık görülmektedir. Vücut ağırlığına göre ayarlanabilen tedavilerde etkinlik azalması beklenmemektedir. Obez hastalarda sadece düşük kalorili diyetin dört hafta uygulanması ile psoriasis semptomlarında azalma gözlenmiştir²²⁷. Dolayısıyla tedaviye başlamadan önce sağlıklı beslenme ve ekzersiz hatta diyet uygulamaları da önerilmelidir. Lipid yüksekliği nedeniyle asitretin tedavisi, hepatotoksite riskinde artış nedeniyle metotreksat tedavisi ve nefrotoksite riskinde artış nedeniyle siklosporin tedavisinin kullanımı sınırlıdır. Metotreksat tedavisi alan obez psoriasis hastalarında hepatosteatoz riski artmakta; özellikle diyabeti olan hastalarda karaciğer sirozu gelişme riski yükselmektedir^{228,229}. Siklosporin tedavisi sırasında doz hesaplaması ideal vücut ağırlığına göre yapılmalıdır²³⁰. Anti-TNF tedavi sırasında ortalama 1.5-2.5 kg.

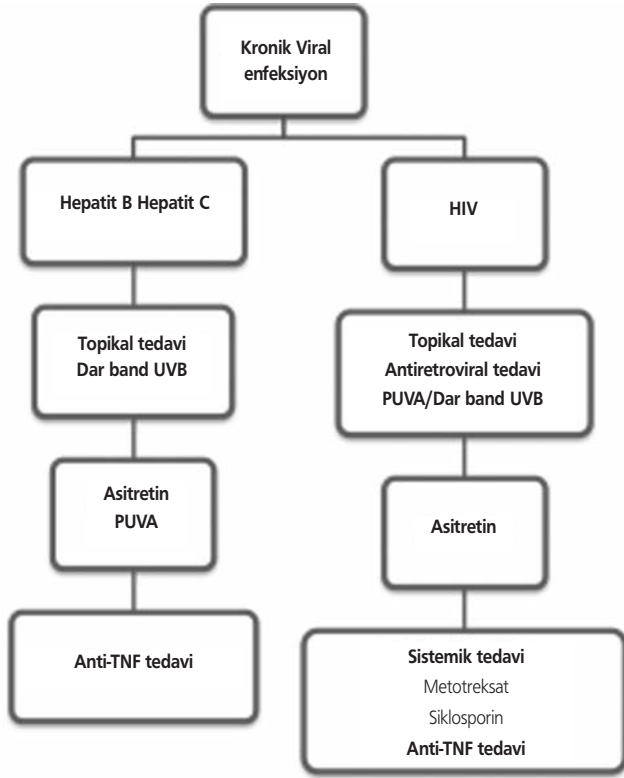
arasında kilo artışı olabilmektedir²³¹. Obez hastalarda kiloya göre dozu ayarlanan infliksimab tedavisi ile etkinlikte değişiklik olmadığı gösterilmiştir, sabit doz uygulaması yapılan adalimumab ile de etkinlikte anlamlı bir azalma gözlenmemektedir^{198,232}. Ustekinumab tedavisinde kiloya göre iki farklı doz uygulaması ile etkinlikte değişim belirgin değildir²⁰⁸. Obez hastalarda etanersept tedavisi ile etkinlikte azalma gözlemlendiğine dair çalışmalar bulunmaktadır^{233,234}.

Yaşlılık



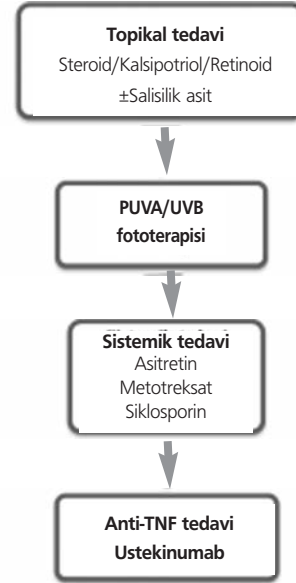
Yaşlı hastalarda (65 yaş üstü) psoriasis tedavisi potansiyel problem taşıır. Bu grup hastayı tedavi edebilmek için yaşa bağlı değişikliklerin iyi bilinmesi gerekir. Yaşlılarda çoklu ilaç kullanımı nedeniyle ilaçların yan etki ve etkileşimlerinin görülme olasılığı yüksek olabilmektedir²³⁵. Bundan dolayı yaşlılarda doz ayarlaması bireysel olarak yapılmalı, düşük dozdan başlayarak ve yan etkiler izlenerek doz artımı yapılmalıdır²³⁶⁻²³⁸.

Sistemik yan etkilerden kaçınmak için yaşlılarda daha sıklıkla topikal tedaviler tercih edilmekle beraber uygulama zorluğu ve kutanöz yan etkiler hasta uyumunu güçleştirebilir²³⁹. Renal fonksiyonlarda azalma nedeniyle metotreksat tedavisi uygulanırken dozu yetişkinlerden düşük tutulmalı ve myelosupresyon riskinde artış olabileceği bilinmelidir. Ancak metotreksatın kardiyovasküler komorbiditeler üzerinde olumlu etkisi vardır^{235,236}. Asitretin, hipertrigliseridemi ve deri kuruluğuna neden olsa da alternatif bir tedavi seçeneği olabilir. Yaşlılarda siklosporin; hipertansiyon, renal disfonksiyon ve ilaç etkileşimleri nedeniyle gerektiğinde dikkatli kullanılmalıdır. Tedaviye başlamadan önce glomerüler filtrasyon oranına bakılması ve düşük olması halinde tedaviye başlanmaması önerilmektedir²⁴⁰. Siklosporin ve biyolojik tedavi kullanılan yaşlı hastalarda enfeksiyon ve malinite riskinde artış olabileceği unutulmamalıdır²³⁵.

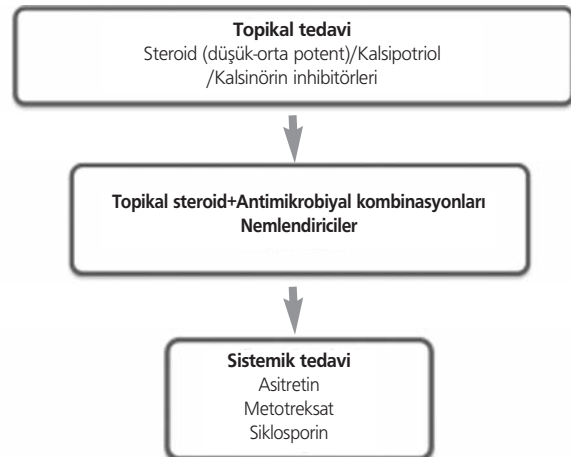
Viral Enfeksiyonlarda

Psoriasis tedavisinde kullanılan birçok ajan, immunbaskılayıcı özelliğinden dolayı enfeksiyonu alevlendirme ve fırsatçı enfeksiyonlara yol açma riski taşımaktadır. HIV enfeksiyonu varlığında ortaya çıkan psoriasis tablosu geleneksel tedavilere dirençlidir²⁴¹. Bu durumda topikal tedaviler dışında en çok tercih edilebilecek tedavi dar band UVB fototerapisidir. PUVA tedavisi hepatit C enfeksiyonu varlığında bir yıla kadar minimal hepatotoksisite riski ile kullanılabilir²⁴².

Antiretroviral tedavi alan HIV hastalarında psoriasis kliniğinde düzelme görüldüğünden CD4 düzeyi 350/mm³ altında olmayan hastalarda dahi kullanımı önerilmektedir²⁴³⁻²⁴⁵. Asitretin immunbaskılayıcı özelliği olmamasından dolayı öncelikle tercih edilir ve uzun dönem tedavi ile kronik hepatit olgularında anlamlı bir hepatotoksisite gözlenmemiştir¹³². Asitretine dirençli seçili HIV olgularında siklosporin, metotreksat veya anti-TNF ajanlar kullanılabilir²⁴¹. Kronik hepatit enfeksiyonu olan hastalarda hepatotoksisite nedeniyle metotreksat kesin, immunbaskılama özelliği nedeniyle siklosporin görece kontrendikedir²⁴⁶. Hepatit B taşıyıcılarında profilaktik lamivudin tedavisi virus reaktivasyonunu baskılayabilmektedir. Bundan dolayı immunbaskılayıcı veya anti-TNF tedavi başlamadan 2-4 hafta önce lamivudin tedavisi başlanmalı ve tedavi bitiminden 3-6 ay sonrasına kadar devam ettirilmelidir²⁴⁷. Hepatit C enfeksiyonunda anti-TNF tedavi; ribavirin ve interferon tedavisi ile birlikte etkili bulunmuştur¹⁷³.

Saçlı Deri Psoriasis

Topikal preparatlar saç kalitesinde değişikliğe yol açarak hasta uyumunu bozmakta ve ayrıca saçlar ilaç emilimini azaltmaktadır²⁴⁸. Topikal steroidler tedavinin belkemiği olsa da literatürde 4 haftadan fazla kullanımının güvenliğine dair bilgi yoktur²⁴⁹. Hafif olgularda orta-potent, şiddetli olgularda yüksek potent steroidler yaklaşık 2-4 hafta boyunca kullanılır. Kepeğin yoğun olduğu durumlarda 2-4 günlük salisilik asit uygulaması veya salisilik asit ile kombine steroidlerin kullanılması keratolitik etkiyle penetrasyonun artmasını sağlar²⁵⁰. Hafif olgularda D vitamini analogları ile tedaviye başlanabilir ancak kalsipotriol/kalsipotrien yaklaşık 8 haftada etkisini gösterirken, topikal steroidlerin etkisi 2-3 hafta sonra görülür²⁵¹. Başlangıçta kısa temas tedavileri hastalık şiddetlendikçe okluzif tedavilere dönüşür²⁵². Şiddetli olgularda özellikle tarak fototerapisi önerilir ancak yanıtızlık durumunda sistemik tedaviler ve biyolojik tedaviler kullanılabilir²⁵³. Saçlı deri psoriasisinde idame tedavisi olarak topikal steroidlerin klinik belirtiler görüldükçe uygulandığı aralıklı tedavi şekli önerilebilir ancak sık nöksleri olan olgularda haftada iki gün düzenli olarak kısa temas tedavisi daha uygun olacaktır²⁵².

İnvers Psoriasis

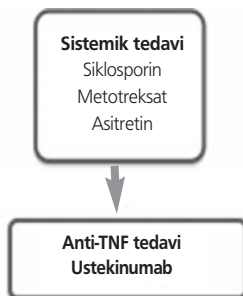
İnvers psoriasis lezyonları diğer bölgelere göre daha eritemli ancak daha az kepekli ve endüredir. İnvers psoriasis tedavisinde dikkat edilmesi gereken özellikler kıvrım yerlerinde ıslak ve kapalı ortamın ilaçların emilimini ve aynı zamanda iritasyon ve atrofi gibi yan etkilerini arttırabilmesidir^{8,248}. Dolayısıyla tedavide topikal retinoid, katran ve antralin düşünülmemelidir²⁴⁸. Topikal steroid seçiminde düşük-orta potent steroidler seçilmeli ve tedavi süresi 2-4 hafta olmalıdır³³. Topikal kalsipotriolün iritan etkisinden kaçınmak amacıyla steroidlerle kombinasyonları kullanılabilir. Bu bölgelerde bakteriyel patojenler bulunduğundan antimikrobiyaller de tedaviye eklenebilir²⁵⁴. İdame tedavi olarak haftada bir-iki kez steroid kullanımının devam ettirilmesi veya topikal kalsipotriol/ kalsinörin inhibitörlerine geçilmesi uygundur³³. Hastalar hijyenin önemi konusunda eğitilmelidir.

Palmoplantar Psoriasis



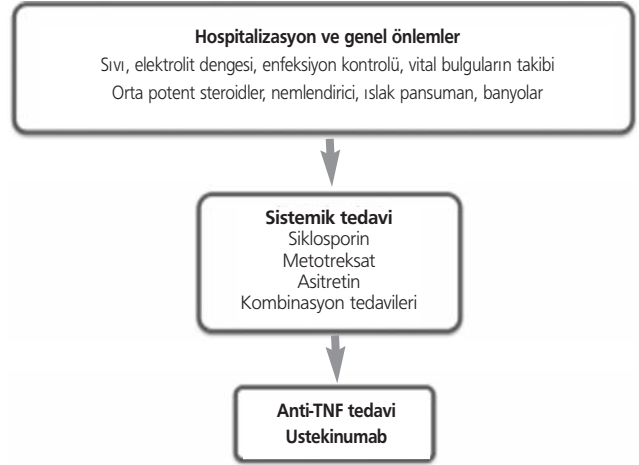
Palmoplantar psoriasisın sigara içiminin kesilmesi ile gerilediği bildirilmiştir²⁵⁵. Palmoplantar psoriasis tedavisinde en etkili yöntemler; okluzyon altında topikal steroid uygulaması, tek başına veya lokal PUVA ile kombine asitretin veya tek başına PUVA tedavisidir. Düşük doz siklosporin tedavisi de etkili bulunmuştur²⁵⁶⁻²⁵⁸. Asitretin ile PUVA kombinasyonu dışında metotreksatın topikal tedaviler ve lokal dar band UVB ile kombinasyonu da etkilidir²⁵⁹.

Tırnak Psoriasis



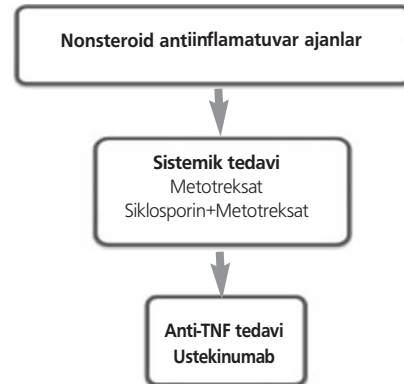
En fazla iki tırnak tutulumunda okluzyon altında topikal tedaviler kullanılabilir. Etkinliği arttırmak için tedaviye salisilik asit ve benzeri keratolitikler eklenebilir. İntralezyonel steroid enjeksiyonları ağrılı olması ve atrofi riski taşıması nedeniyle önerilmez. İki'den fazla tırnak tutulumunda veya topikal tedavinin yetersiz olduğu durumlarda sistemik tedavilerden siklosporin, metotreksat ve düşük dozda asitretin kullanılabilir^{191,260,261}. Biyolojik tedaviler arasında en fazla etkinlik verisi infliksimaba aittir ve onu adalimumab, etanersept ve ustekinumab izlemektedir^{191,260,262}.

Eritrodermik Psoriasis



Eritrodermik psoriasis tedavisinde hastanın genel durumu ve komorbiditelerin varlığına göre seçim yapılmalıdır. Hızla kötüleşen eritrodermik psoriasis tablosunda özellikle yaşlı hastaların hospitalize edilerek metabolik yüklenme, elektrolit dengesizliğinin düzeltilmesi, stafilokok veya streptokoklar süperenfeksiyonları ile ortaya çıkabilecek sepsis tablosuna dikkat edilmesi önemlidir²⁶³. Daha önce hiç sistemik tedavi kullanmamış hastalarda kontrendikasyon yoksa siklosporin hızlı etkisinden dolayı birinci seçenektir. Kontrendike durumlarda metotreksat veya asitretin kullanılabilir. Sistemik konvansiyonel ajanlarla yapılan monoterapiler yetersiz kaldığında kombine tedaviler uygulanabilir^{93,263}. Biyolojik ajanlar arasında hızlı etkileri nedeniyle infliksimab ve adalimumab tercih edilir^{93,263-265}. Köbnerizasyon etkisi ve fotosensitivitede artış riski nedeniyle eritrodermik hastada fototerapi kontrendikedir. Sistemik steroid tedavisi rebound riski nedeniyle dikkatli kullanılmalıdır²⁶³. Anti-TNF ajanlara dirençli olgularda ustekinumab etkili bulunmuştur²⁶⁶.

Psoriatik Artrit



Hafif olgularda nonsteroid antiinflamatuar ajanlar kullanılmakla beraber bu tedaviye 2-3 ay içinde yanıt alınmazsa metotreksat tedavisine (15-25 mg/hafta) geçiş yapılmalıdır²⁶⁷. Metotreksat tedavisine 12-16 haftada yanıt alınmazsa siklosporin ile kombine edilebilir yine yanıt alınmazsa anti-TNF tedaviye geçilebilir^{268,269}. Biyolojik ajanlar, metotreksat ile kombine edilebilir⁵. Ancak yanıtız olgularda ustekinumab kullanımı yarar sağlayabilir^{209,270}. Ancak ustekinumab psoriatik artrit tedavisi için henüz onaylı değildir.

Kaynaklar

1. Alper S, Atakan N, Güner MA, Onsun N, Özarmağan G. Updated Turkish Guidelines for the Management of Psoriasis with Biologic Agents (Güncellenmiş Türkiye Psoriasis Biyolojik Ajan Kullanım Kılavuzu). *TURKDERM* 2010;44:105-12.
2. Pathirana D, Ormerod AJ, Saiaj P et al. European S3-guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009 ;23 (Suppl 2):1-70.
3. Nast A, Rosumeck S, Sammain A et al. S3-guidelines for the treatment of psoriasis vulgaris-methods report. *J Dtsch Dermatol Ges* 2011;9 (Suppl 2):64-84.
4. Paul C, Gourraud PA, Bronsard V, et al. Evidence-based recommendations to assess psoriasis severity: systematic literature review and expert opinion of a panel of dermatologists. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010;24(Suppl 2):2-9.
5. Langley RG, Ellis CN. Evaluating psoriasis with Psoriasis Area and Severity Index, Psoriasis Global Assessment, and Lattice System Physician's Global Assessment. *J Am Acad Dermatol* 2004;51:563-9.
6. Öztürkcan S, Ermertcan AT, Eser E, Sahin MT. Cross validation of the Turkish version of dermatology life quality index . *Int J Dermatol* 2006;45:1300-7.
7. Mrowietz U, Kragballe K, Reich K et al. Definition of treatment goals for moderate to severe psoriasis: a European consensus. *Arch Dermatol Res* 2011;303:1-10.
8. American Academy of Dermatology Work Group, Menter A, Korman NJ. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: section 6. Guidelines of care for the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis: case-based presentations and evidence-based conclusions. *J Am Acad Dermatol* 2011;65:137-74.
9. Warren RB, Kleyn CE, Gulliver WP. Cumulative life course impairment in psoriasis: patient perception of disease-related impairment throughout the life course. *Br J Dermatol* 2011;164(Suppl 1):1-14.
10. Boehncke WH, Boehncke S, Tobin AM, Kirby B. The 'psoriatic march': a concept of how severe psoriasis may drive cardiovascular comorbidity. *Exp Dermatol* 2011;20:303-7.
11. Mrowietz U, Kragballe K, Nast A, Reich K. Strategies for improving the quality of care in psoriasis with the use of treatment goals - a report on an implementation meeting. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011;25(Suppl)3:1-13.
12. Reich K, Mrowietz U. Treatment goals in psoriasis. *J Dtsch Dermatol Ges* 2007;5:566-74.
13. Menter A, Korman NJ, Elmets CA, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. Section 3. Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with topical therapies. *J Am Acad Dermatol* 2009;60:643-59.
14. Pariser DM, Bagel J, Gelfand JM, et al. National Psoriasis Foundation clinical consensus on disease severity. *Arch Dermatol* 2007;143:239-42.
15. Brown KK, Rehmus WE, Kimball AB. Determining the relative importance of patient motivations for nonadherence to topical corticosteroid therapy in psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2006;55:607-13.
16. Savary J, Ortonne JP, Aractingi S. The right dose in the right place: an overview of current prescription, instruction and application modalities for topical psoriasis treatments. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2005;19 (Suppl 3):14-7.
17. van de Kerkhof PCM, Schalkwijk J. Psoriasis. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP, editors. *Dermatology*. 2nd ed. Philadelphia, Pa: Mosby Elsevier; 2008:chap 9.
18. Cornell RC, Stoughton RB. Correlation of the vasoconstriction assay and clinical activity in psoriasis. *Arch Dermatol* 1985;121:63-7.
19. Nesbitt LT. Glucocorticosteroids. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP, editors. *Dermatology*. 2nd ed. Spain: Mosby Elsevier; 2008. p. Chapter 125.
20. Lebwohl M, Sherer D, Washenik K, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of clobetasol propionate 0.05% foam in the treatment of nonscalp psoriasis. *Int J Dermatol*. 2002;41:269-74.
21. Gottlieb AB, Ford RO, Spellman MC. The efficacy and tolerability of clobetasol propionate foam 0.05% in the treatment of mild to moderate plaque-type psoriasis of nonscalp regions. *J Cutan Med Surg* 2003;7:185-92.
22. Krueger GG, O'Reilly MA, Weidner M, Dromgoole SH, Killely FP. Comparative efficacy of once-daily flurandrenolide tape versus twice-daily diflorasone diacetate ointment in the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1998;38:186-90.
23. Feldman SR. Tachyphylaxis to topical corticosteroids: the more you use them, the less they work? *Clin Dermatol* 2006;24:229-30.
24. Chi CC, Kirtschig G, Aberer W, et al. Evidence-based (S3) guideline on topical corticosteroids in pregnancy. *Br J Dermatol* 2011;165:943-52.
25. Bae YS, Van Voorhees AS, Hsu S, et al. Review of treatment options for psoriasis in pregnant or lactating women: From the Medical Board of the National Psoriasis Foundation. *J Am Acad Dermatol* 2012;67:459-77.
26. Murphy G, Reich K. In touch with psoriasis: topical treatments and current guidelines. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011;25(Suppl 4):3-8.
27. Highton A, Quell J. Calcipotriene ointment 0.005% for psoriasis: a safety and efficacy study. Calcipotriene Study Group. *J Am Acad Dermatol*. 1995;32:67-72.
28. Oranje AP, Marcoux D, Svensson A, et al. Topical calcipotriol in childhood psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1997;36:203-8.
29. Kaufmann R, Bibby AJ, Bissonnette R, et al. A new calcipotriol/betamethasone dipropionate formulation (Daivobet) is an effective once-daily treatment for psoriasis vulgaris. *Dermatology* 2002;205:389-93.
30. Kragballe K, Austad J, Barnes L, et al. A 52-week randomized safety study of a calcipotriol/betamethasone dipropionate two-compound product (Dovobet/Daivobet/ Taclonex) in the treatment of psoriasis vulgaris. *Br J Dermatol* 2006;154:1155-60.
31. Weinstein GD, Koo JY, Krueger GG, et al. Tazarotene cream in the treatment of psoriasis: Two multicenter, double-blind, randomized, vehicle-controlled studies of the safety and efficacy of tazarotene creams 0.05% and 0.1% applied once daily for 12 weeks. *J Am Acad Dermatol* 2003;48:760-7.
32. Veraldi S, Caputo R, Pacifico A, et al. Short contact therapy with tazarotene in psoriasis vulgaris. *Dermatology* 2006;212:235-7.
33. Kalb RE, Bagel J, Korman NJ, et al. Treatment of intertriginous psoriasis: from the Medical Board of the National Psoriasis Foundation. *J Am Acad Dermatol* 2009;60:120-4.
34. Lebwohl M, Freeman AK, Chapman MS, et al. Tacrolimus ointment is effective for facial and intertriginous psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2004;51:723-30.
35. Gribetz C, Ling M, Lebwohl M, et al. Pimecrolimus cream 1% in the treatment of intertriginous psoriasis: a double-blind, randomized study. *J Am Acad Dermatol* 2004;51:731-8.
36. Watsky KL, Freije L, Leneveu MC, Wenck HA, Leffell DJ. Water-in-oil emollients as steroid-sparing adjunctive therapy in the treatment of psoriasis. *Cutis* 1992;50:383-6.
37. Lebwohl M. The role of salicylic acid in the treatment of psoriasis. *Int J Dermatol* 1999;38:16-24.
38. McGill A, Frank A, Emmett N, et al. The anti-psoriatic drug anthralin accumulates in keratinocyte mitochondria, dissipates mitochondrial membrane potential, and induces apoptosis through a pathway dependent on respiratory competent mitochondria. *FASEB J* 2005;19:1012-4.
39. Jekler J, Swanbeck G. One-minute dithranol therapy in psoriasis: a placebo-controlled paired comparative study. *Acta Derm Venereol* 1992;72:449-50.
40. Hönigsman H, Tanew A, Morison WL. Photo(chemo)therapy for psoriasis. In: Krutmann J, Hönigsman H, Elmets CA (eds), *Dermatological Phototherapy and Photodiagnostic Methods*, 2nd edition, Springer-Verlag, Berlin, 2009, p.79-101.
41. Horio T. Indications and action mechanisms of phototherapy. *J Dermatol Sci* 2000;23 (Suppl 1):S17-21.
42. Nast A, Boehncke WH, Mrowietz U, et al. S3 - Guidelines on the treatment of psoriasis vulgaris (English version) Update. *J Dtsch Dermatol Ges* 2012;10(Suppl 2):S1-95
43. Ibbotson SH, Bilsland D, Cox NH, et al. An update and guidance on narrowband ultraviolet B phototherapy: a British Photodermatology Group Workshop Report. *Br J Dermatol* 2004;151:283-97.

44. Yones SS, Palmer RA, Garibaldinos TT, Hawk JL. Randomized double-blind trial of the treatment of chronic plaque psoriasis: efficacy of psoralen-UV-A therapy vs narrowband UV-B therapy. *Arch Dermatol* 2006;142:836-42.
45. Khurshid K, Haroon TS, Hussain I, et al. Psoralen-ultraviolet A therapy vs. psoralen-ultraviolet B therapy in the treatment of plaque-type psoriasis: our experience with Fitzpatrick skin type IV. *Int J Dermatol* 2000;39:865-7.
46. Seckin D, Usta I, Yazici Z, Senol A. Topical 8-methoxypsoralen increases the efficacy of narrowband ultraviolet B in psoriasis. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2009;25:237-41.
47. Boztepe G, Karaduman A, Sahin S, Hayran M, Kölemen F. The effect of maintenance narrow-band ultraviolet B therapy on the duration of remission for psoriasis: a prospective randomized clinical trial. *Int J Dermatol* 2006;45:245-50.
48. Taylor DK, Anstey AV, Coleman AJ, et al. Guidelines for dosimetry and calibration in ultraviolet radiation therapy: a report of a British Photodermatology Group workshop. *Br J Dermatol* 2002;146:755-63.
49. Hofer A, Fink-Puches R, Kerl H, Wolf P. Comparison of phototherapy with near vs. far erythemogenic doses of narrow-band ultraviolet B in patients with psoriasis. *Br J Dermatol* 1998;138:96-100.
50. Haddican MM, Bhutani T, McClelland PB, Koo JY. Why are there significant differences in published narrowband ultraviolet B dosimetry recommendations? The need for national standardization of phototherapy treatment. *J Am Acad Dermatol* 2011;65:411-4.
51. Seckin D, Fototerapi Çalışma Grubu, Yılmaz E. Türkiye'de foto(kemo)terapi uygulamaları anket sonuçları. Results of photo(chemo)therapy applications survey in Turkey. *TURKDERM* 2010;(Suppl 2);44:131-7.
52. Carretero Mangolis C, Lim HW. Correlation between skin types and minimal erythema dose in narrowband UVB (TL-01) phototherapy. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2001;17:244-6.
53. Wainwright NJ, Dawe RS, Ferguson J. Narrowband ultraviolet B (TL-01) phototherapy for psoriasis: which incremental regimen? *Br J Dermatol* 1998;139:410-4.
54. Boztepe G, Akinci H, Sahin S, et al. In search of an optimum dose escalation for narrowband UVB phototherapy: is it time to quit 20% increments? *J Am Acad Dermatol* 2006;55:269-71.
55. Altiner DD, Ilknur T, Fetil E, Günes AT, Ozkan S. Comparison of weekly and daily incremental protocols of narrowband ultraviolet B phototherapy for psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006;20:1076-80.
56. Menter A, Korman NJ, Elmets CA, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. Section 5. Guidelines of care for the treatment of psoriasis with phototherapy and photochemotherapy. *J Am Acad Dermatol* 2010;62:114-35.
57. Lapolla W, Yentzer BA, Bagel J, Halvorson CR, Feldman SR. A review of phototherapy protocols for psoriasis treatments. *J Am Acad Dermatol* 2011;64:936-49.
58. Ozdemir M, Engin B, Baysal I, Mevlitoğlu I. A randomized comparison of acitretin-narrow-band TL-01 phototherapy and acitretin-psoralen plus ultraviolet A for psoriasis. *Acta Derm Venereol* 2008;88:589-93.
59. Matz H. Phototherapy for psoriasis: what to choose and how to use: facts and controversies. *Clin Dermatol* 2010;28:73-80.
60. Weatherhead S, Robson SC, Reynolds NJ. Management of psoriasis in pregnancy. *BMJ* 2007;334:1218-20.
61. Tauscher AE, Fleischer AB Jr, Phelps KC, Feldman SR. Psoriasis and pregnancy. *J Cutan Med Surg* 2002;6:561-70.
62. Pavlovsky M, Baum S, Shpiro D, Pavlovsky L, Pavlovsky F. Narrow band UVB: is it effective and safe for paediatric psoriasis and atopic dermatitis? *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011;25:727-9.
63. Holme SA, Anstey AV. Phototherapy and PUVA photochemotherapy in children. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2004;20:69-75.
64. Koek MB, Sigurdsson V, van Weelden H, et al. Cost effectiveness of home ultraviolet B phototherapy for psoriasis: economic evaluation of a randomised controlled trial (PLUTO study). *BMJ* 2010;340:1490.
65. Koek MB, Buskens E, van Weelden H, et al. Home versus outpatient ultraviolet B phototherapy for mild to severe psoriasis: pragmatic multicentre randomised controlled non-inferiority trial (PLUTO study). *BMJ* 2009;338:1542.
66. Mudigonda T, Dabade TS, Feldman SR. A review of targeted ultraviolet B phototherapy for psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2012;66:664-72.
67. Gerber W, Arheiger B, Ha TA, Hermann J, Ockenfels HM. Ultraviolet B 308-nm excimer laser treatment of psoriasis: a new phototherapeutic approach. *Br J Dermatol* 2003;149:1250-8.
68. Henseler T, Wolff K, Hönigsmann H, Christophers E. Oral 8-methoxypsoralen photochemotherapy of psoriasis. The European PUVA study: a cooperative study among 18 European centres. *Lancet* 1981;1:853-7.
69. Melski JW, Tanenbaum L, Parrish JA, Fitzpatrick TB, Bleich HL. Oral methoxsalen photochemotherapy for the treatment of psoriasis: a cooperative clinical trial. *J Invest Dermatol* 1977;68:328-35.
70. Halpern SM, Anstey AV, Dawe RS, et al. Guidelines for topical PUVA: a report of a workshop of the British photodermatology group. *Br J Dermatol* 2000;142:22-31.
71. Pugashetti R, Koo J. Phototherapy in pediatric patients: choosing the appropriate treatment option. *Semin Cutan Med Surg* 2010;29:115-20.
72. Edmundson WF, Guy WB. Treatment of psoriasis with folic acid antagonists. *AMA Arch Derm* 1958;78:200-3.
73. Weinstein GD, Frost P. Methotrexate for psoriasis. A new therapeutic schedule. *Arch Dermatol* 1971;103:33-8.
74. Roenigk HH Jr, Auerbach R, Maibach H, Weinstein G, Leibold M. Methotrexate in psoriasis: consensus conference. *J Am Acad Dermatol* 1998;38:478-85.
75. Kalb RE, Strober B, Weinstein G, Leibold M. Methotrexate and psoriasis: 2009 National Psoriasis Foundation Consensus Conference. *J Am Acad Dermatol* 2009;60:824-37.
76. Goldsmith P, Roach A. Methods to enhance the safety of methotrexate prescribing. *J Clin Pharm Ther* 2007;32:327-31.
77. Nyfors A, Brodthagen H. Methotrexate for psoriasis in weekly oral doses without any adjunctive therapy. *Dermatologica* 1970;140:345-55.
78. Heydenrae VM, Spuls PI, Opmeer BC, et al. Methotrexate versus cyclosporine in moderate-to-severe chronic plaque psoriasis. *N Engl J Med* 2003;349:658-65.
79. Flytström I, Stenberg B, Svensson A, Bergbrant IM. Methotrexate vs. ciclosporin in psoriasis: effectiveness, quality of life and safety. A randomized controlled trial. *Br J Dermatol* 2008;158:116-21.
80. Saurat JH, Stingl G, Dubertret L, et al. Efficacy and safety results from the randomized controlled comparative study of adalimumab vs. methotrexate vs. placebo in patients with psoriasis (CHAMPION). *Br J Dermatol* 2008;158:558-66.
81. Asawanonda P, Nateetongrungsak Y. Methotrexate plus narrowband UVB phototherapy versus narrowband UVB phototherapy alone in the treatment of plaque-type psoriasis: a randomized, placebo-controlled study. *J Am Acad Dermatol* 2006;54:1013-8.
82. Morison WL, Momtaz K, Parrish JA, Fitzpatrick TB. Combined methotrexate-PUVA therapy in the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1982;6:46-51.
83. Zachariae C, Mork NJ, Reunala T, et al. The combination of etanercept and methotrexate increases the effectiveness of treatment in active psoriasis despite inadequate effect of methotrexate therapy. *Acta Derm Venereol* 2008;88:495-501.
84. Yang CP, Kuo MC, Guh JY, Chen HC. Pancytopenia after low dose methotrexate therapy in a hemodialysis patient: case report and review of literature. *Ren Fail* 2006;28:95-7.
85. Jih DM, Werth VP. Thrombocytopenia after a single test dose of methotrexate. *J Am Acad Dermatol* 1998;39:349-51.
86. Thomas JA, Aithal GP. Monitoring liver function during methotrexate therapy for psoriasis: are routine biopsies really necessary? *Am J Clin Dermatol* 2005;6:357-63.
87. Chalmers RJ, Kirby B, Smith A, et al. Replacement of routine liver biopsy by procollagen III aminopeptide for monitoring patients with psoriasis receiving long-term methotrexate: a multicentre audit and health economic analysis. *Br J Dermatol* 2005;152:444-50.
88. Maurice PD, Maddox AJ, Green CA, et al. Monitoring patients on methotrexate: hepatic fibrosis not seen in patients with normal serum assays of aminoterminal peptide of type III procollagen. *Br J Dermatol* 2005;152:451-8.
89. Al Knawy B, Shiffman M. Percutaneous liver biopsy in clinical practice. *Liver Int* 2007;27:1166-73.
90. Cordoro KM. Systemic and light therapies for the management of childhood psoriasis: part II. *Skin Therapy Lett* 2008;13:1-3.
91. Kaur I, Dogra S, De D, Kanwar AJ. Systemic methotrexate treatment in childhood psoriasis: further experience in 24 children from India. *Pediatr Dermatol* 2008;25:184-8.
92. Lowenthal KE, Horn PJ, Kalb RE. Concurrent use of methotrexate and acitretin revisited. *J Dermatolog Treat* 2008;19:22-6.

93. Aydin F, Canturk T, Senturk N, Turanlı AY. Methotrexate and ciclosporin combination for the treatment of severe psoriasis. *Clin Exp Dermatol* 2006;31:520-4.
94. Clark CM, Kirby B, Morris AD, et al. Combination treatment with methotrexate and cyclosporin for severe recalcitrant psoriasis. *Br J Dermatol* 1999;141:279-82.
95. Paul BS, Momtaz K, Stern RS, Arndt KA, Parrish JA. Combined methotrexate-ultraviolet B therapy in the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1982;7:758-62.
96. Cather JC, Menter A. Combining traditional agents and biologics for the treatment of psoriasis. *Semin Cutan Med Surg* 2005;24:37-45.
97. Stebbins WG, Lebwohl MG. Biologics in combination with nonbiologics: efficacy and safety. *Dermatol Ther* 2004;17:432-40.
98. Jacob SE, Sergay A, Kerdel FA. Etanercept and psoriasis, from clinical trials to real life. *Int J Dermatol* 2005;44:688-91.
99. Yamauchi PS, Lowe NJ. Etanercept therapy allows the tapering of methotrexate and sustained clinical responses in patients with moderate to severe psoriasis. *Int J Dermatol* 2008;47:202-4.
100. 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;41:1552-63.
101. Ellis CN, Fradin MS, Messana JM, et al. Cyclosporine for plaque-type psoriasis. Results of a multidose, double-blind trial. *N Engl J Med* 1991;324:277-84.
102. Christophers E, Mrowietz U, Henneicke HH, Farber L, Welzel D. Cyclosporine in psoriasis: a multicenter dose-finding study in severe plaque psoriasis. The German Multicenter Study. *J Am Acad Dermatol* 1992;26:86-90.
103. Cyclosporin versus etretinate: Italian multicenter comparative trial in severe plaque-form psoriasis. Italian Multicenter Study Group on Cyclosporin in Psoriasis *Dermatology* 1993;187(Suppl 1):8-18.
104. Laburte C, Grossman R, Abi-Rached J, Abeywickrama KH, Dubertret L. Efficacy and safety of oral cyclosporin A (CyA; Sandimmun) for long-term treatment of chronic severe plaque psoriasis. *Br J Dermatol* 1994;130:366-75.
105. Reitamo S, Erkko P, Remitz A, et al. Cyclosporine in the treatment of palmoplantar pustulosis. A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arch Dermatol* 1993;129:1273-9.
106. Management of erythrodermic psoriasis with low-dose cyclosporin. Studio Italiano Multicentrico nella Psoriasi (SIMPSON). *Dermatology* 1993;187(Suppl 1):30-7.
107. Feliciani C, Zampetti A, Forleo P, et al. Nail psoriasis: combined therapy with systemic cyclosporin and topical calcipotriol. *J Cutan Med Surg* 2004;8:122-5.
108. Hazarika D. Generalized pustular psoriasis of pregnancy successfully treated with cyclosporine. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2009;75:638.
109. Perrett CM, Ilchysyn A, Berth-Jones J. Cyclosporin in childhood psoriasis. *J Dermatolog Treat* 2003;14:113-8.
110. Ho VC, Griffiths CE, Albrecht G, et al. Intermittent short courses of cyclosporin (Neoral®) for psoriasis unresponsive to topical therapy: a 1-year multicenter, randomized study. The PISCES Study Group. *Br J Dermatol* 1999;141:283-91.
111. Chaidemenos GC, Mourellou O, Avgoustinaki N, et al. Intermittent vs. continuous 1-year cyclosporin use in chronic plaque psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007;21:1203-8.
112. Zachariae H, Kragballe K, Hansen HE, Marcussen N, Olsen S. Renal biopsy findings in long-term cyclosporin treatment of psoriasis. *Br J Dermatol* 1997;136:531-5.
113. Maza A, Montaudie H, Sbidian E, et al. Oral cyclosporin in psoriasis: a systemic review on treatment modalities, risk of kidney toxicity and evidence for use in non-plaque psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011;25(Suppl 2):19-27.
114. Feutren G, Abeywickrama K, Friend D, von Graffenried B. Renal function and blood pressure in psoriasis patients treated with cyclosporine A. *Br J Dermatol* 1990;122 (Suppl)36:57-69.
115. Jensen P, Hansen S, Moller B, et al. Skin cancer in kidney and heart transplant recipients and different long-term immunosuppressive therapy regimens. *J Am Acad Dermatol* 1999;40:177-86.
116. Paul CF, Ho VC, McGeown C, et al. Risk of malignancies in psoriasis patients treated with cyclosporine: a 5 y cohort study. *J Invest Dermatol* 2003;120:211-6.
117. Lee CS, Koo J. A review of acitretin, a systemic retinoid for the treatment of psoriasis. *Expert Opin Pharmacother* 2005;6:1725-34.
118. Saurat JH, Kuenzli S. Retinoids. In: Jean L. Bologna, Joseph L. Jorizzo, Ronald P. Rapini, editors *Dermatology*. 2nd ed. Spain: Mosby Elsevier; 2008. p. Chapter 126.
119. Booi MT, Van De Kerkhof PC. Acitretin revisited in the era of biologics. *J Dermatolog Treat* 2011;22:86-9.
120. Pearce DJ, Klinger S, Ziel KK, et al. Low-dose acitretin is associated with fewer adverse events than high-dose acitretin in the treatment of psoriasis. *Arch Dermatol* 2006;142:1000-4.
121. Sbidian E, Maza A, Montaudie H, et al. Efficacy and safety of oral retinoids in different psoriasis subtypes: a systematic literature review. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011;25(Suppl 2):28-33.
122. Kragballe K, Jansen CT, Geiger JM, et al. A double-blind comparison of acitretin and etretinate in the treatment of severe psoriasis. Results of a Nordic multicenter study. *Acta Derm Venereol* 1989;69:35-40.
123. Gollnick H, Bauer R, Brindley C, et al. Acitretin versus etretinate in psoriasis. Clinical and pharmacokinetic results of a German multicenter study. *J Am Acad Dermatol* 1988;19:458-68.
124. Menter A, Korman NJ, Elmets CA, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: section 4. Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with traditional systemic agents. *J Am Acad Dermatol* 2009;61:451-85.
125. Olsen EA, Weed WW, Meyer CJ, Cobo LM. A double-blind, placebo-controlled trial of acitretin for the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1989;21:681-6.
126. Murray HE, Anhalt AW, Lessard R, et al. A 12-month treatment of severe psoriasis with acitretin: results of a Canadian open multicenter study. *J Am Acad Dermatol* 1991;24:598-602.
127. Paul C, Gallini A, Maza A, et al. Evidence-based recommendations on conventional systemic treatments in psoriasis: systematic review and expert opinion of a panel of dermatologists. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011;25(Suppl 2):2-11.
128. Meffert H, Sönnichsen N. Acitretin in the treatment of severe psoriasis: a randomized double-blind study comparing acitretin and etretinate. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)* 1989;146:176-7.
129. Geiger JM. Efficacy of acitretin in severe psoriasis. *Skin Therapy Lett* 2003;8:1-3,7.
130. Warren RB, Griffiths CE. Systemic therapies for psoriasis: methotrexate, retinoids, and cyclosporine. *Clin Dermatol* 2008;2:438-47.
131. Gollnick HP. Oral retinoids—efficacy and toxicity in psoriasis. *Br J Dermatol* 1996;135(Suppl)49:6-17.
132. Roenigk HH Jr, Callen JP, Guzzo CA, et al. Effects of acitretin on the liver. *J Am Acad Dermatol* 1999;41:584-8.
133. Davidson MH, Stein EA, Bays HE, et al. Efficacy and tolerability of adding prescription omega-3 fatty acids 4 g/d to simvastatin 40 mg/d in hypertriglyceridemic patients: an 8-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clin Ther* 2007;29:1354-67.
134. Ashley JM, Lowe NJ, Borok ME, Alfin-Slater RB. Fish oil supplementation results in decreased hypertriglyceridemia in patients with psoriasis undergoing etretinate or acitretin therapy. *J Am Acad Dermatol* 1988;19:76-82.
135. DiGiovanna JJ, Helfgott RK, Gerber LH, Peck GL. Extraplantar tendon and ligament calcification associated with long-term therapy with etretinate. *N Engl J Med* 1986;315:1177-82.
136. Okada N, Nomura M, Morimoto S, Ogihara T, Yoshikawa K. Bone mineral density of the lumbar spine in psoriatic patients with long term etretinate therapy. *J Dermatol* 1994;21:308-11.
137. Halkier-Sørensen L, Andresen J. A retrospective study of bone changes in adults treated with etretinate. *J Am Acad Dermatol* 1989;20:83-7.
138. Van Dooren-Greebe RJ, Lemmens JA, et al. Prolonged treatment with oral retinoids in adults: no influence on the frequency and severity of spinal abnormalities. *Br J Dermatol* 1996;134:71-6.
139. Starling J 3rd, Koo J. Evidence based or theoretical concern? Pseudotumor cerebri and depression as acitretin side effects. *J Drugs Dermatol* 2005;4:690-6.
140. Katz HI, Waalen J, Leach EE. Acitretin in psoriasis: an overview of adverse effects. *J Am Acad Dermatol* 1999;41:57-512.
141. Halkier-Sørensen L, Laurberg G, Andresen J. Bone changes in children on long-term treatment with etretinate. *J Am Acad Dermatol* 1987;16:999-1006.
142. Carlin CS, Callis KP, Krueger GG. Efficacy of acitretin and commercial tanning bed therapy for psoriasis. *Arch Dermatol* 2003;139:436-42.

143. Lauharanta J, Geiger JM. A double-blind comparison of acitretin and etretinate in combination with bath PUVA in the treatment of extensive psoriasis. *Br J Dermatol* 1989;121:107-12.
144. Saurat JH, Geiger JM, Amblard P et al. Randomized double-blind multicenter study comparing acitretin-PUVA, etretinate-PUVA and placebo-PUVA in the treatment of severe psoriasis. *Dermatologica* 1988;177:218-24.
145. Gisoni P, Del Giglio M, Cotena C, Girolomoni G. Combining etanercept and acitretin in the therapy of chronic plaque psoriasis: a 24-week, randomized, controlled, investigator-blinded pilot trial. *Br J Dermatol* 2008;158:1345-9.
146. Smith EC, Riddle C, Menter MA, Lebwohl M. Combining systemic retinoids with biologic agents for moderate to severe psoriasis. *Int J Dermatol* 2008;47:514-8.
147. Conley J, Nanton J, Dhawan S, Pearce DJ, Feldman SR. Novel combination regimens: biologics and acitretin for the treatment of psoriasis- a case series. *J Dermatolog Treat* 2006;17:86-9.
148. Maryles S, Rozenblit M, Lebwohl M. Transition from methotrexate and cyclosporine to other therapies including retinoids, ultraviolet light and biologic agents in the management of patients with psoriasis. *J Dermatolog Treat* 2003;14(Suppl 2):7-16.
149. Koo J. Systemic sequential therapy of psoriasis: a new paradigm for improved therapeutic results. *J Am Acad Dermatol* 1999;41:S25-8.
150. Smith CH, Anstey AV, Barker JN, et al. British Association of Dermatologists' guidelines for biologic interventions for psoriasis 2009. *Br J Dermatol* 2009;161:987-1019.
151. Menter A, Gottlieb A, Feldman SR, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 1. Overview of psoriasis and guidelines of care for the treatment of psoriasis with biologics. *J Am Acad Dermatol* 2008;58:826-50.
152. Lebwohl M, Bagel J, Gelfand JM, et al. From the Medical Board of the National Psoriasis Foundation: monitoring and vaccinations in patients treated with biologics for psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2008;58:94-105.
153. Nast A, Kopp I, Augustin M, et al. German evidence-based guidelines for the treatment of Psoriasis vulgaris (short version). *Arch Dermatol Res* 2007;299:111-38.
154. Patel RV, Clark LN, Lebwohl M, Weinberg JM. Treatments for psoriasis and the risk of malignancy. *J Am Acad Dermatol* 2009;60:1001-17.
155. Nathan DM, Angus PW, Gibson PR. Hepatitis B and C virus infections and anti-tumor necrosis factor-alpha therapy: guidelines for clinical approach. *J Gastroenterol Hepatol* 2006;21:1366-71.
156. Carrol MB, Bond MI. Use of tumor necrosis factor-alpha inhibitors in patients with chronic hepatitis B infection. *Semin Arthritis Rheum* 2008;38:208-17.
157. Cassano N, Vena GA. Etanercept treatment in a hemodialysis patient with severe cyclosporine-resistant psoriasis and hepatitis C virus infection. *Int J Dermatol* 2008;47:980-1.
158. Ettehadi P, Greaves MW, Wallach D, Aderka D, Camp RD. Elevated tumour necrosis factor-alpha (TNF-alpha) biological activity in psoriatic skin lesions. *Clin Exp Immunol* 1994;96:146-51.
159. Chong BF, Wong HK. Immunobiologics in the treatment of psoriasis *Clin Immunol* 2007;123:129-38.
160. Nestorov I, Zitnik R, DeVries T, et al. Pharmacokinetics of subcutaneously administered etanercept in subjects with psoriasis. *Br J Clin Pharmacol* 2006;62:435-45.
161. Moore A, Gordon KB, Kang S, et al. A randomized, open-label trial of continuous versus interrupted etanercept therapy in the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2007;56:598-603.
162. Woolacott N, Hawkins N, Mason A, et al. Etanercept and efalizumab for the treatment of psoriasis: a systematic review. *Health Technol Assess* 2006;10:1-233.
163. Mease PJ, Goffe BS, Metz J, et al. Etanercept in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a randomised trial. *Lancet* 2000;356:385-90.
164. Gottlieb AB, Matheson RT, Lowe N, et al. A randomized trial of etanercept as monotherapy for psoriasis. *Arch Dermatol* 2003;139:1627-32.
165. Leonardi CL, Powers JL, Matheson RT, et al. Etanercept as monotherapy in patients with psoriasis. *N Engl J Med* 2003;349:2014-22.
166. 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;152:1304-12.
167. Tying S, Gottlieb A, Papp K, et al. Etanercept and clinical outcomes, fatigue, and depression in psoriasis: double-blind placebo-controlled randomised phase III trial. *Lancet* 2006;367:29-35.
168. Krueger GG, Elewski B, Papp K, et al. Patients with psoriasis respond to continuous open-label etanercept treatment after initial incomplete response in a randomized, placebo-controlled trial. *J Am Acad Dermatol* 2006;54(3 Suppl 2):112-9.
169. Tying S, Gordon KB, Poulin Y, et al. Long-term safety and efficacy of 50 mg of etanercept twice weekly in patients with psoriasis. *Arch Dermatol* 2007;143:719-26.
170. Cassano N, Loconsole F, Galluccio A, et al. Once-weekly administration of high-dosage Etanercept in patients with plaque psoriasis: results of a pilot experience (power study). *Int J Immunopathol Pharmacol* 2006;19:225-9.
171. Stern RS, Nijsten T. Insuring rapid and robust safety assessment. *J Invest Dermatol* 2004;122:857-8.
172. Smith CH, Anstey AV, Barker JN, et al. British Association of Dermatologists guidelines for use of biological interventions in psoriasis 2005. *Br J Dermatol* 2005;153:486-97.
173. Zein NN; Etanercept Study Group. Etanercept as an adjuvant to interferon and ribavirin in treatment-naive patients with chronic hepatitis C virus infection: a phase 2 randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Hepatol* 2005;42:315-22.
174. De Simone C, Paradisi A, Capizzi R, et al. Etanercept therapy in two patients with psoriasis and concomitant hepatitis C. *J Am Acad Dermatol* 2006;54:1102-4.
175. Rokhsar C, Rabhan N, Cohen SR. Etanercept monotherapy for a patient with psoriasis, psoriatic arthritis, and concomitant hepatitis C infection. *J Am Acad Dermatol* 2006;54:361-2.
176. Magliocco MA, Gottlieb AB. Etanercept therapy for patients with psoriatic arthritis and concurrent hepatitis C virus infection: report of 3 cases. *J Am Acad Dermatol* 2004;51:580-4.
177. Domm S, Cinatl J, Mrowietz U. The impact of treatment with tumour necrosis factor-alpha antagonists on the course of chronic viral infections: a review of the literature. *Br J Dermatol* 2008;159:1217-28.
178. Paller AS, Siegfried EC, Langley RG, et al. Etanercept treatment for children and adolescents with plaque psoriasis. *N Engl J Med* 2008;358:241-51.
179. Driessen RJ, van de Kerkhof PC, de Jong EM. Etanercept combined with methotrexate for high-need psoriasis. *Br J Dermatol* 2008;159:460-3.
180. Gambichler T, Tigges C, Scola N, et al. Etanercept plus narrowband ultraviolet B phototherapy of psoriasis is more effective than etanercept monotherapy at 6 weeks. *Br J Dermatol* 2011;164:1383-6.
181. Boehncke WH, Kaufmann R. Evidence based therapy of psoriasis: focus on biologics. UNI-MED Verlag AG, International Medical Publishers, London, 2008.
182. Chaudhari U, Romano P, Mulcahy LD, et al. Efficacy and safety of infliximab monotherapy for plaque-type psoriasis: a randomised trial. *Lancet* 2001;357:1842-7.
183. Gottlieb AB, Evans R, Li S, et al. Infliximab induction therapy for patients with severe plaque-type psoriasis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Acad Dermatol* 2004;51:534-42.
184. Reich K, Ortonne JP, Kerkmann U, et al. Skin and nail responses after 1 year of infliximab therapy in patients with moderate-to-severe psoriasis: a retrospective analysis of the EXPRESS Trial. *Dermatology* 2010;221:172-8.
185. Menter A, Feldman SR, Weinstein GD, et al. A randomized comparison of continuous vs. intermittent infliximab maintenance regimens over 1 year in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2007;56:31.
186. Feldman SR, Gordon KB, Bala M, et al. Infliximab treatment results in significant improvement in the quality of life of patients with severe psoriasis: a double-blind placebo-controlled trial. *Br J Dermatol* 2005;152:954-60.
187. Reich K, Nestle FO, Papp K, et al. Improvement in quality of life with infliximab induction and maintenance therapy in patients with moderate-to-severe psoriasis: a randomized controlled trial. *Br J Dermatol* 2006;154:1161-8.
188. Barker J, Hoffmann M, Wozel G, et al. Efficacy and safety of infliximab vs. methotrexate in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: results of an open-label, active-controlled, randomized trial (RESTORE1). *Br J Dermatol* 2011;165:1109-17.
189. Gniadecki R, Kragballe K, Dam TN, Skov L. Comparison of drug survival rates for adalimumab, etanercept and infliximab in patients with psoriasis vulgaris. *Br J Dermatol* 2011;164:1091-6.



190. Reich K, Burden AD, Eaton JN, Hawkins NS. Efficacy of biologics in the treatment of moderate to severe psoriasis: a network meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Dermatol* 2012;166:179-88.
191. Langley RG, Saurat JH, Reich K; Nail Psoriasis Delphi Expert Panel. Recommendations for the treatment of nail psoriasis in patients with moderate to severe psoriasis: a dermatology expert group consensus. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012;26:373-81.
192. Foley P, Gebauer K, Siller G, et al. Consensus Recommendations on using Remicade (Infliximab) in the clinical management of moderate to severe plaque psoriasis. Schering Plough Pty Limited, REM-2008-08-001.
193. U.S. Food and Drug Administration. Full prescribing information, Humira (adalimumab). 2008. Available at:www.fda.gov
194. Anolik JH, Owen T, Barnard J, Sanz I. Anti-tumor necrosis factor therapy in rheumatoid arthritis alters B lymphocytes dynamics. *Arthritis Rheum* 2005;52:677.
195. Gordon KB, Bonish BK, Patel T, Leonardi CL, Nickoloff BJ. The tumour necrosis factor-alpha inhibitor adalimumab rapidly reverses the decrease in epidermal Langerhans cell density in psoriatic plaques. *Br J Dermatol* 2005;153:945-53.
196. Tracey D, Klareskog L, Sasso EH, Salfeld JG, Tak PP. Tumor necrosis factor antagonist mechanisms of action: a comprehensive review. *Pharmacol Ther* 2008;117:244-79.
197. Gordon KB, Langley RG, Leonardi C, et al. Clinical response to adalimumab treatment in patients with moderate to severe psoriasis: double-blind, randomized controlled trial and open-label extension study. *J Am Acad Dermatol* 2006;55:598-606.
198. Menter A, Tyring SK, Gordon K, et al. Adalimumab therapy for moderate to severe psoriasis: A randomized, controlled phase III trial. *J Am Acad Dermatol* 2008;58:106-15.
199. Gordon K, Papp K, Poulin Y, et al. Long-term efficacy and safety of adalimumab in patients with moderate to severe psoriasis treated continuously over 3 years: results from an open-label extension study for patients from REVEAL. *J Am Acad Dermatol* 2012;66:241-51.
200. Genovese MC, Mease PJ, Thomson GT, et al. Safety and efficacy of adalimumab in treatment of patients with psoriatic arthritis who had failed disease modifying antirheumatic drug therapy. *J Rheumatol* 2007;34:1040-50.
201. Gladman DD, Mease PJ, Ritchlin CT, et al. Adalimumab for long-term treatment of psoriatic arthritis: forty-eight week data from the adalimumab effectiveness in psoriatic arthritis trial. *Arthritis Rheum* 2007;56:476-88.
202. Thaci D, Ortonne JP, Chimenti S, et al. A phase IIIb, multicentre, randomized, double-blind, vehicle-controlled study of the efficacy and safety of adalimumab with and without calcipotriol/betamethasone topical treatment in patients with moderate to severe psoriasis: the BELIEVE study. *Br J Dermatol* 2010;163:402-11.
203. Papp K, Menter A, Poulin Y, Gu Y, Sasso EH. Long-term outcomes of interruption and retreatment vs. continuous therapy with adalimumab for psoriasis: subanalysis of REVEAL and the open-label extension study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012 Mar 16. [Epub ahead of print].
204. Schiff MH, Burmester GR, Kent JD, et al. Safety analyses of adalimumab (HUMIRA) in global clinical trials and US postmarketing surveillance of patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2006;65:889-94.
205. Croxtall JD. Ustekinumab: a review of its use in the management of moderate to severe plaque psoriasis. *Drugs* 2011;71:1731-53.
206. Luo J, Wu SJ, Lacy ER, et al. Structural basis for the dual recognition of IL-12 and IL-23 by ustekinumab. *J Mol Biol* 2010;402:797-812.
207. Leonardi CL, Kimball AB, Papp KA, et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1). *Lancet* 2008;371:1665-74.
208. Papp KA, Langley RG, Lebwohl M, et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 52-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 2). *Lancet* 2008;371:1675-84.
209. Griffiths CE, Strober BE, van de Kerkhof P, et al. Comparison of ustekinumab and etanercept for moderate-to-severe psoriasis. *N Engl J Med* 2010;362:118-28.
210. Kimball AB, Gordon KB, Fakhrazadeh S, et al. Long-term efficacy of ustekinumab in patients with moderate-to-severe psoriasis: results from the PHOENIX 1 trial through up to 3 years. *Br J Dermatol* 2012;166:861-72.
211. Gordon K, Menter A, Szapary PO, et al. Infection rates in ustekinumab-treated psoriasis patients: observations with up to 3 years of follow-up and comparisons to a large health care claims database. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2010 Jul; 24 Suppl 4:1-83. (Abstracts of the Third International Congress on Psoriasis. July 1-4, 2010. Paris, France.)
212. Tran B, Feldman SR. Insight into psoriasis management: commercial perspectives for the U.S. psoriasis market. *J Dermatolog Treat* 2011;22:18-26.
213. Staidle JP, Dabade TS, Feldman SR. A pharmacoeconomic analysis of severe psoriasis therapy: a review of treatment choices and cost efficiency. *Expert Opin Pharmacother* 2011;12:2041-54.
214. Bagel J. Adalimumab plus narrowband ultraviolet B light phototherapy for the treatment of moderate to severe psoriasis. *J Drugs Dermatol* 2011;10:366-71.
215. Domm S, Mrowietz U. Combination therapy in the treatment of psoriasis. *J Dtsch Dermatol Ges* 2011;9:94-8.
216. Weatehead S, Robson SC, Reynolds NJ. Management of psoriasis in pregnancy. *BMJ*. 2007;334:1218-20.
217. Pham CT, Koo JY. Plasma levels of 8-methoxypsoralen after topical paint PUVA. *J Am Acad Dermatol* 1993;28:460-6.
218. Reinisch JM, Simon NG, Karow WG, Gandelman R. Prenatal exposure to prednisone in humans and animals retards intrauterine growth. *Science* 1978;202:436-8.
219. Lamarque V, Leleu MF, Monka C, Krupp P. Analysis of 629 pregnancy outcomes in transplant recipients treated with Sandimmun. *Transplant Proc* 1997;29:2480.
220. de Jager ME, de Jong EM, van de Kerkhof PC, Seyger MM. Efficacy and safety of treatments for childhood psoriasis: a systematic literature review. *J Am Acad Dermatol* 2010;62:1013-30.
221. Brune A, Miller DW, Lin P, Cotrim-Russi D, Paller AS. Tacrolimus ointment is effective for psoriasis on the face and intertriginous areas in pediatric patients. *Pediatr Dermatol* 2007;24:76-80.
222. Steele JA, Choi C, Kwong PC. Topical tacrolimus in the treatment of inverse psoriasis in children. *J Am Acad Dermatol* 2005;53:713-6.
223. Stern RS, Nichols KT. Therapy with orally administered methoxsalen and ultraviolet A radiation during childhood increases the risk of basal cell carcinoma: The PUVA Follow-up Study. *J Pediatr* 1996;129:915-7.
224. Jury CS, McHenry P, Burden AD, Lever R, Bilsland D. Narrowband ultraviolet B (UVB) phototherapy in children. *Clin Exp Dermatol* 2006;31:196-9.
225. Brecher AR, Orlow SJ. Oral retinoid therapy for dermatologic conditions in children and adolescents. *J Am Acad Dermatol* 2003;49:171-82.
226. Bremner S, Van Voorhees AS, Hsu S, et al. Obesity and psoriasis: from the Medical Board of the National Psoriasis Foundation. *J Am Acad Dermatol* 2010;63:1058-69.
227. Rucevic I, Perl A, Barisic-Drusko V, Adam-Perl M. The role of the low energy diet in psoriasis vulgaris treatment. *Coll Antropol* 2003;27(Suppl 1):41-8.
228. Roenigk HH Jr, Bergfeld WF, St Jacques R, Owens FJ, Hawk WA. Hepatotoxicity of methotrexate in the treatment of psoriasis. *Arch Dermatol* 1971;103:250-61.
229. Rosenberg P, Urwitz H, Johannesson A, et al. Psoriasis patients with diabetes type 2 are at high risk of developing liver fibrosis during methotrexate treatment. *J Hepatol* 2007;46:1111-8.
230. Griffiths CE, Dubertret L, Ellis CN, et al. Ciclosporin in psoriasis clinical practice: an international consensus statement. *Br J Dermatol* 2004;150(Suppl 67):11-23.
231. Gisondi P, Cotena C, Tessari G, Girolomoni G. Anti-tumour necrosis factor-alpha therapy increases body weight in patients with chronic plaque psoriasis: a retrospective cohort study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008;22:341-4.
232. Reich K, Gottlieb AB, Kimball A, Li S. Consistency of infliximab response across subgroups of patients with psoriasis: integrated results from randomized controlled clinical trials. *J Am Acad Dermatol* 2006;54 (3 Suppl):AB215.
233. 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(3 Suppl 2):101-11.
234. Strober B, Gottlieb A, Leonardi C, Papp K. Levels of response of psoriasis patients with different baseline characteristics treated with etanercept. *J Am Acad Dermatol* 2006;54(3, Suppl):AB220.

235. Grozdev IS, Van Voorhees AS, Gottlieb AB, et al. Psoriasis in the elderly: from the Medical Board of the National Psoriasis Foundation. *J Am Acad Dermatol* 2011;65:537-45.
236. Yosipovitch G, Tang MB. Practical management of psoriasis in the elderly: epidemiology, clinical aspects, quality of life, patient education and treatment options. *Drugs Aging* 2002;19:847-63.
237. Bressler R, Bahl JJ. Principles of drug therapy for the elderly patient. *Mayo Clin Proc* 2003;78:1564-77.
238. Turnheim K. Drug dosage in the elderly. Is it rational? *Drugs Aging* 1998;13:357-79.
239. Parslew R, Traulsen J. Efficacy and local safety of a calcipotriol/betamethasone dipropionate ointment in elderly patients with psoriasis vulgaris. *Eur J Dermatol* 2005;15:37-9.
240. Lebwohl M, Ellis C, Gottlieb A, et al. Cyclosporine consensus conference: with emphasis on the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1998;39:464-75.
241. Menon K, Van Voorhees AS, Bebo BF Jr, et al. Psoriasis in patients with HIV infection: from the medical board of the National Psoriasis Foundation. *J Am Acad Dermatol* 2010;62:291-9.
242. Nyfors A, Dahl-Nyfors B, Hopwood D. Liver biopsies from patients with psoriasis related to photochemotherapy (PUVA): findings before and after 1 year of therapy in twelve patients. A blind study and review of literature on hepatotoxicity of PUVA. *J Am Acad Dermatol* 1986;14:43-8.
243. Duvic M, Crane MM, Conant M, et al. Zidovudine improves psoriasis in human immunodeficiency virus-positive males. *Arch Dermatol* 1994;130:447-51.
244. Fischer T, Schwörer H, Vente C, Reich K, Ramadori G. Clinical improvement of HIV-associated psoriasis parallels reduction of HIV viral load induced by effective antiretroviral therapy. *AIDS* 1999;13:628-9.
245. Vittorio Luigi De Socio G, Simonetti S, Stagni G. Clinical improvement of psoriasis in an AIDS patient effectively treated with combination antiretroviral therapy. *Scand J Infect Dis* 2006;38:74-5.
246. Frankel AJ, Van Voorhees AS, Hsu S, et al. Treatment of psoriasis in patients with hepatitis C: from the Medical Board of the National Psoriasis Foundation. *J Am Acad Dermatol* 2009;61:1044-55.
247. Calabrese LH, Zein NN, Vassilopoulos D. Hepatitis B virus (HBV) reactivation with immunosuppressive therapy in rheumatic diseases: assessment and preventive strategies. *Ann Rheum Dis* 2006;65:983-9.
248. Wozel G. Psoriasis treatment in difficult locations: scalp, nails, and intertriginous areas. *Clin Dermatol* 2008;26:448-59.
249. Chan CS, Van Voorhees AS, Lebwohl MG, et al. Treatment of severe scalp psoriasis: from the Medical Board of the National Psoriasis Foundation. *J Am Acad Dermatol*. 2009;60:962-71.
250. Elie R, Durocher LP, Kavalec EC. Effect of salicylic acid on the activity of betamethasone-17, 21-dipropionate in the treatment of erythematous squamous dermatoses. *J Int Med Res* 1983;11:108-12.
251. van der Vleuten CJ, van de Kerkhof PC. Management of scalp psoriasis: guidelines for corticosteroid use in combination treatment. *Drugs* 2001;61:1593-8.
252. Ortonne J, Chimenti S, Luger T, et al. Scalp psoriasis: European consensus on grading and treatment algorithm. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009;23:1435-44.
253. Taneja A, Racette A, Gourgouliatos Z, Taylor CR. Broad-band UVB fiber-optic comb for the treatment of scalp psoriasis: a pilot study. *Int J Dermatol* 2004;43:462-7.
254. Rosenberg EW, Noah PW, Skinner RB Jr, et al. Microbial associations of 167 patients with psoriasis. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)* 1989;146:72-4.
255. Michaelsson G, Gustafsson K, Hagforsen E. The psoriasis variant palmoplantar pustulosis can be improved after cessation of smoking. *J Am Acad Dermatol* 2006;54:737-8.
256. Marsland AM, Chalmers RJ, Hollis S, Leonardi-Bee J, Griffiths CE. Interventions for chronic palmoplantar pustulosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(1):CD001433.
257. Sezer E, Erbil AH, Kurumlu Z, Tastan HB, Etikan I. Comparison of the efficacy of local narrowband ultraviolet B (NB-UVB) phototherapy versus psoralen plus ultraviolet A (PUVA) paint for palmoplantar psoriasis. *J Dermatol* 2007;34:435-40.
258. Adisen E, Güre MA. Therapeutic options for palmoplantar pustulosis. *Clin Exp Dermatol* 2010;35:219-22.
259. Gupta SK, Singh KK, Lalit M. Comparative therapeutic evaluation of different topicals and narrow band ultraviolet B therapy combined with systemic methotrexate in the treatment of palmoplantar psoriasis. *Indian J Dermatol* 2011;56:165-70.
260. Sánchez-Regaña M, Sola-Ortigosa J, Alsina Gilbert M, Vidal-Fernández M, Umberto-Millet P. Nail psoriasis: a retrospective study on the effectiveness of systemic treatments (classical and biological therapy). *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011;25:579-86.
261. Syuto T, Abe M, Ishibuchi H, Ishikawa O. Successful treatment of psoriatic nails with low-dose cyclosporine administration. *Eur J Dermatol* 2007;17:248-9.
262. Noiles K, Vender R. Nail psoriasis and biologics. *J Cutan Med Surg* 2009;13:1-5.
263. Rosenbach M, Hsu S, Korman NJ, et al. Treatment of erythrodermic psoriasis: from the medical board of the National Psoriasis Foundation. *J Am Acad Dermatol* 2010;62:655-62.
264. Takahashi MD, Castro LG, Romiti R. Infliximab, as sole or combined therapy, induces rapid clearing of erythrodermic psoriasis. *Br J Dermatol* 2007;157:828-31.
265. Heikkilä H, Ranki A, Cajanus S, Karvonen SL. Infliximab combined with methotrexate as long-term treatment for erythrodermic psoriasis. *Arch Dermatol* 2005;141:1607-10.
266. Santos-Juanes J, Coto-Segura P, Mas-Vidal A, Galache Osuna C. Ustekinumab induces rapid clearing of erythrodermic psoriasis after failure of antitumour necrosis factor therapies. *Br J Dermatol* 2010;162:1144-6.
267. Ash Z, Gaujoux-Viala C, Gossec L, et al. A systematic literature review of drug therapies for the treatment of psoriatic arthritis: current evidence and meta-analysis informing the EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2012;71:319-26.
268. Daly M, Alikhan A, Armstrong AW. Combination systemic therapies in psoriatic arthritis. *J Dermatol Treat* 2011;22:276-84.
269. Fraser AD, van Kuijk AW, Westhovens R, et al. A randomized, double blind, placebo controlled, multicenter trial of combination therapy with methotrexate plus ciclosporin in patients with active psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2005;64:859-64.
270. Zaghi D, Krueger GG, Callis Duffin K. Ustekinumab: a review in the treatment of plaque psoriasis and psoriatic arthritis. *J Drugs Dermatol* 2012;11:160-7.