

Türkiye Psoriasis Tedavi Kılavuzu 2021



PSORIASIS DERNEĞİ

www.psoriasisdernegi.org



PSORİASİS DERNEĞİ

TÜRKİYE PSORİASİS TEDAVİ KILAVUZU 2021

1. BASIM

2021

ISBN 978-625-409-654-9

MATBAA SERTİFİKA NO: 45103

Baskı: ÇINAR MATBAACILIK VE YAYINCILIK SANAYİ TİCARET LİMİTED ŞİRKETİ
Yüzyıl Mah. Matbaacılar Cad. Ata Han No: 34 Kat 5
Bağcılar / İstanbul
Tel: (0212) 628 96 00 Fax: (0212) 430 83 35

YAZARLAR

Esra Adışen

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar
Anabilim Dalı, Ankara
adisenesra@gmail.com

Melih Akyol

Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi
Hastalıklar Anabilim Dalı, Sivas
melakyoll@gmail.com

Sibel Alper

Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar
Anabilim Dalı, İstanbul
sibelal@amerikanhastanesi.org

Nilgün Atakan

Deri ve Zührevi Hastalıklar Uzmanı, Serbest Hekim,
Ankara
nilguna@hacettepe.edu.tr

Murat Borlu

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi
Hastalıklar Anabilim Dalı, Kayseri
muratborlu@erciyes.edu.tr

Emel Bülbül Başkan

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi
Hastalıklar Anabilim Dalı, Bursa
emelbulbulbaskan@gmail.com

Mehmet Ali Gürer

Deri ve Zührevi Hastalıklar Uzmanı, Serbest Hekim,
Ankara
dr.m.aligurer@gmail.com

Erol Koç

Deri ve Zührevi Hastalıklar Uzmanı, Serbest Hekim,
Ankara
drerolkoc@yahoo.com

Nihal Kundakcı

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi
Hastalıklar Anabilim Dalı, Ankara
nihalkundakci@hotmail.com

Nahide Onsun

Bezmialem Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi
Hastalıklar Anabilim Dalı, İstanbul
nonarir2011@hotmail.com

İlgen Ertam Sağduyu

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar
anabilim Dalı, İzmir
ilgenertam@gmail.com

Nilgün Şentürk

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi
Hastalıklar Anabilim Dalı, Samsun
senturk.nilgun@gmail.com

Savaş Yaylı

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve
Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Trabzon
savasyayli@gmail.com

İÇİNDEKİLER

01 Giriş	Mehmet Ali Gürer
03 Hastalık Şiddetinin Tanımlanması	Emel Bülbül Başkan
07 Topikal Tedavi	Savaş Yaylı
11 Fototerapi	Melih Akyol
18 Metotreksat	Nilgün Şentürk
21 Asitretin	Nihal Kundakcı
25 Siklosporin	Nahide Onsun
28 Biyolojik Ajan Kullanımı	Sibel Alper, Erol Koç
32 Etanersept	Sibel Alper
35 İnfliksimab	İlgen Ertam Sağduyu
38 Adalimumab	Nilgün Atakan
41 Sertolizumab	Savaş Yaylı
44 Ustekinumab	Murat Borlu
49 Sekukinumab	Nilgün Atakan
52 İksezikumab	İlgen Ertam Sağduyu
55 Brodalumab	Murat Borlu
57 IL-23 İnhibitörleri	Esra Adışen
Guselkumab	
Tildarkizumab	
Risankizumab	
64 Tofasitinib	Nilgün Şentürk
67 Apremilast	Nihal Kundakcı
71 Biyobenzerler	Emel Bülbül Başkan
73 Psoriasisde Kombinasyon Tedavileri	Erol Koç, Emel Bülbül Başkan
76 Özel Durumlarda Tedavi Algoritmaları	Emel Bülbül Başkan
83 Kaynaklar	

GİRİŞ

MEHMET ALİ GÜRER

Psoriasis sık görülen, kronik, inflamasyonla karakterize bir hastalıktır. Genel popülasyonda prevalansının %1.5-2 olduğu kabul edilmektedir^(1,2). Klasik olarak keskin sınırlı eritemli ve sedef renkli squamli plaklar saçlı deri, dizler, dirsekler, sakral bölge yanında palmar, plantar bölgeler, genital bölge ve tırnak tutulumu görülebilir.

Psoriasis, multifaktöriyel etiyolojiye sahiptir. Genetik ve çevresel faktörler 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 sahiptirler⁽³⁾.

Psoriasisde görülen doku reaksiyonu şiddetli inflamatuvar komponent ve anormal keratinosit diferansiyasyonu ile beraber olan ve epidermal hiperproliferasyon ile sonuçlanan kompleks immünolojik reaksiyonu kapsar. Keratinositler ve dendritik hücreler gibi immün sistem elemanlarının aktivasyonunu, özellikle deriye göçen T hücrelerinin aktivasyonu takip eder. IL-12 ve IL-23 gibi bazı sitokinlerin etkisiyle Th1 ve Th17

gibi bazı fonksiyonel T hücre subpopülasyonları gelişir. Bunlarda TNF-alfa, IL-17 ve IL-22 gibi pro-inflamatuvar sitokinlerin salgılanmasını sağlarlar. Adezyon molekülleri ve diğer mediatörlerin salgılanması psoriasisdeki inflamatuvar sürecin artmasına yol açar. Bu kaskadın sonucunda tipik epidermal mikroapse oluşumu ile sonuçlanan aşikar nötrofil göçü ortaya çıkar. Proliferatif aktivitenin artması ve keratinositlerin anormal maturasyonu, psoriasis için karakteristik olan hiperparakeratoza yol açar⁽³⁾.

Psoriasis deri yanında sıklıkla eklem tutulumu ile seyretmekte ancak metabolik sendrom, kardiyovasküler hastalık, psikolojik/psikiyatrik bozukluklar, inflamatuvar barsak hastalığı, insülin direnci gibi ko-morbiditelerin psoriasis eşlik etmesi altta yatan inflamatuvar sürecin birçok organa zarar verdiğini göstermektedir. Şiddetli psoriasis hastalarında toplam mortalite riskinin artmış olduğu da bilinmektedir.

Bunun yanı sıra psoriasis, hastaların 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 has-

talarda ortaya çıkan kendini çekici bulmama, özgüvende azalma ve depresif yapı nedeniyle aile yaşamında ve iş hayatında bozulmalar olduğunu ortaya çıkarmıştır. Bu psikolojik sorunlar psoriasisli hastalarda "Damgalanma" etkisini ortaya çıkarmaktadır. Psoriasisli hastalarda aşikar olarak artmış yaşam kalite bozukluğu ve fiziko-sosyal 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 bulmaktadırlar ^(1,4,5).

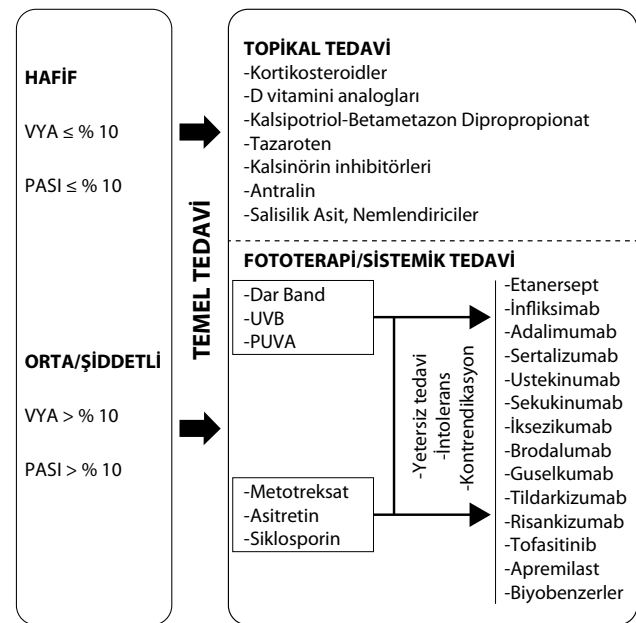
Vakaların çoğunluğunu teşkil eden hafif şiddetli psoriasisde topikal tedaviler yeterli ve başarılı olurken, orta ve şiddetli vakalarda artmış inflamatuvar etki nedeniyle ko-morbiditeleri engellemek ve artrit ile başa çıkabilmek için sistemik tedaviye gecikmeden başlanması önerilmektedir ^(1,4,5).

2012 senesinde ilki ve 2016 senesinde ikincisi yayınlanan ve psoriasis tedavisindeki gelişmelere uygun olarak yenilenip, düzenlenen bu kılavuz Türkiye'deki dermatoloji uzmanlarına psoriasisde uygun tedavinin seçimi konusunda kanıta dayalı bir yol gösterici olmayı hedeflemektedir. Bu kılavuzla hastaya uygun tedavi seçiminde göz önünde bulundurulması gereken hastalık şiddetinin ve tedavi kararının belirlenmesi, tedavi fazlarının ve tedavi hedeflerinin tanımlanması yapılmış ve bunun sonucunda kullanılacak tedavi yöntemleri güncel kılavuzlar, meta analitik çalışmalar yanında Türkiye'deki deneyimlerden de yararlanılarak ortaya konulmuştur. Bu amaçla hastalık şiddeti ve tedavi kararının belirlenmesinde rehberi hazırlayan uzman grup tarafından 80 önerme belirlendi. Bu önermelerde olumlu ya da olumsuz yönde fikir birliğine varmak üzere modifiye bir Delphi yön-

temi kullanıldı⁽⁶⁾. 12 üyeden oluşan gruptan bir üye Delphi sürecinde verilerin toplanması görevini üstlendi. Kalan 11 üyeye, daha önce belirlenen 80 önerme elektronik olarak gönderildi. Önermeler için 0-10 arasında puanlama esas alındı ve 0-3 puan "olumsuz görüş", 4-6 "nötr görüş" ve 7-10 arası "olumlu görüş" olarak kabul edildi. Olumlu görüş ise kendi içinde dört gruba ayrıldı: 7 puan "zayıf-orta düzeyde olumlu", 8 puan "iyi düzeyde olumlu", 9 puan "çok iyi düzeyde olumlu" ve 10 puan "mükemmel düzeyde olumlu". Delphi süreci üyelerin görüşleri de esas alınarak üç turda tamamlandı. Görüş birliğine ulaşılan ve ulaşılmayan önermeler için son kez online bir toplantı yapılarak, Delphi sürecinin sonunda çıkan sonuçlar tartışıldı ve bazı önermelerde grubun tamamının onayıyla revizyona gidilerek konsensusa varıldı.

Bu rehberde psoriasis tedavisinde kullanılan seçenekler Tablo 1'de görülmektedir.

Tablo 1. Psoriasis'de Temel Tedavi Seçenekleri



HASTALIK ŞİDDETİNİN TANIMLANMASI

EMEL BÜLBÜL BAŞKAN

Giriş

Psoriasis şiddetinin değerlendirilmesi çok yönlüdür ve maalesef hastalığın şiddetini her yönüyle değerlendirebilen tek bir araç yoktur⁽⁷⁾. Bu amaçla kılavuz yazarları literatür bilgileri, benzer rehberler ve deneyimleri ışığında konsensus halinde yapılandırılmış önerilerini paylaşmaktadır. Psoriasis şiddetinin tanımlanmasında en çok kullanılan ölçeklerden biri hastalığın eritem, kepek ve endürasyon/infiltrasyon gibi semptomlarını anatomik lokalizasyonlarına göre derecelendiren Psoriasis Alan Şiddet İndeksi'dir (PAŞİ). PAŞİ yetişkin plak tipi psoriasisinde güvenilir ve tekrar edilebilir bir skorlama yöntemidir^(7,8). Hastalık şiddetini değerlendirmede sık kullanılan diğer bir ölçek *hastalık şiddetini doktorun global değerlendirmesidir* (DGD). Temizden çok şiddetliye 5, 6, 7 basamakta derecelendirilen DGD iyileşmeyi ölçmek için kullanılabileceği gibi (dinamik DGD), belirli bir zaman dilimindeki şiddetini belirlemede kullanılabilir (statik DGD). Klinik araştırmalarda PAŞİ ile korelasyon gösteren DGD daha kolay ve pratik bir ölçek ol-

ması nedeniyle günlük pratikte tercih edilebilir^(9,10). Tutulum gösteren alanların % dağılımını gösteren vücut yüzey alanı (VYA) PAŞİ uygulamadığı durumlarda kullanılabilecek diğer bir basit ölçektir.

Psoriasis sosyal damgalamadan fiziksel kısıtlılığa ve duygusal bozukluklara kadar birçok alanda olumsuz etkileri olabilen kronik bir hastalıktır. Dolayısıyla günümüzde psoriasis şiddeti tanımlanırken hastalığın yaşam kalitesi üzerine etkisini hasta tarafından değerlendiren ölçeklere de yer verilmektedir ki bunların arasında, her ne kadar ülkelerarası farklılıklar göz ardı edilse de, halihazırda en sık kullanılanı ve en çok kabul göreni Dermatoloji Yaşam Kalite İndeksi'dir (DYKİ)^(7,8). Hasta gözünden bakıldığında hastalık kontrol altında tutulamaz veya tedavilere yanıtız hale geldiğinde şiddetli olarak kabul edilmektedir. Ancak salt ölçeklerle değil çok yönlü ve ayrıntılı bir değerlendirme ile bireysel hastalık şiddeti ve tedavi hedefleri belirlenebilir. Psoriasis şiddeti aşağıdaki gibi tanımlanabilir⁽¹¹⁾:

Hafif plak Psoriasis**VYA \leq 10 / PAŞI \leq 10 / DGD \leq 2 ve DYKİ \leq 10**

Hafif plak tip psoriasisde tedavi seçenekleri topikal tedavi veya dirençli durumlarda fototerapidir.

Orta-Şiddetli Plak Psoriasis**VYA \leq 10 / PAŞI \leq 10 / DGD $>$ 2 ve DYKİ $>$ 10**

VYA ve PAŞI 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 bu belirtilerin varlığında hastalık orta şiddetli olarak tanımlanır⁽¹¹⁾.

Bu özellikler:

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

Orta şiddetli psoriasisde tedavi seçenekleri fototerapi, sistemik konvansiyonel tedaviler veya kombinasyon tedavileridir.

Rehber grubu delphi çalışmasında hastalık şiddetinin belirlenmesinde PASI, DLQI, özel bölge tutulumu ve önceki tedavilere direnç durumunun birlikte değerlendirilmesini hastalık şiddetini belirlemede olumlu görüş birliğine varmışlardır (Mükemmel düzeyde).

VYA $>$ 10 / PAŞI $>$ 10 / DGD $>$ 2 ve DYKİ $>$ 10

Orta-şiddetli plak psoriasisinde tedavi seçenekleri sistemik konvansiyonel tedaviler, kombinasyon tedavileri veya biyolojik tedavilerdir.

2019 yılında Uluslararası Psoriasis Konseyi (IPC) Delphi çalışması ile klinik uygulamalarda tedavi planlamada ve araştırmalara hasta alımında kullanılabilecek yeni bir kategori belirlemiştir⁽¹¹⁾. Bu konsensusa göre psoriasis hastaları topikal veya sistemik tedavi adayı olarak ayrılır ve sistemik tedavi adayı olan hastalar aşağıdaki üç kriterden en az birini karşılamalıdır:

1. VYA \geq 10

2. Özel bölgelere yerleşim (yüz, avuç içi, ayak tabanı, saçlı deri ve tırnak gibi yukarıda bahsi geçen yaşam kalitesini önemli derecede etkileyen alanlar)

3. Topikal tedaviye yanıtızlık

Rehber grubu delphi çalışmasında hastalık şiddetinin belirlenmesinde PASI, DLQI, özel bölge tutulumu ve önceki tedavilere direnç durumunun birlikte değerlendirilmesi konusunda olumlu görüş birliğine varmışlardır.

Tedavi Fazlarının Tanımlanması

Günümüzde birçok kronik hastalıkta olduğu gibi psoriasis tedavisi de iki fazlı olarak kabul edilmektedir⁽¹²⁾. 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 PAŞI, 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.

Tedavi Hedeflerinin Tanımlanması

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. Psoriasis tedavisinde minimum hedef PAŞİ skorunda %50 değişim olması yani PAŞİ50'ye ulaşılmamasıdır. PAŞİ50'ye ulaşılmadığı takdirde DYKİ ne olursa olsun tedavi modifiye edilmelidir. DYKİ'nde minimum anlamlı iyileşme için kabul edilen ise tedavi ile en az 5 puan azalma olmasıdır. Bu ölçekler dışında kaşıntı, ağrı, gibi semptomlarda düzelme, fonksiyonellik, günlük hayata dönüş ve tedavi yükünün azalması gibi parametrelerin de çok yönlü değerlendirilmesi önerilir ^(13,14). Tedavi hedefleri ve bunlara ulaşmak için kabul edilebilecek süreler, ülkelerin sağlık sistemleri ve ilaca ulaşılabilirlik gibi birçok faktöre göre değişkenlik gösterebilir.

Rehber grubu delphi çalışmasında ulaşılmaması gereken dermatolojik tedavi hedefinin en az PAŞİ75 olması ve VYA'nında en az %75 iyileşme konusunda görüş birliğine varmıştır. (çok iyi düzeyde). Yaşam kalitesinde hedeflenen absöüt DYKİ puanı ≤ 3 olması konusunda görüş birliği sağlandı (iyi düzeyde).

Tedavi hedefi için gerekli süre sistemik tedaviye göre değişir ve ortalama 12 hafta kabul edilmelidir konusunda görüş birliğine varıldı (çok iyi düzeyde).

İndüksiyon Fazı Sonunda Tedavi Başarısının Tanımı

İndüksiyon fazı sonunda PAŞİ skorunda %75 ve üzeri gerileme olması diğer bir deyişle en az PAŞİ75'e ulaşılmaması (veya DGD ≤ 2 , DYKİ ≤ 5) kabul edilebilir bir başarıdır ve tedaviye devam edilir.

İdeal bir tedavi sonucunda ise en az PAŞİ90 ulaşılmaması (veya DGD ≤ 1 , DYKİ ≤ 1) beklenmektedir (Tablo 1) ^(15,16).

2017 yılında Amerikan Ulusal Psoriasis Vakfı tedavi hedefi olarak ilk üç ay içinde VYA ≤ 1 elde edilmesini ideal, VYA ≤ 3 veya PAŞİ75 cevabını kabul edilebilir hedef olarak belirleyerek VYA

hesaplamasını daha basit bir ölçek olarak ön plana çıkarmıştır ⁽¹⁷⁾.

İndüksiyon Fazı Sonunda Kısmi Yanıtın Tanımı

İndüksiyon fazı sonunda PAŞİ sokurunda %50 ile %75 arasında bir gerileme olması durumunda (veya PAŞİ ≤ 10) DYKİ'ye bakılır ve DYKİ ≤ 5 ise veya en az 5 puan gerileme varsa tedaviye devam edilir, DYKİ >5 ise tedavinin modifiye edilmesi önerilir.

İndüksiyon Fazı Sonunda Başarısızlığın Tanımı

İndüksiyon fazı sonunda PAŞİ skorunda %50 ve üzeri iyileşme sağlanamadığı yani PAŞİ50'ye ulaşılmadığı takdirde (veya DGD >2 , PAŞİ >10) DYKİ'ye bakılmaksızın yanıtızlık kabul edilerek tedavi modifikasyonu önerilir. Bu durum primer tedavi başarısızlığı olarak tanımlanır ve ilaç dozu ve uygulama sıklığı, ilacın kendisi değişebilir veya adjuvan eklenebilir ⁽¹⁵⁾.

İdame Fazında Tedavi Başarısının Tanımı

İndüksiyon fazında elde edilen tedavi başarısının devamlılığının sağlanması, diğer bir deyişle PAŞİ75'in (veya DGD ≤ 2 , PAŞİ ≤ 5) korunması durumunda minimum etkili dozda tedaviye devam edilir.

İdame Fazında Kısmi Yanıtın Tanımı

İdame tedavisi sırasında PAŞİ değişiminin %50 ile 75 arasında seyretmesi durumunda (veya PAŞİ ≤ 10) DYKİ'ye bakılır. DYKİ <5 ise tedaviye devam edilir, DYKİ ≥ 5 ise tedavi modifiye edilir.

İdame Fazında Başarısızlığın Tanımı

İdame tedavisi sırasında başlangıç (indüksiyon öncesi) PAŞİ'ye göre iyileşme oranının %50 veya altına inmesi durumunda diğer bir deyişle PAŞİ50'ye düşülmesi halinde (veya DGD >2 , PAŞİ >10) sekonder tedavi başarısızlığı olarak kabul edilir ve tedavi modifiye edilir ⁽¹⁴⁾.

Rebound

Tedavi bitiminden sonraki üç ay içinde başlangıç PAŞİ skorunda %125 artış veya psoriasis morfolojisinde değişim (eritrodermik veya jeneralize püstüler) rebound olarak kabul edilir ⁽¹⁵⁾.

Orta şiddetli psoriasisde tedavi**1. İdeal tedavi hedefi;**

- PAŞİ 90,
- DGD ≤ 1 , veya topikal tedavilerle kontrol altında minimal hastalık (DGD ≤ 2 ve PAŞİ < 5),
- DYKİ ≤ 1 ,
- Etkinlik kaybı olmadan uzun süreli remisyonlar,
- Komorbiditelerin stabil seyretmesi.

2. Tedavi başlangıcı ve altı aydan uzun süre boyunca uygun yanıt için aşağıdakilerden en az biri olmalıdır;

- PAŞİ75,
- PAŞİ < 5 ,
- DGD ≤ 1 ,
- DYKİ < 5 .

3. Minimum etkinlik kriteri;

- PAŞİ50,
- PAŞİ < 50 ve DYKİ < 5

⁽¹⁵⁾ Daudén ve ark.'dan alınmıştır .

Psorcutan® Beta

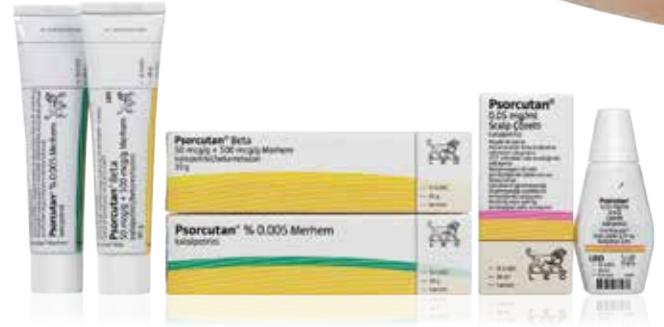
Kalsipotriol/Betametazon dipropiyonat



Sedef hastalığıyla yaşamaya destek olur.

Psoriasis hastalığı için ideal kombinasyon

**Psorcutan Beta,
Türkiye Psoriasis Tedavi Kılavuzu'nda
topikal tedavide ilk seçenek ilaçlar
arasında yer almaktadır.¹**

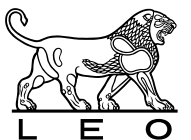


1) Schön MP, Boehncke WH. Psoriasis. N Engl J Med. 2005;352:189-1912
2) Norris DA. J Am Acad Dermatol. 2005;53:S17-25

PSORCUTAN® BETA Merhem KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİMİ: Etkin madde: 1 g PSORCUTAN® BETA merhem, 0,05 mg kalsipotriol (hidrat olarak) ve 0,5 mg betametazon (dipropiyonat olarak) içerir. **KLİNİK ÖZELLİKLER:** Terapötik endikasyonlar: Topikal tedaviye cevap veren stabil psoriasis vulgaris'in topikal tedavisi. Pozoloji ve uygulama şekli: PSORCUTAN® BETA etkilenen bölgeye günde 1 defa uygulanır. Önerilen tedavi süresi 4 haftadır. **Uygulama şekli:** PSORCUTAN® BETA etkilenen bölgeye sürülerek yedirilir. Optimal etkiyi elde etmek için, PSORCUTAN® BETA uygulandıktan hemen sonra duş alınmaması ya da banyo yapılmaması önerilmektedir. **Kontrendikasyonlar:** Kalsipotriol içermesi nedeniyle, PSORCUTAN® BETA kalsiyum metabolizması bozukluğu olduğu bilinen hastalarda kontrendikedir. **Özel kullanım uyarıları ve önlemleri:** Sistemik emilim nedeniyle ile topikal kortikosteroid tedavisi sırasında da, sistemik kortikosteroid tedavisi ile ilişkili adrenokortikal supresyon veya diabetes mellitusun metabolik kontrolü üzerine etki gibi advers reaksiyonlar ortaya çıkabilir. Maksimum haftalık doz (100 g) aşılsa kalsipotriol içeriği nedeniyle hiperkalsemi oluşabilir. **Diğer tıbbi ürünler ile etkileşim ve diğer etkileşim şekilleri:** Bilinen bir etkileşimi yoktur. **Gebelik ve laktasyon:** Gebelik kategorisi: C'dir. **Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler:** PSORCUTAN® BETA'nın araç veya makine kullanma becerisi üzerine bir etkisi yoktur ya da ihmal edilecek düzeydedir. **İstenmeyen etkiler:** Tedavi sırasında en sık bildirilen advers reaksiyonlar kaşıntı ve derinin pul pul dökülmesi gibi çeşitli deri reaksiyonlarıdır. **Doz aşımı ve tedavisi:** Önerilen doz aşıldığında serum kalsiyum düzeyleri artabilir; ancak tedavi kesildiğinde geriye döner. Hiperkalsemi semptomları poliüri, konstipasyon, kas güçsüzlüğü, konfüzyon ve komayı içerir. **FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER: Farmakodinamik Özellikler:** Bir vitamin D türevi olan kalsipotriolün in vitro verilere göre keratositlerin diferensasyonunu teşvik ettiği ve proliferasyonunu baskıladığı ortaya konulmuştur. Bu öngörü psoriasisteki etkinliğinin temelini oluşturur. Diğer topikal kortikosteroidler gibi betametazon dipropiyonat da altta yatan nedenlere etkili olmasa da antiinflamatuvar, kaşıntıyı önleyici, vazokonstrüktif ve immunosupresif özelliklere sahiptir. **Farmakokinetik özellikler:** Radyoaktif işaretli pomatla yapılan klinik çalışmalar PSORCUTAN® BETA'dan kalsipotriol ve betametazonun sistemik emiliminin 12 saat boyunca normal deriye (625 cm²) uygulanan dozun (2,5 g) %1'den daha az olduğuna işaret eder. **TİCARİ TAKDİM ŞEKLİ:** KDV'li perakende satış fiyatı: Psorcutan Beta Merhem: 57,91 TL TL (19.02.2020) Psorcutan Merhem: 32,66 TL (19.02.2020) Psorcutan Scalp Çözelti: 40,01 TL (19.02.2020) **RUHSAT SAHİBİ:** Abdi İbrahim İlaç San. ve Tic. A.Ş. Reşitpaşa Mah. Eski Büyükdere Cad. No: 4 34467 Maslak /Sarıyer/ İSTANBUL Tel: (0212) 366 84 00 Faks: (0212) 276 20 20 **RUHSAT NUMARASI:** 2019/567 **İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ:** İlk ruhsatlandırma tarihi: 16.11.2012 Yeni ruhsat tarihi: 25.10.2019



ABDİİBRAHİM



TOPIKAL TEDAVİ

SAVAŞ YAYLI

Giriş

Psoriasis hastalarının %70-80'i sınırlı/lokalize hastalığa sahip olup yalnızca topikal tedavi ile yönetilmektedir. Bu yönüyle topikal tedavi, psoriasis yönetimindeki en yaygın tedavi şeklidir. Buna ek olarak topikal tedavi, fototerapi veya sistemik tedavi alan hastalardaki dirençli lezyonlarda da kombinasyon şeklinde yönetimde yer alabilmektedir ⁽¹⁸⁻²⁰⁾.

Orta şiddette ve şiddetli hastalığı olan yaygın tutulumlu hastalarda yalnızca topikal tedavi kullanımı önerilmez. Eller, ayaklar, saçlı deri, yüz, genital bölgeler ve tırnaklar başta olmak üzere, lokalize / sınırlı, ancak topikal tedaviye dirençli hastalık varlığında sistemik tedaviler kullanılmalıdır ⁽¹⁾.

Genel prensipler

Topikal tedavi seçimi, hasta beklenti ve özellikleri yanında, lezyonların yerleşim yeri, infiltrasyonu, eritemin derecesi ve skuam miktarı gibi lezyon karakteristiklerine göre yapılmalıdır.

Topikal tedavi etkinliğinde rolü olan krem, pomad, losyon, jel, sprey, köpük vb. farmakolojik ilaç formülasyonları, lezyonların lokalizasyonlarına ve hasta tercihlerine dikkat edilerek seçilmelidir ⁽¹⁸⁾.

Kalsipotriol-betametazon dipropionat gibi fiks kombinasyon preparatları tedaviyi kolaylaştırmaktadır. Bunun yanında uygun topikal tedaviler günün farklı zamanlarında, birbirleri ile kombine edilerek kullanılabilir. Oklüzyon, akraller gibi uygun lokalizasyonlardaki kalın plaklarda veya tırnaklarda özellikle kortikosteroidlerin etkinliğini arttırıcı bir uygulama olarak kullanılabilir ^(21,22).

Topikal tedavilerin daha güçlü olanları, başlangıç dönemlerinde ve kısa süreli olarak hastalığın kontrol altına alınmasını sağlamak amacıyla kullanılmalı, daha sonra ise aralıklı kullanım seçilmelidir. Hastalığın kontrol altında tutulması amacıyla uzun dönem topikal tedavi gereksinimi olan hastalarda en az yan etkiye sahip olan

ilaçlar seçilmelidir. Başta güçlü topikal ilaçlar kullanan hastalar olmak üzere, topikal tedavi altındaki psoriasis hastaları düzenli olarak dermatolog değerlendirmesinde bulunmalıdır. Topikal tedaviye yüksek uyum, başarının önemli bir şartı olup, başta ilaç, formülasyon seçimi ve günlük uygulama sayısı olmak üzere uyumu etkileyen tüm faktörler dikkatle değerlendirilmelidir ^(18,1).

Hangi hastada topikal tedavi?

Topikal tedavi, monoterapi olarak hafif şiddette psoriasis hastalarında kullanılır (VYA ≤ 10 / PAŞİ ≤ 10 / DGD ≤ 2 ve DYKİ ≤ 10). Orta şiddette ve şiddetli psoriasis hastalarında sistemik tedaviler veya fototerapiye dirençli sınırlı lezyonlarda mevcut tedaviye ek olarak topikal tedavi ile kombinasyon yapılabilir ⁽¹⁾.

Erişkinlerde topikal tedavi seçimi

Psoriasisın topikal tedavisinde ilk sıra seçenekler, kortikosteroidler, D vitamini analogları, kalsipotriol-betametazon dipropionat, tazaroten ve kalsinörin inhibitörleridir (Tablo 1,3-6). Ülkemizde mevcut olan diğer topikal tedavi seçenekleri salisilik asit ve nemlendiricilerdir. Antralin, tarihi değeri olan topikal bir tedavi olup güncel kullanımda pek yeri yoktur.

Psoriatik plaklarda hızlı kontrolün sağlanması amacıyla plak kalınlığına göre 2-4 hafta kısa dönem güçlü bir topikal kortikosteroid veya kalsipotriol-betametazon dipropionat kombinasyonunun kullanımı seçilmelidir. Bu tedavi gerektiğinde aralıklarla tekrarlanabilir. Çok güçlü ve güçlü kortikosteroid sınıfları ile kalsipotriol-betametazon dipropionat kombinasyonu atrofi başta olmak üzere yan etkiler nedeni ile uzun süreli düzenli kullanım için önerilmez. Topikal kortikosteroidlerin günde tek uygulaması etkili olup yan etki riskini de azaltmaktadır. Çok güçlü kortikosteroid sınıfının en bilinen örneklerinden klobetazol haftalık 50 gr üzerinde kullanılmamalıdır ⁽¹⁸⁾.

Topikal tedavide idame için ön plandaki seçenekler vitamin D analoglarıdır ⁽²¹⁻²³⁾. Vitamin D analogları yaygın kullanımda hiperkalsemiye yol açabildiğinden haftada 100 gr üzerinde kullanılmamalıdır. İdame tedavisinde vitamin D analoglarının etkisiz veya intoleran olduğu

olgularda, tazaroten kortikosteroidlerden daha önce değerlendirilmelidir ⁽²³⁾. Vitamin D analogları ve kalsinörin inhibitörleri standart olarak günde iki kez, tazaroten günde bir kez kullanılan tedavilerdir ⁽¹⁸⁾.

Kalın ve infiltrate, skuamı bol plaklarda topikal tedavi, salisilik asit ile kısa bir başlangıç tedavisi veya kortikosteroid ile salisilik asit kombinasyonu şeklinde düzenlenebilir ⁽²⁴⁾. Nemlendiricilerin düzenli kullanımı günlük deri bakımının bir bileşeni olup, kaşıntı dahil semptomlara sınırlı katkı sağlayabilir ⁽²³⁾.

Lokalizasyona göre seçim

Saçlı deri, intertrijnoz bölgeler veya genital bölge tutulumunun, topikal tedavide özel yaklaşımlar gerektirdiği unutulmamalıdır (Tablo 2). Gövde ve ekstremitelerdeki psoriatik plaklarda başlangıç tedavisi olarak güçlü topikal kortikosteroidler veya kalsipotriol-betametazon dipropionat kombinasyonu seçilmelidir ^(18,25). Saçlı deride kalın skuamı plaklar varlığında, tedavinin başlangıcı, salisilik asit ve çeşitli yağ preparatları ile yapılmalıdır. Saçlı deride hızlı kontrolün sağlanması amacıyla başlangıçta kısa dönem kullanılan güçlü kortikosteroidler tedavinin etkin bileşenidir. Saçlı deri lezyonlarında idame tedavisinde öncelikle vitamin D analogları kullanılmalıdır ⁽²²⁾.

Yüz ve fleksural alan lezyonlarında, hastalık kontrolü için öncelikle düşük ve orta güçte kortikosteroidler kısa süreli kullanım için değerlendirilebilir. Psoriasisle onaysız olmakla birlikte takrolimus ve pimekrolimusun günde iki kez uygulanması, yüz, genital bölge ve fleksural alanlarda orta güçte kortikosteroidlere yanıtı olmayan veya yan etki potansiyeli yüksek olgularda topikal tedavinin önemli bir seçeneğidir. Yüz ve fleksural alanlarda vitamin D analogları ve tazaroten iritasyon yapıcı etkileri ile ön planda düşünülmemelidir ^(18,22).

Palmoplantar bölgelerde pomad formunda güçlü kortikosteroidler veya bunların salisilik asit ile kombinasyonları ilk seçenek olarak kullanılmalıdır ⁽²²⁾. Kortikosteroidlerle oklüzyon seçeneği, bu bölgelerdeki kalın ve tedavi yanıtı düşük plaklarda akılda tutulmalıdır ⁽²¹⁾. Tırnak psoriasisinde topikal tedaviye direnç yüksek

olup, yönetim kortikosteroidler, kalsipotriol-betametazon dipropionat, vitamin D analogları veya tazaroten ile düzenlenebilir ⁽²⁶⁾.

Kombinasyonlar

Kortikosteroidler ve vitamin D analogları, fiks kombinasyon kalsipotriol-betametazon dipropionat dışında da kombine edilerek kullanılabilirler. Bu kombinasyon, özellikle idame döneminde hafta içi D vitamini analogu ve hafta sonu kortikosteroid tedavileri şeklinde de olabilir ^(23,27).

Salisilik asit ile kombinasyonu kortikosteroidlerin penetrasyon ve etkinliğini artırdığından kalın ve skuamı bol plaklarda tercih edilebilecek bir kombinasyondur ⁽²⁴⁾. Kortikosteroid ve tazaroten kombinasyonu, tazarotenin iritasyon, kortikosteroidlerin ise atrofi yan etkilerinin azaltılması yanında daha yüksek bir klinik etkinlik ortaya koyabilir ⁽²⁸⁾.

Çocuklarda topikal tedavi

Çocuklarda plak psoriasisın yönetiminde önde gelen topikal tedavi seçenekleri kortikosteroidler ve D vitamini analoglarıdır. Çocuklar ve bebeklerde topikal kortikosteroidler, artmış sistemik emilim sonucu büyüme gelişme geriliği dahil önemli yan etkileri göz önünde bulundularak dikkatle kullanılmalıdır ⁽¹⁸⁾.

Vitamin D analoglarının 2-12 yaş arasındaki çocuklarda daha düşük haftalık dozlar ile kullanımı güvenli bulunmaktadır ⁽²⁹⁾. Kalsinörin inhibitörleri 2 yaş altında kontrendike olup, daha büyük çocuklarda alternatif bir tedavi olarak değerlendirilmelidir. Sistemik emilim ve toksisite riski nedeniyle salisilik asit pediatrik yaş grubunda kullanımı uygun değildir. Çocuklarda tazaroten kullanımı yeterli veri bulunmadığından önerilmez ⁽¹⁾.

Gebelik ve laktasyonda topikal tedavi

Gebelikte plak psoriasis yönetiminde önde gelen topikal tedavi seçeneği kortikosteroidler olup, ardından daha düşük haftalık dozları ile D vitamini analogları değerlendirilebilir. Gebe hastalarda, topikal kortikosteroidlerin çok güçlü ve güçlü grupta olanlarında daha düşük haftalık dozlar seçilmelidir. Gebe hastalarda kalsinörin inhibitörleri, kısa süreli olarak ve sınırlı miktarlarda bir alternatif olarak değerlendirilebilir. Gebelikte tazaroten kullanımı mutlak kontrendike olup önerilmez. Gebe hastalarda salisilik asit kullanımı, ilacın konsantrasyonu ve haftalık miktarı düşük tutularak değerlendirilebilir ⁽³⁰⁾.

Laktasyonda salisilik asit kullanımı dışında diğer topikal tedaviler için herhangi bir risk öngörülmemektedir. Laktasyonda salisilik asit kullanılacaksa, memelere sürülmemesi, yüzdesi, miktarı ve süresinin daha sınırlı seçilmesi gereklidir ⁽³⁰⁾.

Tablo 1. Psoriasisde topikal tedavi seçenekleri*	
1.seçenek ilaçlar	Kortikosteroidler D vitamini analogları** Kalsipotriol-Betametazon dipropionat Tazaroten Kalsinörin inhibitörleri
2.seçenek ilaçlar	Salisilik asit Antralin
Destek Tedavi	Nemlendiriciler

* Menter ve arkadaşlarının⁽²²⁾ çalışmasından uyarlanmıştır.

** Ülkemizde yalnızca kalsipotriol mevcuttur.

Tablo 2. Lezyonların lokalizasyonuna göre öncelikli tedaviler	
Gövde ve ekstremiteler	Güçlü etkili kortikosteroidler Kalsipotriol-Betametazon dipropionat D vitamini analogları Tazaroten
Saçlı deri	Güçlü etkili kortikosteroidler D vitamini analogları
Yüz ve kıvrım bölgeleri	Zayıf-orta etkili kortikosteroidler Kalsinörin inhibitörleri

Tablo 3. Topikal kortikosteroidler: Özet*

Endikasyon	Hafif şiddette plak tip psoriasisde monoterapi Orta ve şiddetli psoriasisde kombine terapi Yüz ve intertrijinöz 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, telanjiyektazi, 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	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

*Menter ve arkadaşlarının⁽¹⁸⁾ çalışmasından uyarlanmıştır.

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 irritasyon > 100 gr/hafta üzerinde kullanımda serum Ca artışı Fotosensitivite; ancak UVB ile kombinasyonu kontrendike değil
Gebelik/laktasyon	Düşük haftalık dozları ile güvenli kabul edilmekte
Çocuklarda kullanım	Güvenli olduğu düşünülmekte

*Menter ve arkadaşları⁽¹⁸⁾ ile Rademaker ve arkadaşlarının⁽²⁹⁾ çalışmalarından uyarlanmıştır.

Tablo 5. Tazaroten: Özet*

Endikasyon	Hafif şiddette plak tip psoriasisde monoterapi Orta ve şiddetli psoriasisde kombine terapi
Doz	Günde bir kez
En etkin kullanım	Topikal kortikosteroidler ile kombinasyon
Kontraendikasyon/yan etkiler	Kaşıntı ve yanma hissi
Gebelik/laktasyon	Önerilmez
Çocuklarda kullanım	Yeterli veri yok

* Menter ve arkadaşlarının⁽¹⁸⁾ çalışmasından uyarlanmıştır.

Tablo 6. Takrolimus ve pimекrolimus: Özet*

Endikasyon	Yüz ve intertrijinöz psoriasisde endikasyon dışı kullanım
Doz	Günde iki kez
Kontraendikasyon/yan etkiler	Özgül kontrendikasyon yok Kaşıntı ve yanma hissi
Gebelik/laktasyon	Kısa süreli ve sınırlı miktarlarda alternatif seçenek
Çocuklarda kullanım	Sınırlı sayıda olgu ve olgu serileri var

* Menter ve arkadaşları⁽¹⁸⁾ ile Rademaker ve arkadaşlarının⁽²⁹⁾ çalışmalarından uyarlanmıştır.

Tedavide Popülarite

ZORANTE

60 g Krem
psoriasis'te
geri
ödemede!

3.
NESİL RETİNOİD
GÜCÜ



Zorante 60 g	Endikasyon	ICD Kodu	Rapor Süresi
Sadece ayakta raporlu, uzman hekimi (dermatoloji) ile ödenir.	Plak Psoriasis	L 40.0	2 yıl

ZORANTE % 0.1 Jel / ZORANTE % 0.1 Krem Kısa Ürün Bilgisi FORMÜLÜ: 100 g jelde 0.1 g tazaroten (%0.1) içerir. 100 g kremde 0.1 g tazaroten (%0.1) içerir. **ENDİKASYONLARI:** ZORANTE %0.1 Jel toplam vücut yüzünün %20'sine kadar yayılması olan stabil plak psoriasis için topikal tedavisi endikedir. Ayrıca ZORANTE %0.1 Jel hafif ve orta derecedeki fasyal akne vulgarisi hastaların topikal tedavisinde endikedir. ZORANTE'nin daha önce diğer retinoidlerle tedavi edilmiş veya oral antibiyotiklere dirençli hastalarda akne tedavisindeki etkinliği araştırılmamıştır. Zorante %0.1 Krem plak psoriasis için hastaların topikal tedavisinde endikedir. Zorante %0.1 Krem akne vulgarisi hastaların topikal tedavisinde endikedir. **KULLANIM ŞEKLİ VE DOZAJ:** ZORANTE Jel: Tazaroten deri reaksiyonlarını değerlendirmek için düşük konsantrasyonda başlanmalı, %0.1'e kademele olarak çıkarılmalıdır. Psoriasis tedavisinde, günde bir kere akşamdan önce bir jel tabakası uygulanmalıdır; ilacın yalnızca hasta dokularına uygulanmasına dikkat edilmelidir, sağlıklı deri ya da kıvrımlara jel uygulanmamalıdır. Uygulama toplam vücut yüzünün %20'sini kapsamalıdır. Hastanın derisinde daha fazla kuruma ve irritasyon görülürse, tolere edilebilirliği arttırmak amacıyla (farmasötik olarak etkin içeriği olmayan) etkili ve yağlı bir emolyan uygulanabilir. Irritasyon gibi sıkıntılar engellemek için, psoriyatik plağın etrafındaki sağlıklı deri için çinko içeren ürünler ile kaplanabilir. Tedavi süresi genellikle 12 aya kadar klinik çalışmalar ile araştırılmıştır. ZORANTE krem ince bir tabaka halinde (2 mg/cm²) günde bir sefer akşamları, psoriyatik lezyonları kaplayacak şekilde uygulanır. Eğer uygulama öncesinde dış alımışsa, krem uygulamasından önce cilt kurulmalıdır. Eğer emolyanlar kullanılacaksa, ZORANTE krem uygulamasından az bir saat önce kullanılmalıdır. Etkilenmemiş cilt irritasyona açık olabileceğinden dolayı ZORANTE krem etkilenmemiş cilt alanlarına uygulanmamalıdır. **İSTENMEYEN ETKİLER:** İnsan dermal güvenlik çalışmaları, tazaroten jelde alerjik temas hassasiyeti, fotosensitizite veya fotodermiyeye neden olmamıştır. ZORANTE jel/krem ile çok yaygın: Kaşıntı (pruritus), yanma hissi, eritem ve irritasyon. ZORANTE jel/krem ile yaygın: Deri soyulması, spesifik olmayan deri döküntüsü, iritan kontakt dermatit, ciltte ağrı, psoriasis kötleme, kaşıntılı, inflamasyonlu ve kuru deri. Pazarlama sonrası deneyim: Kabarıklık, cilt renginde değişim (deri hiperpigmentasyonu ve hipopigmentasyonu dahil). **DİĞER TIBBİ ÜRÜNLER İLE ETKİLEŞİMLER VE DİĞER ETKİLEŞİM ŞEKİLLERİ:** Tazaroten Jel'in farmakokinetik özellikleri etkisi progestin içeren oral kontraseptiflerde (minihap) değerlendirilmemiştir. Irritasyonu yol açan veya güçlü kurutucu etkisi olan farmasötik ve kozmetik preparatların eşzamanlı kullanımından kaçınılmalıdır. Bu ürünlerin etkisi geçene kadar ZORANTE kullanımından kaçınılmalıdır. Tazaroten Krem ile hiçbir resmi ilaç-ilaç etkileşim çalışması yapılmıştır. Irritasyonu yol açan veya güçlü kurutucu etkisi olan farmasötik ve kozmetik preparatların eşzamanlı kullanımından kaçınılmalıdır. **KONTRENDİKASYONLAR:** ZORANTE jel/ krem/ilacın içeriğinde bulunan maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık, gebelik veya gebelik planlayan kadınlarda emziren kadınlarda, üstünlük psoriasis, eritemoid psoriasis, kıvrım yerlerine (intertrigo), yüz ve saçlı deriye uygulanmamalıdır. Sıkıca kapatılan bandajların (oklüzyif bandajların altına uygulamada veya psoriasis tedavisi için harici kullanıma yönelik diğer ilaçlarla (kömür katranı, şampuanlar dahil) birlikte kullanılmamalıdır. **ÖZEL KULLANIM UYARILARI VE ÖNEMLERİ:** ZORANTE jel/krem haricen kullanılır. ZORANTE yalnızca psoriyatik lezyonlara uygulanmasına dikkat edilmelidir. Psoriasis ve akne tedavisinde toplam vücut yüzünün %20'sinden fazlasına uygulanmamalıdır. Hastalar ilacı gözle, göz kapagı ile ve ağzıla temas etmemeleri konusunda uyarılmalıdır. Deride irritasyon oluşması durumunda, ZORANTE tedavisine ara verilmelidir. Hastalar, ZORANTE tedavisi esnasında aşırı UV ışınına (güneş ışığı, solarium, PUVA ya da UVB tedavisi de dahil) maruz kalmaktan kaçınılmalıdır. Hastalar Tazaroten kullanımı süresince en az 15 SPF'li güneş koruyucu kremler kullanmalı ve koruyucu güysiler kullanmalıdır. Güneş yangı olan hastalar tamamen iyileşene kadar Tazaroten kullanmamalıdır. Meslekleri gereği güneş ışığına fazla maruz kalan ya da gün içinde aşırı duyarlı kişiler ZORANTE tedavisi sırasında uyarılmalıdır. Tazaroten fotosensitizan ilaç (örn. ilacız, tetrasiklin, florokromon, fenotiazin, sulfonamid) ile alınan vakalarda dikkatli kullanılmalıdır. ZORANTE'nin oklüzyon meydanı ya da diğer antipsoriyatik ajanlarla birlikte kullanımı konusunda terapötik çalışmalar yapılmamıştır. Emilimi engelleyecek durumlardan azı indirilmelidir. Topikal emolyan ve kozmetikler ZORANTE'den az bir saat sonra uygulanmalıdır. Rüzgar veya soğuk gibi ol noktadaki hava koşulları Tazaroten jel kullanan hastalar için daha rahatsız edici olabilir. Bazı hastalar artan pruritus, yanma, cilt kızamığı ve soyulma yaşayabilir. Bu etkiler ortaya çıkarsa, cilt bütünlüğü düzlene kadar ilaç kullanımı durdurulmalıdır veya hastaların tolere edilebileceği aralıklarla kullanılmalıdır. ZORANTE bütüldiroksianisol ve bütüldiroksitoluen içerir, bu nedenle lokal deri reaksiyonlarına (ör. kontakt dermatit) veya göz ve mukoz membranda irritasyona neden olabilir. ZORANTE benzil alkol içerir ancak kullanımı potansiyel uyan gerektirmemektedir. **Pediyatrik Popülasyon:** Tazarotenin 18 yaş altındaki psoriasisli hastalarda ve 12 yaş altındaki akneli hastalarda güvenlik ve etkinlik çalışmaları yapılmamıştır. **GEBELİK VE LAKTASYON: GEBELİK KATEGORİSİ:** Gebelik kategorisi X'dir. Çocuk doğurma potansiyeline sahip kadınlarda potansiyel risk konusunda uyarılmalı ve ZORANTE kullanımı sırasında uygun doğum kontrol yöntemleri kullanılmalıdır. Normal menstrüasyon döneminde başlanması gereken ZORANTE tedavisine başlamadan önceki 2 hafta içinde, insan koruyucu gonadotropin (hCG) için en az 50 mIU/ml duyarlılık bir gebelik testinin sonucu negatif olmalıdır. Tazarotenin anne sütüne alması ile ilgili veri mevcut değildir ancak hayvanlara ilişkin veriler, sütte atılımı olas olduğunu göstermektedir. Tazarotenin emzirme sırasında güvenli kullanımı tespit edilmemiştir. Bu nedenle emzirme yapan ve tedavi yapan göz önünde bulundurulmalıdır emzirme veya ZORANTE kullanımı durdurulmalıdır. **ARAC VE MAKİNE KULLANIMI ÜZERİNDEKİ ETKİLER:** ZORANTE'nin araç veya makine kullanma becerisi üzerine bilinen bir etkisi yoktur. **DOZ ASIMI TEDAVİSİ:** Tazarotenin aşırı miktarda kullanımı için, topikal emolyan ve kozmetikler ZORANTE'den az bir saat sonra uygulanmalıdır. ZORANTE oral kullanımı durumunda, Vitamin A (hipervitaminöz A) veya diğer retinoidlerin alımı ile aynı belirti ve semptomlar (siddetli baş ağrısı, bulantı, kusma, uyuşukluk, iritabilite ve pruritus) oluşabilir. Oral kullanım söz konusu olursa hastalar izlenmeli ve gerekirse uygun destekleyici ölçümler yapılmalıdır. **RUHSAT TARİHİ:** ZORANTE Krem: 13.02.2018, ZORANTE Jel: 13.02.2018 **RUHSAT NUMARASI:** ZORANTE Krem: 2018/70, ZORANTE Jel: 2018/70 **AMBALAJIN NİTELİĞİ VE İÇERİĞİ:** Karton kutuda, polietilen kapaklı iç tarafı lakla kaplanmış 30g ve 60 g alüminyum tüplerde. **PERAKENDE SATIŞ FİYATI (KDV Dahil):** ZORANTE 30 g Krem: 53.74 TL, ZORANTE 60 g Krem: 81.94 TL, ZORANTE 30 g Jel: 53.74 TL, (Şubat 2020) **RAF ÖMRÜ:** 24 ay. Kapak açıldıktan sonra 12 ay. **SAKLAMAYA YÖNELİK ÖZEL TEDBİRLER:** ZORANTE Krem: Açılmadan önce ZORANTE'yi 25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız. Açıldıktan sonra ZORANTE'yi 25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız. Açıldıktan sonra ZORANTE'yi 25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız. **RUHSAT SAHİBİ:** Farma-Tek İlaç San. ve Tic. A.Ş. Serifali Mah. Bayraktar Bulvarı, Beyan Sok.No:12 34775 Ümraniye/İstanbul **URETİM YERİ VE ADRESİ:** Farma-Tek İlaç San. ve Tic. A.Ş. Kırklareli Organize Sanayi Bölgesi 1.Cad. Kizilcedere Mevkii No:12 39160 Merkez/Kırklareli. Detaylı bilgi için lütfen firmamızı arayınız. **Farma-Tek İlaç San. ve Tic. A.Ş. Serifali Mah. Bayraktar Bulvarı Beyan Sok. 34775 No:12 Ümraniye/İstanbul. Tel: (0216) 314 23 23 Fax: (0216) 314 62 65 www.farma-tek.com, e-mail: info@farma-tek.com. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijans Merkezi (TUFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0800 314 00 08; faks: 0312 218 35 99) ▼ Bu ilaç etkilere tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik bilgisini hızlı olarak bilgilendirmesi sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TUFAM'a bildirmeleri beklenmektedir.**

ZORANTE

%0.1 Krem / Jel Tazaroten



FOTOTERAPİ

MELİH AKYOL

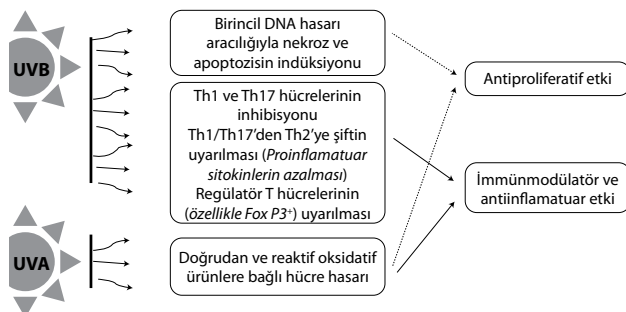
Tanım, ilke ve mekanizmalar

Ultraviyole ışınması (UV) elektromanyetik spektrumun bir parçasıdır. Fonksiyonel olarak bakıldığında UV ışınması, UVA (320-380 nm), UVB (280-320 nm) ve UVC (100-280 nm) olmak üzere üç gruba ayrılır. UVA aralığı, UVA1 (340-400 nm) ve UVA2 (320-340 nm) olmak üzere iki grupta incelenebilir. Ayrıca UVB, fototerapi uygulaması açısından ele alındığında, 280-320 nm'lik geniş bant ve 311 nm'lik sınırlı dar bant UVB adlarıyla yöntemsel iki gruba da ayrılabilir ⁽³¹⁾.

Kısa dalga boyu nedeniyle UVB epidermiste hızla absorbe edilir ama az bir kısmı (%15) yüzeyel dermise penetre olur. Uzun dalga boyu nedeniyle UVA'nın enerjisi çok daha yavaş absorbe edilir ve bu nedenle dermisen derin tabakalarına penetre olabilir ⁽³¹⁾.

Psoriasisde bireyselleştirilebilir tedavi seçeneklerinin oluşturulabildiği fototerapinin temel etki mekanizmaları Şekil 1'de görülmektedir ⁽³¹⁻³³⁾.

Şekil 1. Fototerapide temel etki mekanizmaları

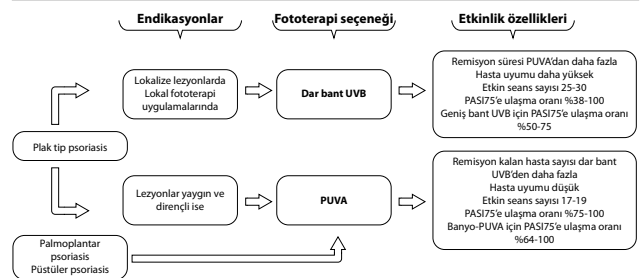


Etkinlik ve tedavi seçimi

Fototerapi, topikal tedaviye yanıt alınamayan, topikal tedavi yan etkileri gözlenen ya da topikal tedavi uygulanması lezyon yaygınlığı nedeniyle uygun olmayan hastalarda, fototerapi yan etki ve kontrendikasyonları dikkate alınarak uygulanan bir tedavi seçeneğidir. Fototerapi uygulama kararı alınan hastaların, fototerapi merkezine ulaşım gibi tedaviye uyum özellikleri dikkate alınmalıdır.

Psoriasis kliniğine göre fototerapi tedavi algoritması ve etkinlik özellikleri Şekil 2'de görülmektedir.

Şekil 2. Psoriasisde fototerapi algoritması



UVB tedavisi geniş ve dar bant olmak üzere iki farklı şekilde yapılabilir. Dalga boyunun 311 nm olan dar bant UVB fototerapisi, hem terapötik hem de maliyet etkin olması itibarıyla psoriasisde en yaygın kullanım alanına sahip fototerapi seçeneğidir ^(31,34,35). Bununla birlikte lokalize lezyonlar için 312 nm düz tip dar bant UVB tedavisi gibi yeni uygulamalar da tedavi seçenekleri arasına girmiştir ⁽³³⁾.

Günlük pratikte dar bant UVB, geniş bant UVB'ye göre çok daha sık kullanılmaktadır. Jeneralize plak psoriasisde dar bant UVB tedavisi, geniş bant UVB'ye göre daha etkilidir ⁽³⁶⁻³⁸⁾. Yine dar bant UVB fototerapisi PUVA'ya göre daha güvenli olduğu için günlük pratikte tercih edilmektedir ⁽³⁹⁾. Jeneralize püstüler psoriasisde kronik dönemde PUVA önerilebilir. Dar bant UVB ise ya ilk seçenek ilaçla birlikte ya da ilk seçenek ilacı takiben önerilebilir ⁽⁴⁰⁾.

Fototerapide idame tedavileri konusunda yeterli veri bulunmadığı için önerilmemektedir. Bununla birlikte idame tedavi kararı verirken, diğer tedavilerin yan etkileri, komplikasyonlar ve kontrendikasyonlar temelinde hasta odaklı yaklaşım esas alınmalıdır ^(32, 41-44).

Dar bant UVB, psoriasis olgularında genellikle ilk fototerapötik seçenektir. Vücut yüzey alanının %10'undan fazla tutulum olduğunda dar bant UVB fototerapisi planlanmalıdır ⁽⁴⁵⁾.

Tedaviye yanıtızlık, tedaviden sonra hızlı nüks, yüksek PASI düzeyleri ya da direnç durumlarında PUVA ikinci seçenektir. Dar bant fototerapiye yanıtızlık, PUVA tedavisine de yanıtızlığın bir belirtici değildir ⁽⁴⁶⁾.

PASI'nin yüksek olduğu olgularda, dbUVB tedavisine yanıtın az ya da olmadığı durumlarda, PUVA indüksiyon tedavisi olarak tercih edilebilir ⁽⁴²⁾. Topikal ya da banyo PUVA uygulamaları, sistemik toksisitenin önlenmesi açısından uygun olabilir. Topikal PUVA, oral PUVA kadar etkili ve toplam doz ise 2-6 kat daha az olabilir ⁽⁴⁷⁻⁴⁸⁾. 8-MOP banyo ve oral PUVA, TMP banyo PUVA'ya tercih edilmelidir ⁽⁴⁹⁻⁵¹⁾.

PUVA tedavisinin psoriasis tiplerine göre kullanım endikasyonları tablo 1'de verilmektedir. PUVA psoriasisde çok etkilidir ama DNA hasarına neden olması ve karsinojenik potansiyeli önemli bir dezavantajdır. Bu nedenle kullanım endikasyonu net olarak belirlenmelidir ⁽³¹⁾.

Tablo 1. Psoriasis tiplerine göre PUVA endikasyonları			
Psoriasis tipleri	Sistemik PUVA	Banyo PUVA	El/ayak PUVA'sı
Psoriasis vulgaris	+	+	-
Palmoplantar psoriasis	-	-	+

Psoriasis hastalarında sistemik konvansiyonel ve biyolojik ajan tedavilerinin kardiyovasküler hastalığı önleyici etkilerinin olduğu bilinmektedir ⁽⁵³⁻⁵⁵⁾. Bu nedenle fototerapi planlanan olgularda kardiyovasküler risk değerlendirmesi yapılması ve tedavi planının hasta odaklı olarak yapılması önerilir.

Uygulama, dozaj ve tedavi Şeması

Fototerapiden önce hastalara genel bir bilgilendirme yapılmalı ve yaş, bireysel ultraviyole duyarlılıkları, ultraviyole kabininde durup durmayacağı, önceki fototerapi seansları ve alınan yanıtlar ve kümülatif doz değerlendirilmelidir. Erkek hastalar tedavi sırasında genital bölgelerini korumaları konusunda uyarılmalıdır. Her hastanın tüm deri muayenesi yapılmalı ve tedavi başladıktan sonra her 2-3 ayda bir klinik etkinlik değerlendirilmesi ve tedaviye uyum gözden geçirilmelidir ^(32, 44, 47).

Minimal eritem dozu (MED) pembe renkte fark edilebilir bir eriteme yol açan en düşük ışımaya dozudur ve mJ/cm² olarak ölçülür. Nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar, kalsiyum kanal blokerleri ve fenotiazinler gibi ilaç kullanımı minimal eritem dozunu etkileyebilir ^(42, 56).

Fotosensitivitenin değerlendirilmesi için sırtın alt bölümünde ya da kalçada 1 (bir) cm çapındaki küçük dairesel alanlara (genellikle 6-8 alana), 10 mJ/cm² ya da $\sqrt{2}$ oranında (1.41) artışlarla UVB ışınması uygulanır. UVB'ye bağlı pik eritem 12-15. saatte belirdiği için değerlendirme, ışımaya uygulandıktan 20±4 saat sonra yapılmalıdır. UVB'nin başlangıç terapötik dozu, yanık oluşum riskini azaltmak için MED'in %35-70'i olabilir ⁽³²⁾.

Deri tipine göre tedavi dozunun belirlenmesi de mümkündür ve uygulamada daha kullanışlı olabilir. Her iki yöntemde de etkinlik benzerdir ^(44, 57-60). Başlangıç dozu genellikle ortalama 150-400 mJ/cm² olmakla birlikte deri tipine göre önerilen başlangıç dozları değişebilir ⁽⁴⁵⁾ (Tablo 2).

Tablo 2. Deri tipine göre önerilen UVB başlangıç dozları

Fitzpatrick deri tipi	Deri rengi ve Özellikleri	Doz (mJ/cm ²)
I	Beyaz, çok açık ten, kızıl/sarı saç, mavi gözler, çiller; daima yanar	100-200
II	Beyaz, açık ten, kızıl/sarı saç, mavi/yeşil/ela gözler; genellikle yanar, zor esmerleşme	200-300
III	Buydağ ten, göz veya saçlarda açık renk; bazen hafif yanık, kademeli olarak esmerleşme	300-400
IV	Kahverengi tipik Akdeniz ten rengi; nadiren yanar, kolayca esmerleşme	400-500
V	Koyu kahverengi, Orta Doğu teri tipleri; çok nadiren yanar, çok kolay esmerleşme	500-600

Psoriasisde etkin tedavi için haftada 2-3 kez uygulama yapılmalıdır ⁽⁴²⁾. En yüksek düzeyde UVB eritemi, 24 saatten daha kısa sürede ortaya çıktığı için, artışlar her bir başarılı tedavi sonrasında yapılabilir. Doz artışının amacı, optimal bir klinik doz belirteci olarak, saptanabilir düzeyde minimal bir eritemi sağlayabilmektir ⁽³²⁾. Suberitemojenik dozda tedavi de etkilidir ama tedavi süresi uzar. Eritemojenik dozda ortalama tedavi sayısı 15-20 iken, suberitemojenik dozda ortalama tedavi sayısı 25'tir ⁽⁴²⁾.

Her bir tedavide ideal doz artışı, mevcut çalışmalarından elde edilen verilere göre %10-20'dir ^(61, 62). Deride oluşabilecek eritem, tedavi uygulandıktan sonraki 24 saatten daha kısa süre soluyorsa doz artışı yapılabilir. Eğer oluşan eritem 24-48 saat devam ediyorsa doğal ya da artifisyel UV maruziyetinden sakınmak gerekir. Böyle bir durumda doz artışları %10 ile sınırlandırılabilir. Eritemin 48 saati aşması halinde, o gün tedavi yapılmaz ve kalıcı eriteme neden olmayan son düşük doza dönüş yapılmalıdır ^(63, 64).

Hasta odaklı yaklaşımla idame tedavi endikasyonu konması halinde, temizlenmeyi sağlayan son dozda dört hafta boyunca haftada iki gün, sonraki dört hafta boyunca ise haftada bir gün uygulama yapılabilir. Daha uzun süreli idame planlanan bir hastada ise son doz %25 oranında azaltılmalı ve hasta her 1-2 haftada bir tedavi almalıdır ⁽⁶³⁾.

dbUVB fototerapisinde 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. Deri tipinden bağımsız olarak yüz bölgesinde maksimum doz 1 J/cm²'yi aşmamalıdır ^(47,60,63,64).

dbUVB tedavisi alan bir hasta tedaviye 4-7 gün gelmemişse son uygulama dozuyla, 1-2 hafta gelmemişse %25 azaltarak, 2-3 hafta gelmemiş-

se %50 azaltarak ya da baştan başlayarak, 3-4 hafta gelmemişse baştan başlayarak tedaviye devam edilebilir. Dört haftayı aşan durumlarda ise tedavi yeniden başlatılmalıdır. Doz artımı sonucunda eritematöz bir reaksiyon olmuşsa doz %50 azaltılır ve bundan sonraki doz artışları %10 ile sınırlanır ^(47,65).

Tedavi etkinliği 4-6 haftada bir değerlendirilmelidir. Ayrıca 350 tedaviden fazla dar bant UVB tedavisi yapılan hastaların tüm hayatları boyunca, yılda bir kez rutin deri karsinomu muayenesi yapılmalıdır ⁽²⁾.

PUVA tedavisinde farklı uygulama yöntemleri kullanılabilir. Tablo 3'te bu yöntemler özetlenmektedir ^(47,2).

Tablo 3. 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 4'te psoriasisde deri tipine göre PUVA uygulamasının temel özellikleri verilmektedir ^(48,66).

Tablo 4. Psoriasisde deri tipine göre oral PUVA tedavisinin temel özellikleri

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

Deri tipine göre PUVA tedavi rejimi ise Tablo 5'te verilmektedir ⁽⁴⁷⁾.

Tablo 5. 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

Topikal PUVA tedavisi için görece olarak uygun hastalar tablo 6'da verilmektedir ^(2,67).

Tablo 6. Topikal PUVA tedavisi için görece olarak uygun olan hastalar

Gastrointestinal sistem patolojisi olanlar
Kataraktı olan hastalar
Gözlerin korunmasında uyum sorunu olan hastalar
Warfarin gibi psoralen etkileşimi olan ilaç kullananlar
El ve ayak psoriasis gibi lokalize olgular (immersiyon ya da krem PUVA)
Çocuk ve erişkinlerde geniş lezyonu olan hastalar (banyo PUVA)

Uzun dönem yan etkileri dikkate alındığında PUVA ile idame tedavisi önerilmemektedir⁽³²⁾.

Kombinasyon Tedavileri

Konvansiyonel sistemik tedavilerle fototerapi kombinasyonunda hasta memnuniyeti daha yüksektir⁽⁶⁸⁾. UVB ile topikal ya da sistemik tedavi kombinasyonları Tablo 7'de özetlenmektedir^(45,47,2,63,69-74).

Tablo 7. Topikal ya da sistemik ilaçlarla kombine UVB fototerapisi

Kombinasyonlar	Kombinasyonların özellikleri
Topikal uygulanan kombinasyonlar	
Emolyentler	Kalın tabaka uygulamalar UVB geçişini bozar ve etkinliği azaltır. Tedavi öncesi ince tabaka halinde uygulandığında eritem oluşumu azalır. Eritemin tedavi protokolünü etkilediği hastalarda önerilir.
Topikal steroidler	Yanıt zamanını kısaltabilir. Klinik düzelmede anlamlı artış beklenmez. Yüksek relaps oranına neden olabilir. Bu nedenle önerilmez. (ya da hızlı etki istendiğinde önerilir)???
Kalsipotriol	UVB tedavisinden iki saat önce ya da sonra uygulanır. Tedaviye katkısı tartışmalı. Zayıf önerilir.
Antralin veya kömür katranı	Etkili ancak hasta uyumu zayıf. Fototerapi öncesi uygulanmamalıdır. Önerilir.
Tazaroten	Etkili ve kümülatif UVB dozu azalır. Önerilir.
8-metoksipsoralen	Yeterli delil yok. Önerilmez.
PUVA	Dar bant UVB ile kombinasyonda daha az tedavi sayısı ve kümülatif doz Güvenlik için yeterli delil yok Önerilmez.
Sistemik uygulanan kombinasyonlar	
Asitretin	Görece deri kanseri riski olanlarda hasta odaklı tercih edilebilir. Kalın plaklarda PUVA'ya alternatif olabilir. Fototerapi başlamadan iki hafta önce 10-25 mg/gün (0.3-0.5 mg/kg/gün) başlanır. UVB başlangıç dozu %30 azaltılmalıdır. Güçlü önerilir.
Metotreksat	Fototerapi başlamadan dört hafta önce 15 mg/hafta başlanır. Remisyona girince metotreksat tedricen sonlandırılır. Gerekirse UVB ile idame edilir. Sinerjistik etki oluşur. Kümülatif UVB dozu azalır. Önerilir.
Siklosporin	Skuamöz hücreli karsinom riskinde artış olur. Önerilmez.
Biyolojik ajanlar	Etanersept ile yüksek düzeyde, diğerleri için sınırlı düzeyde kanıt. Haftada iki kez 25-50 mg etanersept ve haftada 2-3 kez dar bant UVB fototerapisi Adalimumab ve ustekinumab ile dar bant UVB kombinasyonu ile bilgiler kısıtlı; hızlı klinik iyileşme ve dar bant UVB dozunda azalma sağlayabilir Karsinojenite geliştirme yönünde belirgin bir kanıt yok Dirençli olgularda sınırlı süre ile kullanımı önerilir.
Apremilast	Etkinlik artabilir. Güvenli. Önerilebilir.

Kombinasyon tedavileri PUVA'nın etkinliğini artırarak yan etkileri aza indirebilir. Tablo 8'de topikal ya da sistemik ilaçlarla PUVA kombinasyon tedavileri özetlenmektedir.

Tablo 8. Topikal ya da sistemik ilaçlarla PUVA ve kombinasyon tedavileri

Topikal tedaviler	Kortikosteroidler, antralin ve katranla önerilir Kalsipotriolle önerilir ancak hasta uyumu zayıf
Asitretin	Güçlü önerilir.
Metotreksat	Önerilmez.
Siklosporin	Önerilmez.
Biyolojik ajanlar	Önerilmez.

Yan Etkiler ve Toksikite

dbUVB tedavisindeki yan etki ve toksisite Tablo 9'da özetlenmektedir⁽⁴⁷⁾.

Tablo 9. dbUVB tedavisinde toksisite ve yan etkiler

Akut yan etki ve toksisiteler	Eritem, kaşıntı, yanma-batma hissi Herpes simpleks reaktivasyonu Kserosis Nadiren bül
Kronik yan etki ve toksisiteler	Dermatoheliosis Erkeklerde genital tümörler (korunmaksızın 300 tedaviden fazla uygulananlarda) Gebelerde melasma ve folik asit eksikliği Karsinojenite (?)

Dar bant UVB fototerapisinin, aşılama üzerine etkisi olduğuna dair bir veri mevcut değildir.

Özellikle 100 tedavinin altında geniş ve dar bant UVB tedavisi deri kanseri riskinde artış gözlenmemiştir. Daha önce PUVA tedavisi alan ve 300 seansı aşan geniş bant UVB tedavisi verilenlerde ise nonmelanoma deri kanserlerinde orta derecede bir artış olabilir⁽⁷⁵⁻⁷⁷⁾. Bu bilgiler esas alındığında daha önce PUVA uygulanmamış hastalarda dar bant UVB ile hayat boyu tedavi 350 seansı aşmamalıdır.

350 seanstan daha fazla PUVA tedavisi alanlarda bazal hücreli karsinom riski en yüksek seviyededir ve skuamöz hücreli karsinom riski ise tedavi kesildikten sonra da devam eder. Seans sayısı 100-150 arasında ise bu risk azalmakla birlikte hala vardır. ABD'de 250 seanstan fazla PUVA tedavisi verilenlerde melanom riski artmakla birlikte bu veri Avrupa'da teyit edilmemiştir. Banyo PUVA ile 100 seansın altında deri karsinomu riskinde bir artış olmaz^(75,78). PUVA ile hayat boyu tedavide 200 seans aşılmamalıdır⁽⁴⁷⁾.

PUVA'nın, etki mekanizması da esas alınarak dar

bant fototerapiye göre daha karsinojenik olabileceği akılda tutulmalıdır. Özellikle siklosporin gibi ilaçlarla kombine kullanım bu riski önemli ölçüde artırır.

PUVA tedavisinin kısa dönem yan etkileri UVB tedavisindeki gibidir. PUVA'nın yan etki ve toksisiteleri tablo 10'da verilmektedir^(32, 47, 69, 79, 80).

Tablo 10. PUVA'nın yan etkileri

Akut yan etki ve toksisiteler	Eritem Ödem Yanık Kaşıntı Bül oluşumu Ağrı Makülopapüler raş Fotodermatozların provokasyonu Fototoksik reaksiyon Fotoonkolizis Bulantı-kusma ve baş dönmesi (5-MOP ya da topikal PUVA tedavisine geçilebilir) Follikülit Subungual hemorajiler Tırnak pigmentasyonu
Kronik yan etki ve toksisiteler	Katarakt gelişimi (Psoralen alımında 12 saat sonrasına kadar UV absorban gözlükler kullanılmalı) Aktinik keratoz Lentigo Fotoyaşlanma Dermatoheliosis Deri karsinomu gelişimi (100 seanstan sonra bazal hücreli karsinom, 200 seanstan sonra melanom riski) Erkeklerde genital bölge karsinomları

Kontrendikasyonlar

UVB fototerapisinin kontrendikasyonları tablo 11'de verilmektedir⁽⁴⁷⁾.

Tablo 11. UVB fototerapisinin kontrendikasyonları

Mutlak kontrendikasyonlar	Kseroderma pigmentozum Lupus eritematozus Diğer fotosensitif hastalıklar
Görece kontrendikasyonlar	Deri tipi I ve II Fotosensitif ilaç kullanımı Daha önceki iyonize ışın (grenz ray, X-ray) tedavisi Arsenik alımı hikayesi Kişisel ya da ailesel melanoma hikayesi

Tablo 12'de PUVA'nın kontrendikasyonları yer almaktadır ^(44,2).

Tablo 12. PUVA'nın kontrendikasyonları	
Mutlak kontrendikasyonlar	Yaşın 10'un altında olması Kseroderma pigmentozum Gorlin sendromu Hereditör displastik nevus sendromu Sistemik lupus eritematozus Dermatomyozit Trikiotodistrofi Bloom sendromu Cockayne sendromu Melanom hikayesi Gebelik Laktasyon
Görece kontrendikasyonlar	Yaşın 12'nin altında olması Önceki ya da mevcut nonmelanoma deri karsinomu Arsenik ve iyonize radyasyona maruziyeti Premalign lezyonların varlığı Eşlik eden immünsupresif tedavi Porfiriya Katarakt Büllöz pemfigoid Önceki ya da eşlik eden metotreksat tedavisi Önemli derece hepatik disfonksiyon Siklosporin kullanımı Displastik nevus varlığı Deri tipi I Klstrofobi

Gebelikte ve emzirme döneminde fototerapi

Dar bant UVB fototerapisi, gebelerde ve emzirme döneminde güvenli ve etkilidir ⁽⁴⁵⁾. Emzirme döneminde dar ve geniş bant fototerapi eşit oranda güvenilirdir ⁽⁸¹⁾.

PUVA bu dönemlerde kesin kontrendikedir.

Çocukluk döneminde fototerapi

12 yaş altındaki çocuklarda tekrar eden güneş yanıkları ve UV maruziyetinin melanom gelişim riskini 3-4 kat artırdığı bilinmektedir. Her ne kadar fototerapinin deri karsinomu gelişimi üzerine etkisini net bir şekilde ortaya koyan çalışmalar olmamakla birlikte fototerapinin 12 yaş üzerindeki çocuklarda uygulanması, psoriasis seyri ve diğer tedavi seçenekleri için kontrendikasyonların varlığında, seçilmiş olgularda hasta odaklı olarak 12 yaş altı çocuklarda (8 yaşına kadar) dar bant UVB fototerapi kararı verilebilir. PUVA tedavisi 10 yaş altı için mutlak, 12 yaş altı içinse görece kontrendikedir. ^(82,83)

Çocuklarda toplam doz olabildiğince düşük tutulmalı ve ilk tedavi seçeneği olarak düşünülmemelidir. UVB fototerapisi verilen çocuklarda karsinojenite riski açısından uzun dönem takip yapılmalıdır ^(82,84). Çocuklarda tedavi uyumu artırmak için, fototerapiye alınır-

ken ailesi ve yaşına uygun olarak çocuk ayrıntılı şekilde aydınlatılmalı, fayda ve riskleri hakkında bilgilendirilmeli ve fototerapi yapılacak ünite tanıtılmalıdır.

Yalnızca 12 yaşından büyük, geniş lezyonları olan ve dbUVB ya da geniş band fototerapiye yanıt vermeyen çocuklarda PUVA tedavisi uygulanabilir ⁽⁸⁵⁾. Bununla birlikte çocukluk çağında dar band UVB tedavisi ilk tercih edilecek fototerapi türüdür ⁽⁸⁶⁾.

Geriatrik dönemde fototerapi

Yaşlı popülasyon için geliştirilmiş özel bir protokol olmamasına karşın dar ya da geniş bant fototerapi etkin ve güvenli bir şekilde kullanılabilir ⁽⁸⁷⁾. Yaşlı popülasyonda çoklu ilaç kullanımı nedeniyle PUVA yerine UVB tercih edilmelidir ⁽⁸²⁾.

HIV ile enfekte kişilerde fototerapi

Mevcut bilgiler ışığında UVB ve PUVA tedavisinin HIV pozitif hastalarda güvenilir olduğu kabul edilmektedir ⁽³²⁾.

Evde UVB fototerapisi

Ev ve hastanede uygulanan UVB tedavileri arasında etkinlik farkı bulunmamakla birlikte hastaların tedaviye uyumları evde fototerapide daha yüksektir. Bu nedenle evde UVB fototerapisi, seçilmiş olgularda, hasta izlemi uygun yapıldığı takdirde güvenle kullanılabilir ^(88,89).

Hedefe yönelik fototerapi

Lezyon bulunmayan deri alanları korunarak, skalp, palmoplantar bölge ve vücut yüzey alanının %10'undan daha az tutulum gösteren ama dirençli olgularda hedefe yönelik fototerapi uygulanabilir ⁽⁴⁵⁾. Tedavi haftada üç gün uygulanır ve deri tipi ya da MED'e göre başlangıç dozu belirlenir. Fototoksik ve karsinojenik riskin daha düşük olması beklenir. 308 nm excimer lazer, 308 nm excimer nonlazer ve hedeflenmiş dar bant (311-313 nm) UVB ışınması yapan cihazlar kullanılır. Farklı türlerde aletler bulunması nedeniyle tedavi dozu standardizasyonu yapmak kolay değildir. Hedefe yönelik fototerapide delil düzeyi yüksek çalışma sayısı sınırlıdır. 308 nm Excimer lazerin etkinliği diğer iki hedefe yönelik cihazdan daha yüksektir. 7-13 sayıda uygulanan tedavi sonucunda %80'in üzerinde iyileşme

sağlanabilir. Palmoplantar lezyonlarda etkinlik %60'ın altındadır ⁽⁹⁰⁻⁹³⁾.

Topikal tedavilerle kombinasyon etkinliği artırılabilir ⁽⁹⁴⁾. Çocuklarda da güvenlidir ⁽⁹⁰⁾. Uzun süreli sistemik tedavilere hedefe yönelik fototerapi eklenmesiyle etkinlik artırılabilir ⁽⁹⁵⁾. Hedefe yönelik fototerapinin en önemli yan etkileri eritem, bül oluşumu ve hiperpigmentasyon gelişimidir ^(2, 69).

METOTREKSAT

NİLGÜN ŞENTÜRK

Genel bilgiler

Metotreksat (MTX) ciddi, tedaviye dirençli, orta-şiddetli plak psoriasis, püstüler, eritrodermik formlar ve psoriatik artrit tedavisinde kullanılmaktadır ^(96,97).

Etki Mekanizması

Metotreksatın antiinflamatuvar etkileri bir dizi hücrel mekanizmalar sonucu ortaya çıkar. Metotreksat dihidrofolat redüktaza bağlanarak purin sentezini ve hücre proliferasyonu azaltır ⁽⁹⁸⁾. Antiinflamatuvar etkilerini 5-aminoimidazole-4-carboxamide ribonükleotide transformilaz enzimini inhibe ederek gösterir. Bunun sonucunda adenozin birikimi, lenfosit proliferasyonu, IL-1, interferon- γ ve TNF- α gibi enflamatuvar sitokinlerin salınımı, polimorfonükleer hücrelerden serbest radikal oluşumu, bu hücrelerin adezyonunu ve nötrofil kemotaksisi baskılanmaktadır ⁽⁹⁹⁾. Ayrıca IL-22 düzeylerini azaltarak keratinosit proliferasyonunu ve dermal inflamatuvar infiltrasyonu baskılar ⁽¹⁰⁰⁾. Doku hasarına neden olan poliaminlerin (spermin ve spermidin) inhibisyonu da anti-enflamatuvar etkiden sorumlu olan diğer bir mekanizmadır ⁽⁹⁹⁾.

Dozaj/Tedavi Şeması

Psoriasis hastalarında metotreksat uygulama şeması Tablo 1'de gösterilmektedir. Metotreksat kullanan hastalarda tedaviye folik asit eklenmesi, etkinliği değiştirmeden toksisiteyi azaltmaktadır ⁽¹⁰¹⁾. Metotreksatın neden olduğu folat eksikliği hepatoksisite gelişiminde önemli rol oynamaktadır bu nedenle folat desteği hepatotoksisteyi de azaltmaktadır ⁽¹⁰²⁾. Folik asit replasmanı için optimal doz konusunda fikir birliği olmamakla birlikte metotreksat uygulanan günden en az 24 saat sonra sonra, tek doz (5 mg) uygulanması önerilmektedir ⁽¹⁰³⁾.

Tablo 1. Metotreksat uygulama şeması

- Haftada tek doz oral (gastrointestinal yan etkileri azaltmak için 24 saat içinde 12 saatlik aralarla 3 bölünmüş doz şeklinde) intramüsküler veya subkutan enjeksiyon
- 5-10 mg/hafta doz ile başlanır (test dozu)
- Klinik yanıtı göre 10-25 mg/hafta olacak şekilde doz ayarlanır
- Etkinliğin ortaya çıkması için 4-8 hafta beklenmelidir
- Remisyon sağlandıktan sonra uzun dönem tedavi en düşük etkili doz ile devam ettirilir

Etkinlik

Metotreksat yavaş etkilidir, monoterapi olarak kullanıldığında etkisi geç başlar, maksimum tedavi yanıtı genellikle 16-24. haftalarda ortaya çıkar ⁽¹⁰⁴⁾. Monoterapi olarak kullanıldığında orta derecede etkilidir, deri lezyonlarında %50-75 oranında iyileşme sağlar ^(105,106). Siklosporinle karşılaştırıldığında etkisi daha düşük olmakla birlikte uzun dönem kullanım için daha uygundur ⁽¹⁰⁷⁾. Haftada >15 mg kullanıldığında, hastaların %25 i PAŞI 75 yanıtına 3.2 haftada ulaşırken, <15 mg kullananlarda 9.9 haftada ulaşmaktadırlar ⁽¹⁰⁸⁾.

Metotreksatın siklosporinle kombine edilmesi her iki ajanın da düşük dozlarda kullanılarak metotreksata bağlı daha düşük total doz ve hepatotoksisiteye neden olmaktadır ^(109,110). Metotreksatın, DB UVB, geniş bant UVB ve PUVA ile kombinasyonu da oldukça etkili bulunmuştur ^(111,112). Düşük doz asitretin metotreksatla kombine edilebilir ⁽¹¹³⁾. Metotreksat aynı zamanda psoriasis ve psoriatik artrit tedavisinde onaylanan bütün biyolojik ajanlarla kombine edilebilir ⁽¹¹⁴⁾. İnfliksımab tedavisi alan hastalarda eş zamanlı metotreksat kullanılması antikör gelişme riskini azaltmaktadır ⁽¹¹⁵⁾.

İzlem

Metotreksat tedavisi planlanan hastalarda tedavi öncesinde hastalığın şiddeti, artrit varlığı, daha önceki tedavilere yanıt, kontrendikasyon

oluşturan durumlar, renal, hepatik fonksiyonlar, enfeksiyon ve psoriatik komorbidetelerin varlığı değerlendirilmelidir ^(96,97). Tedavi öncesi ve sırasında yapılması gereken testler Tablo 2'de gösterilmiştir.

Metotreksat ile ilişkili karaciğer hasarı sadece ilaca bağlı olmayıp obesite, diabetes ve metabolik sendrom gibi komorbidetelerin varlığı ile de ilişkilidir ⁽¹¹⁶⁾. Karaciğer biyopsisi, karaciğer hasarını değerlendirmede altın standart olmakla birlikte riskleri nedeni ile günümüzde karaciğer hasarının takibinde invaziv olmayan yöntemler tercih edilmektedir ⁽¹¹⁷⁾.

Serum prokollajen III aminoterminal peptid (PIIINP) seviyeleri hepatik fibrojenik aktivite ile paralellik gösterir ve biyopsi ihtiyacını azaltır ^(117,118). Metotreksat tedavisi öncesinde ölçülen karaciğer enzimleri ve PIIINP değerleri yüksekse transient elastografi (TE) yapılabilir veya başka bir tedavi tercih edilebilir. Tedaviye başladıktan sonra ölçülen ALT ve PIIINP değerleri başlangıca göre yüksekse (ALT 1.5 kat artmışsa veya PIIINP 3 kere yüksek bulunmuşsa) TE ve/ veya karaciğer biyopsisi gibi ileri tetkikler yapılmalıdır ⁽¹¹⁹⁾.

Metotreksat tedavisi başlanan hastalarda başlangıç TE ilk 6 ay içinde yapılmalı, eğer kPa <7.5 ise test her 3 yılda bir tekrarlanmalı, 7.5–9.5 arasında ise yılda bir tekrarlanmalı ve gastroenterolojiye yönlendirilmeli, kPa>9.5 ise karaciğer biyopsisi veya diğer spesifik incelemeler yapılmalıdır ⁽¹¹⁶⁾.

Tablo 2. Metotreksat kullanan hastalarda tedavi öncesi ve takip sırasında yapılması gereken testler

	Tedavi öncesi	Takip
Tam kan sayımı	+	· İlk aylarda 2-4 haftada bir · Sonrasında 3 ayda bir · Eğer kan sayımında anormallik varsa testler daha sık tekrarlanmalıdır · Kontrol tetkikleri ikinci dozdan hemen önce yapılmalıdır
Karaciğer enzimleri	+	· İlk aylarda 2-4 haftada bir · Sonrasında 3 ayda bir
Böbrek fonksiyonları	+	· 2-3 ayda bir
Beta HCG	+	· Başlangıçta ve gerektiğinde
Hepatit B serolojisi	+	
HIV ve Hepatit C serolojisi	+	· Hasta öyküsü , klinik bulgular ve diğer laboratuvar testler işaret ediyorsa

PA akciğer grafisi	+	· Akciğer hastalığı olanlarda
Tip III prokollajen amino-terminal propeptid (PIIINP)	+	· Her 6 ayda bir ölçülmeli, eğer değerler başlangıca göre yüksekse test birkaç hafta içinde tekrarlanmalı
Karaciğer USG/ fibroscan/transient elastografi	+	· kPa <7.5 ise her 3 yılda bir tekrarlanmalı · kPa 7.5–9.5 arasında ise yılda bir tekrarlanmalı ve gastroenterolojiye yönlendirilmeli · kPa >9.5, ise karaciğer biyopsisi veya diğer spesifik incelemeler yapılmalı
Karaciğer biyopsisi		· PIIINP ve TE değerleri yüksekse

Yan Etki/Güvenilirlik

Metotreksat tedavisi sırasında karşılaşılan yan etkiler Tablo 3'de gösterilmektedir.

Tablo 3. Metotreksat tedavisi sırasında karşılaşılan yan etkiler

Sık karşılaşılan yan etkiler
· Gastrointestinal sistem problemleri (bulantı, mide rahatsızlığı, yumuşak dışkı)
· Stomatit veya ağızda yara
· Karaciğer fonksiyonlarında bozulma, transaminazlarda yükselme
· Ekstremitelerde maküler punktat döküntü
· Santral sinir sistemi semptomları (baş ağrısı, halsizlik, konsantrasyon bozukluğu)
· Alopesi
· Ateş
· Hematolojik değişiklikler (makrositoz, kemik iliği süpresyonu)
Ciddi yan etkiler
· Hepatotoksisite (hepatik steatoz, fibrozis, siroz)
· Pulmoner değişiklikler (interstisyel pnömonit, alveolit)
· Enfeksiyon
· Kemik iliği süpresyonu
· Lenfoproliferatif hastalıklar
· Nefrotoksisite

Kontrendikasyonlar

Metotreksat kullanımını kısıtlayan kesin ve göreceli durumlar Tablo 4'de gösterilmektedir.

Tablo 4. Metotreksat kullanımını kısıtlayan durumlar

Kesin kontrendikasyonlar
· Çocuk sahibi olmayı planlayan erkek ve kadınlar
· Gebelik, laktasyon
· Yetersiz kontrasepsiyon
· İlaça karşı hipersensitivite (örneğin; pulmoner toksisite)
· Ciddi karaciğer hastalığı (alkolik veya nonalkolik)
· Renal yetmezlik
· Tüberküloz öyküsü veya diğer ciddi enfeksiyonlar
· İmmünyetmezlik sendromları
· Aktif peptik ülser
· Hematolojik değişiklikler (lökositopeni, trombositopeni, anemi)
Göreceli kontrendikasyonlar
· Böbrek fonksiyon bozukluğu
· Karaciğer fonksiyon bozukluğu
· Hepatit öyküsü
· Konjestif kalp yetmezliği
· Diabetes mellitus
· Hasta uyumsuzluğu
· Ülseratif kolit
· Diare
· Gastrit

İlaç Etkileşimi

Birçok ilaç metotreksat metabolizmasını etkileyerek ilacın toksik dozlara ulaşmasına neden olmaktadır. Metotreksat ile ilgili ilaç etkileşimleri Tablo 5'te gösterilmektedir. Metotreksat kullanan hastalarda alkol tüketimi kontrendike olmamakla birlikte, kadınlarda günde 1, erkeklerde 1-2 standart alkollü içki olacak şekilde kullanımına izin verilebilir. Tip II diyabet ve obesitenin aksine psoriasis hastalarında alkol artmış karaciğer fibrozisi ile ilişkili değildir ama aşırı alkol tüketilmesi hepatotoksiste riskini arttırmaktadır ⁽¹⁰³⁾.

Tablo 5. Metotreksat ile etkileşimi olan ilaçlar	
Metotreksatın renal eliminasyonunu azaltanlar	<ul style="list-style-type: none"> • Siklosporin • Salisilatlar • Sülfonamidler • Probenesid • Penisilin • Kolşisin • Siklooksijenaz inhibitörleri
Kemikiliği ve gastrointestinal toksisitesini arttıranlar	<ul style="list-style-type: none"> • Etanol • Kotimaksazol • Primetamin • Kloramfenikol • Sülfonamidler • Siklooksijenaz inhibitörleri • Sitostatik ajanlar
Metotreksatı bağlandığı plazma proteinlerinden ayıran ilaçlar	<ul style="list-style-type: none"> • Siklooksijenaz inhibitörleri • Probenesid • Barbütiratlar • Fenitoin • Retinoidler • Sülfonamidler • Sülfonilüreler • Tetrasiklinler • Kotrimaksazol • Kloramfenikol
Metotreksatın intrasellüler birikimini artıranlar	<ul style="list-style-type: none"> • Dipiridamol
Hepatotoksiiste	<ul style="list-style-type: none"> • Retinoidler • Etanol • Leflunomid

Özel durumlar

Pediyatrik Kullanımı

Çocuklarda metotreksatın 0,2-0,5 mg/kg/hafta dozda kullanılması önerilmektedir. Acil olmayan durumlarda 1,25-5 mg doz ile test yapıp erken toksisitesi bir hafta sonra 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 azaltılır ⁽¹²⁰⁾.

Gebelik ve Erkek Fertilitesine Etkisi

Metotreksat düşük indükleyici ve teratojeniktir

(gebelik kategorisi X). Metotreksat kullanan kadın ve erkeklerde ilaç kesildikten 3 ay sonrasında kadar kontrasepsiyon önerilmelidir ⁽⁹⁶⁾.

Aşılama

MTX tedavisi sırasında canlı aşıların yapılması önerilmez. Yıllık influenza aşısı yapılabilir ama etkinliği daha az olabilir. Tedavi başlamadan önce hepatit B ve A aşıları yapılabilir ⁽¹¹⁹⁾.

Aşırı Dozaj ve Akut Toksikite

Renal fonksiyon bozukluğu, ileri yaş, folat desteğinin olmaması, ilaç etkileşimleri ve tedavi hataları hematolojik toksisite için risk faktörleridir. Ortalama eritrosit hacminde yükselme olması folat eksikliğine bağlı hematolojik toksisite gelişmesinin bir bulgusudur ve metotreksat tedavisine ara verilmesini gerektirir. Trombositopeni, lökopeni veya anemi gelişmesi durumunda doz azaltılır ya da şiddetine göre tedavi sonlandırılabilir, bu yan etkiler klinik olarak belirginse folinik asit ile kurtarma tedavisi yapılır ⁽¹⁰³⁾. Folinik asit (kalsiyum lökovorin) 20 mg (10 mg/m²) intravenöz veya intramüsküler yolla, takip eden dozlar 6 saatte bir (parenteral veya oral) hastanın tolere edebileceği şekilde verilmelidir ⁽¹²¹⁾.

SARS COV 2 pandemisi

Metotreksat düşük dozlarda immünsüpresif olsa da pandemi döneminde SARS-CoV-2 enfeksiyonuna yakalanma riskini arttırdığı veya COVID-19 seyrini olumsuz etkilediği gösterilmemiştir. Pandemi döneminde metotreksat tedavisine başlama veya tedaviye devam etme kararı, olası fayda zarar göz önüne alınarak ve hasta ile konuşarak verilmelidir. Eğer kullanılacaksa yüksek dozların kullanımından kaçınılmalıdır ⁽¹²²⁾.

Öneriler

Metotreksat; psoriasis sistematik tedavisinde altın standart olarak kabul edilmektedir. Bir çok klinik formda ve psoriyatik artritte etkilidir. Oral bölünmüş dozda veya subkutan kullanıma hazır enjektör şeklinde kullanılabilir. Tedaviye normal dozlarda başlanabileceği gibi riskli hastalarda (ilaç etkileşimi, diyabet, renal fonksiyon bozukluğu ya da komorbiditelerin varlığı) düşük doz başlanıp yedi gün sonra laboratuvar testler ile değerlendirilerek tedavi dozuna karar verilebilir. Etkinliği biyolojik ajanlardan düşüktür. Tedaviye folik asit eklenmesi toksisiteyi azaltmaktadır.

Psöretin
ile

hayata
sarıl



PSÖRETİN
10 mg - 25 mg | Asitretin

PSÖRETİN Sert Kapsül 10 mg-25 mg KÜB özeti: Formülü: Her bir sert kapsül 10 mg-25 mg asitretin ve yardımcı madde olarak mikrokristalin selüloz 101, kurutulmuş glikoz şurubu, sodyum askorbat, jelatin (sığır kaynaklı jelatin içerir), propilen glikol, etanol, siyah demir oksit (E172), sarı demir oksit (E172), kırmızı demir oksit (E172), titanyum dioksit (E171) içerir. **Endikasyonları:** Eritrodermik psöriazis, lokal veya yaygın püstüler psöriazis, konjenital iktiyoz pityriasis rubra pilaris. Darier hastalığı ve psöriasisin ağır formları gibi ciddi keratinizasyon bozuklukları ve diğer tedavilere dirençli olabilen keratinizasyon bozukluklarında endikedir. **Kontrendikasyonları:** PSÖRETİN çok teratojeniktir. Bu durum, tedaviden dört hafta önce başlayarak, tedavi sırasında ve tedaviden sonraki 3 yıl boyunca kesin gebeliği önleyici iki etkin doğum kontrol yöntemi kullanılmadığı takdirde, gebe kalma potansiyeli olan kadınlar için de geçerlidir. Gebe kalma potansiyeli olan kadınlara PSÖRETİN ile tedavi edilmiş hastaların kanı verilmemelidir. Bu nedenle, PSÖRETİN tedavisi sırasında ve tedavinin bitmesinden sonraki 3 yıl boyunca kan bağışi yapılmamalıdır. PSÖRETİN, şiddetli karaciğer veya böbrek fonksiyon bozukluğu görülen hastalarda ve kronik, anormal derecede yüksek kan lipid değeri hastalarda kontrendikedir. **Uyarılar/Önemler:** Klinikte asitretinin etanolle birlikte kullanımı sonucu etretinat oluştuğu tespit edildiğinden gebe kalma potansiyeli olan kadınlar PSÖRETİN tedavisi ile birlikte ve tedavinin kesilmesinden 2 ay sonrasında kadar alkol almamalıdır. PSÖRETİN tedavisine başlamadan önce, başladıktan sonra ilk iki ayda 1-2 haftada bir ve daha sonra tedavi süresince üç ayda bir karaciğer fonksiyonu kontrol edilmelidir. Özellikle yüksek riskli hastalarda (lipid metabolizma bozukluğu, diyabet, obezite, alkolizm) ve uzun süreli tedavilerde lipid, ve/veya glisemi için serum değerleri ve diğer kardiyovasküler risk belirteçleri daha sık izlenmelidir. **Gebelik:** Gebelik kategorisi X. Yüksek derecede teratojeniktir. **Araç ve Makine Kullanımı Üzerine Etki:** Bazı vakalarda gece görmede azalma görülmüştür. **Yan Etkiler/Advers Etkiler:** PSÖRETİN alan hastaların çoğunda yan etkiler görülmektedir. Bununla birlikte doz azaltıldığında veya ilaç kesildiğinde genelde kaybolurlar. En sık görülen yan etkiler A hipervitaminöz semptomları, mukoz membran kuruluğu ve inflamasyonu, ağız kuruluğu, susuzluk, şililt, pruritus, alopesi, ciltte ekfoliyasyon ve sık görülen yan etkiler baş ağrısı, cilttefrajilite, yapışkan deri, dermatit, saç dokusunda anormallik, tırnaklarda kırılma, paronisiya, eritem, stomatit, gastrointestinal bozukluklar, artralji, miyalji, periferik ödemdir. **Kullanım Şekli ve Dozu:** Yetişkinler: Yaklaşık 2-4 hafta için 25 mg ve 30 mg başlangıç günlük dozdur: 6-8 hafta daha günde 25-30 mg kullanımı optimal terapötik sonuçlar sağlanmaktadır. Çocuklar: Doz vücut ağırlığına göre değerlendirilmelidir. Günlük doz yaklaşık 0,5 mg/kg'dır. Doz 35 mg/gün'ü aşmamalıdır. **Doz Aşımı:** Akut aşırı doz durumunda PSÖRETİN derhal kesilmelidir; düşük akut toksisitesinden dolayı, spesifik tedavi gerekli değildir. **Ticari Takdim Şekli ve Ambalaj İçeriği:** PSÖRETİN 10 mg Sert Kapsül, 30 veya 100 sert kapsül içeren blister/kutu; PSÖRETİN 25 mg Sert Kapsül, 30 veya 100 sert kapsül içeren blister/kutu. **Raf Ömrü:** 24 ay. **Perakende Satış Fiyatı:** 10 mg 100 Sert Kapsül 251,05 TL (KDV Dahil), 25 mg 100 Sert Kapsül 486,93 TL (KDV Dahil) (Psöretin 25 mg Haziran 2020, Psöretin 10 mg Aralık 2020 itibarıyla). **Ruhsat Sahibinin İsim ve Adresi:** Farma-Tek İlaç San. ve Tic. A.Ş. Şerifali Mah. Bayraktar Bulvarı, Beyan Sok. No: 12 34775 Ümraniye/İstanbul • Tel: (0 216) 314 23 23 • Fax: (0 216) 314 62 65 • info@farma-tek.com. Daha geniş bilgi için firmamıza başvurunuz. **Ruhsat Tarihi ve Numarası:** PSÖRETİN 10 mg Sert Kapsül: 31.07.2019, 2019/357; PSÖRETİN 25 mg Sert Kapsül: 31.07.2019, 2019/358. Reçete ile satılır. **KÜB Özeti Hazırlanma Tarihi:** Temmuz 2019.

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlilik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır.

farmatek
DERMATOLOJİ

ASİTRETİN

NİHAL KUNDAKCI

Asitretin; farmakolojik olarak etretinatın aktif metaboliti olan ikinci jenerasyon sentetik bir retinoid olup, daha üstün farmakokinetik özellikleri nedeniyle 1980'lerin sonundan itibaren etretinatın yerini almıştır. Günlük yiyecek ve içeceklerde ve bazı ilaçlarda bulunan alkolün asitretini etretinata dönüştüreceği varsayımı ile yarılanma ömrü açısından asitretin de etretinat gibi değerlendirilmektedir ^(123-127,130,131).

Etki Mekanizması

Asitretin diğer sistemik antipsoriatik ajanların aksine immünsüpresif ve sitotoksik değildir. Psoriasisde; keratinosit proliferasyonunu baskılayarak, keratinosit diferansiyasyonunu artırarak, vasküler endotelial büyüme faktörü yapımını, kemotaktik yanıtı ve aktivasyonunu, ve interlökin-6 tarafından Th 17 hücrelerinin indüksiyonunu baskılayarak etki gösterir ^(123,124,126,127,130,131).

Endikasyon

Tablo I'de asitretinin psoriasisde kullanım endikasyonları gösterilmektedir. Bu endikasyonlarda monoterapi olarak veya topikal tedavilerle, UVB, PUVA, siklosporin ve biyolojik tedavilerle kombine kullanılmaktadır. Doğurganlık çağındaki kadın hastalarda bu endikasyonlar için alternatif tedavi bulunduğu sürece asitretin ilk seçenek tedavi olarak düşünülmemelidir ^(125-127,131-132).

Tablo I. Asitretinin psoriasisde kullanım endikasyonları

1. Topikal tedavilere ve fototerapiye cevap vermeyen veya uygun olmayan orta /şiddetli plak tip psoriasis
2. Jeneralize püstüler psoriasis
3. Lokalize püstüler psoriasis tedavisi

Kontrendikasyon

Asitretin teratojeniktir, gebe veya gebelik planlayan ya da 3 yıl kontrasepsiyon sağlayamayacak doğurganlık çağındaki kadınlarda ve laktasyonda kullanılmamalıdır. Tablo II'de asitretin

için mutlak ve göreceli kontrendikasyonlar gösterilmektedir ^(123-125,127,130-132).

Tablo II. Asitretin kontrendikasyonları

Mutlak kontrendikasyonlar	Göreceli kontrendikasyonlar
Gebelik ve laktasyon	Diabetes mellitus
Asitretin, diğer retinoidler veya bileşimindeki maddelere duyarlılığı olanlar	Hiperlipidemi/ Hipertrigliseridemi
Orta şiddette ve ciddi karaciğer fonksiyon bozukluğu	Ateroskleroz
Orta şiddette ve ciddi böbrek yetmezliği	Eş zamanlı hepatotoksik ilaç kullanımı
Alkolizm	Hasta uyumunun bozuk olması
Kan bağıışı	Yoğun alkol tüketimi
Eş zamanlı kullanımı kontrendike olan ilaç kullanımı	Kontakt lens kullanımı

Doz

Asitretin emilimi ve metabolizma hızı, terapötik ve toksik cevaplar doza bağlı olup kişiler arası da değişiklik gösterebileceğinden, doz bireysel olarak ayarlanmalıdır. Asitretin tedavisinde doz ve şema önerileri Tablo III'de verilmektedir ⁽¹²³⁻¹²⁵⁻¹²⁷⁻¹³⁰⁻¹³²⁾.

Tablo III. Asitretin tedavi doz ve şema önerileri

Asitretin tedavisine başlama / doz
NeoTigason® 10 mg, NeoTigason® 25 mg dozlarda yumuşak jelatin kapsüller halinde
Kadın hastalarda gebelik testi yapılmalı, 1 ay önceden kontrasepsiyon başlanmalı ve siklusun 2. veya 3. günü beklenerek tedaviye başlanmalı, tedaviden sonra 3 yıl gebeliğin yasaklanması konusunda hasta bilgilendirilmeli, yazılı onam alınmalı, hasta uyumu bozursa başlanmamalı
Alkol kullanımı kısıtlanmalı/yasaklanmalı (Kadın hastalarda tedavide ve tedaviden 2 ay sonrasında kadar da yasaklanmalı, ayrıca alkol ile hepatotoksisite de artar)
Biyoyararlanımı özellikle yağlı gıdalar ile artar. Kapsüller yağlı yemekle veya sütle tek doz halinde alınır.Günlük doz tek defada da alınabilir veya yüksek dozlarda 2 veya 3 e bölünebilir
Asitretinin 0,25-1 mg/kg/gün arasındaki dozlarda kullanılmakta olup, monoterapi olarak kullanıldığında etkili dozu 25-50 mg/gün olarak bildirilmekte, genellikle de 10- 50 mg/gün dozlarında kullanılmaktadır. Püstüler psoriasisde daha yüksek (0,75-1 mg/kg/gün) , eritrodermik psoriasisde daha düşük (0,25 mg/kg/gün) dozlarında kullanılır. En çok kabul edilen ve önerilen yaklaşım yan etkilerin de tolere edilmesinin daha rahat olduğu kademeli doz artışıdır. ^(123-125,127-129)

Başlangıç dozu : 2-4 hafta süre ile 20-30 mg /gün (0,3-0,5 mg/kg/gün) ile başlanır, 6-8 hafta 25-50 mg/gün (maksimum 75 mg/gün, 3x25 mg) (0,5-0,8 mg/kg/gün maksimum 1 mg/kg/gün) ile devam edilir. Cevap yavaştır ve maksimum cevabın elde edilebilmesi 3-6 ayı bulur.

İdame dozu : İdamede de klinik etkinlik ve tolerabiliteye göre doz ayarlanır, Uzun süreli tedavi gerektiren hastalarda 50 mg/gün dozu aşmamak üzere en düşük etkili doz ile (sıklıkla 10 mg/gün veya 25 mg/günaşırı) idame edilebilir.

Tedavi süresi/ idame tedavisi : Asitretin tedavisinin süresini sınırlayan, toplam doz kısıtlaması yoktur. Yeterli yanıt alınan hastalarda tedavi bırakılabilir , nükslerde de aynı şekilde tedavi planlanır. Asitretin ile idame tedavisi etkili ve güvenlidir. Uzun süreli tedavi gerektiren hastalarda 50 mg/gün dozu aşmamak üzere en düşük etkili doz ile (sıklıkla 10 mg/gün veya 25 mg/günaşırı) tedaviye devam edilir.

Etkinlik

Psoriasisde asitretin ile yapılan klinik çalışmalar; farklı klinik tiplerde ve farklı doz ve kombine tedavilerde yapılmış olup randomize kontrollü çalışmalar da azdır o nedenle çalışmalarda bildirilen klinik cevap çok değişkendir. Çalışma sonuçları asitretin monoterapisinin plak tip psoriasisde diğer geleneksel sistemik tedavilerden daha az etkili olduğunu, jeneralize, palmoplantar püstüller ve hiperkeratotik varyantlarda diğer geleneksel sistemik tedavilere göre daha üstün olduğunu göstermektedir. Asitretin tedavisine klinik cevap yavaş olup, 4-8 haftada, belirgin cevap 3-6 ayda ortaya çıkmaktadır. Klinik etki için değerlendirme 12. haftada yapılmalıdır ^(125,129).

Özel Hasta Gruplarında Kullanımı

Tablo V. Asitretinin özel hasta gruplarında kullanım önerileri

GEBELİKTE KULLANIM	Alternatifi olduğu sürece doğurganlık çağındaki kadına asitretin verilmemelidir. Tedaviden 2 hafta öncesi gebelik testi negatif olmalı, menstrüel siklusun 2-3. günü başlanmalı, tedaviden 4 hafta önce ve tedavi boyunca ve asitretin tedavisinin sona ermesinden 3 yıl sonraya kadar kontrasepsiyon sağlanmalıdır. Asitretin kullanan kadın hastalar tedavi süresince ve tedaviden sonraki 2 ay boyunca alkol kullanımından kesin olarak kaçınmalıdır. Asitretin tedavisi yapılan erkeklerin üreme güvenliğinde bir risk gösterilmemiştir ^(123-125,127,134,135) .
LAKTASYONDA KULLANIM	Asitretinin plazma konsantrasyonunun % 1,5 oranında süte geçtiği gösterilmiştir. Süt veren annelerde de asitretin kullanmamak gereklidir ^(123-125,132-135) .
PEDİATRİK HASTADA KULLANIM	Yarar zarar oranı gözetilerek çocuklarda şiddetli generalize püstüller ataklarda aralıklı kurtarma tedavisi olarak, eritrodermik veya şiddetli plak psoriasisde monoterapi olarak veya topikal tedavilerle ve dar bant UVB ile kombine olarak kullanılabilir. Tedaviye 0.5-1 mg / kg /gün dozunda başlanır, önemli oranda düzelme olduğunda doz 0.2 mg /kg /gün'e kadar düşülür ve remisyondan sonra iki ay daha tedaviye devam edilir. Uzun süreli kullanım sonucu epifizlerin erken kapanması, hiperostoz riski açısından pediatrik olgularda radyolojik değerlendirme önerilmektedir. Teratojen olduğu için adolesan kızlar asitretin kullanımı sırasında ve kesildikten 3 yıl sonrasına kadar oral kontraseptif kullanılmalıdır ^(127,83,133,135) .
GERİATRİK HASTADA KULLANIM	Hipertrigliseridemiye bağlı kardiyovasküler risk uzun yıllar sonra ortaya çıktığından, yaşlılarda daha az risk taşır, bu nedenle geriatrik yaş grubunda psoriasis tedavisinde makul bir seçenektir , ancak senil kserosise ek olarak asitretinin yol açacağı kuruluk ve kaşıntı da önemli bir sorun olabilir ^(133,135) .
KARACİĞER BÖBREK HASTALIĞINDA	Orta şiddette ve ciddi karaciğer ve böbrek yetmezliğinde kontrendikedir.
KRONİK İNFEKSİYONLARDA KULLANIMI	HBV: Hbs Ag+ ve anti Hbc+ ve Anti HCV+ hastalar: Hepatotoksitesi açısından genellikle önerilmemekte ancak kullanılacaksa karaciğer fonksiyonlarının yakından izlenmesi gerekmektedir. Tuberkuloz enfeksiyonu ve HIV + hastalarda tercih edilen konvansiyonel tedavi ajanıdır ⁽¹³³⁾ .
COVID-19 PANDEMİ SÜRECİNDE KULLANIMI	Emniyetli bir konvansiyonel tedavidir ^(138,139) .

Yan Etki

Asitretin tedavisi alan hastaların çoğunda yan etkiler görülür, bu yan etkiler dozun azaltılması veya ilacın bırakılması ile genellikle ortadan kalkarlar. Bazen tedavi başlangıcında psoriasisde semptomlarda şiddetlenme görülebilir ^(123-127,130-132). Asitretin yan etkileri Tablo IV'de görülmektedir.

Tablo IV. Asitretin yan etkileri

Teratojenite: Retinoid embriyopati
Mukokutanöz yan etkiler: Deri ve mukozalarda kuruluk, saçlarda incelme, seyrekleşme, tırnaklarda incelme, kırılabilirlik, paronişi, pyojenik granülom, fotosensitivite, büllöz erüpsiyon, retinoid dermatiti
Hepatotoksite : Genellikle reversiblen karaciğer enzim yükseliği, şiddetli hepatotoksik reaksiyon, siroz (alkol kullanımı, diabet ve obezite bu riski artırır)
Hiperlipidemi : Hipertrigliseridemi, VLDL yükseliği, hiperkolesterolemi VLDL/LDL de yükselme, HDL de düşme , Pankreatit (Diabet, obezite, alkol tüketimi ve ailesel hipertrigliseridemi riski artırır)
İskelet anomalileri : Kas ve kemik ağrıları, ligaman kalsifikasyonu, difüz idiyopatik iskelet hiperostozisi (DISH)-benzeri tutulum, çocuklarda epifizlerde erken kapanma.
Depresyon: Depresyon, agresif davranışlar, suicidal eğilim
Diğer yan etkiler : Benign intrakraniyal hipertansiyon, bulanık görme, gece görme bozukluğu, kandidiyal vulvovajinit , insulin duyarlılığında artış/antidiyabetik tedavi alanlarda hipoglisemi, akut miokard infarküsü, tromboembolizm, hipersensitivite (ürtiker, anjiödem), miyopati, miyalji, rabdomiyoliz, periferik nöropati

Komorbid Durumlarda Asitretin Kullanımı

Psoriasis bir çok komorbiditesi nedeniyle, sistematik tedavi seçeneklerinin zaman zaman kısıtlandığı veya bazı seçeneklerin her iki durumun da tedavi edilebilmesi açısından avantajlı hale

geldiği görülmektedir. Tablo VI'da psoriasisın sık rastlanan komorbiditeleri varlığında asitretinin tedavideki yeri gösterilmektedir ^(134,135).

Komorbidite	Asitretin kullanımı
Artropatik psoriasis	Asitretin eklem tutululunda orta derecede etkilidir, psoriatik artritte monoterapi olarak kullanılmaz.
İnflamatuvar barsak hastalığı (IBH) / Crohn Hastalığı	Asitretin; IBH da etkili değildir, Asitretin kullanımı ile IBH gelişimi arasında kanıtlanmış herhangi bir birliktelik gösterilememiştir.
Malignite	Sistemik retinoidler, melanom dışı cilt kanseri gelişimini önlemekte veya geciktirmektedir. Sistemik malignitesi olan hastalarda sistemik retinoidler uygun tedavi seçenekleridir
Obesite	Asitretin hiperlipidemik yan etkileri yanısıra obez hastalar, daha yüksek dozlara ihtiyaç duymakta, bu da yan etkilerde artışa yol açmaktadır
Ateroskleroz	Asitretin hiperlipidemiye neden olur, fakat psoriasis hastalarında etretinat kullanımı ile majör kardiyovasküler olay riskinde artış gösterilmemiştir
Konjestif kalp yetmezliği (KKY)	Asitretin kullanımı ile yeni başlangıçlı KKY veya alevlenme rapor edilmemiştir.
Multipl skleroz (MS)	MS'li hastalarda asitretin kullanımı ile ilgili mevcut veri yoktur.
Lupus eritematosus	Asitretin; LE tedavisinde tedavisinde başarıyla kullanılmıştır.
Depresyon	Asitretin kullanımı ile depresyon, agressif davranışlar ve süisidal davranışlar bildirilmiş olup eşlik eden depresyonda bu durum dikkate alınmalı, bu tür davranışlar ortaya çıkarsa tedavi sonlandırılmalıdır.

Laboratuvar Takip

Asitretin ile tedaviye başlamadan önce, doğurganlık çağındaki kadın hastalarda 2 hafta önce gebelik testi yapılarak gebelik ekarte edilmesi, mevcut veya geçirilmiş karaciğer hastalığı öyküsü, yoğun alkol tüketimi ve hepatotoksik ilaç kullanımı, mevcut veya geçirilmiş böbrek

hastalığı öyküsü, nefrotoksik ilaç kullanımı, mevcut veya geçirilmiş lipid profili bozuklukları, obesite, diabetes mellitus ve antidiabetik ilaç kullanımı sorgulanmalı, tedavi öncesi ve tedavi sırasında da Tablo VII'de gösterilen tetkikler yapılmalıdır ^(125,127,130-132).

Test	Tedavi öncesi	4 hafta sonra	8 hafta sonra	12 hafta sonra	3 ayda bir
Tam kan sayımı	+	+	+	+	+
ALT, AST	+	+	+	+	+
S Cre, BUN	+	+	+	+	+
Lipid profili	+	+	+	+	+
AKŞ	+		+		
Gebelik testi	+	+	Aylık		

ALT: Alanin aminotransferaz, AST: Aspartat transaminaz, BUN: Kan üre azotu
Klinik duruma ve hastaya, risk durumuna göre ve doz artışlarında laboratuvar testleri sayısı ve sıklığı değişebilir
1. Transaminazlarda anormal sonuçlar varsa haftalık takip yapılır, asitretin dozu ayarlaması yapılır. Transaminazlar normal sınırın 3 katı yükseklik gösteriyorsa ve bilirubin düzeyi 50 İmol/L üzeri ise veya ALT 200 İU/L üzeri ise gastroenteroloji konsültasyonu yapılmalıdır. Bu hastalarda en az 3 ay süre ile karaciğer fonksiyonlarının takibi önerilir. Hastalığın çok şiddetli olduğu ve diğer tedavilerin başarısız olduğu, asitretin tedavisinin bırakılmadığı hastalarda gastroenterolog ile tedaviye devam ve gerekirse karaciğer biyopsisi ile takip önerilir.
2. Asitretine terapötik cevap iyi ancak persistan lipid yüksekliği varsa önce diyet, gerekirse lipid düşürücü ajanlar (gemfibrozil) verilebilir. Trigliseridemi durumunda 5 mmol/L üzeri ise yakın takip edilmeli, 10 mmol/L üzerine çıkarsa pankreatik riski nedeniyle tedavi sonlandırılmalıdır
3. Diabetes mellitus hastalarında tedavi başlangıcında kan şekeri ölçümleri daha sık yapılmalıdır
4. Asitretinin iskelet sistemi üzerine etkileri için asemptomatik hastalarda rutin radyolojik inceleme önerilmemektedir, ancak semptomu olan hastalarda gerekebilir.

Asitretin İle Kombine Tedaviler

Tedavi	Sonuç
Kalsipotriol	Tedavi doz ve süresi kısalma imkanı, additif ve sinerjistik etki
Fototerapi (db UVB, PUVA)	Etkinliğin artması, toplam UV dozunda azalma (karsinojenite riskinde azalma) Asitretinin en sık kombine edildiği tedavi fototerapidir. Bu kombinasyonda fototerapiden 2 hafta önce 25 mg/ gün asitretin başlanması, UV dozunun da daha düşük başlanması, eğer önceden fototerapi alan hastaya asitretin başlanacaksa asitretin başlandıktan 1 hafta sonra UV dozunun %3-50 oranında azaltılması önerilmektedir.
Metotreksat	Hepatotoksisite riski?
Siklosporin	Etkinlik artışı? Hiperlipidemi, geçişlerde kısa süreli kombinasyonlar
Diğer biyolojik ajanlar	İmmüsupressif olmadığından, biyolojiklerle kombinasyonu uygun olabilir

Asitretin Tedavisinden Diğer Tedavilere Geçiş

Güvenlik nedeniyle tedavi değişikliği yapıldığında, güvenlik parametreleri normal düzeye dönene kadar tedavisiz bir dönem gerekebilir. Etkisizlik nedeniyle tedavi değiştirilirken, tedavinin doğrudan değiştirilmesi ya da iki tedavinin birlikte uygulandığı bir periyotla geçiş düşünülebilir. Metotreksattan asitretine geçişte olası hepatotoksisite 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 malignite gelişimini önleme özelliği bu rotasyonun olumlu yönünü oluşturmaktadır. Asitretin tedavisinden biyolojik tedavi ajanlarına geçiş, arınma periyodu olmaksızın veya iki tedavinin birlikte uygulandığı bir periyotla geçilebilir.

Asitretin İlaç Etkileşimleri ^(125,127,130-132)

Tablo IX: Asitretin İlaç etkileşimleri	
İlaç	Etkileşim şekli
Metotreksat	Karaciğer toksisitesini artırır
Tetrasiklin , Doksisiklin, Minosiklin	Psödötümör serebri , Birlikte kullanımı kontrendike
Oral kontraseptifler	Kombine oral kontraseptifler asitretin tedavisinden etkilenmezken, düşük progesteron veya sadece progesterin içeren oral kontraseptiflerin anovulatuvar etkisini azaltır
Antidiyabetik ilaçlar	Hipoglisemi riskini artırır
Fenitoin	Asitretin fenitoinin proteine bağlanmasını azaltır, klinik anlamı bilinmiyor
Kortikosteroidler	Hiperlipidemi riski artar
A vitamini	A vitamini takviyesi birlikte alınmamalı 2400-3000 IU/gün üzerine çıkılmamalı ,
Lipid düşürücü ajanlar	Miyotoksisite riski
Antifungal imidazoller	Karaciğer toksisitesi
Sirolimus	Sirolimus düzeyleri yükselir, sirolimus hipertrigliseridemi de yapar

Asitretin Aşılar

Asitretin ile tedavi edilen hastalarda aşı uygulamasında bir kısıtlama bulunmamaktadır ⁽¹³⁶⁾.

Asitretin Cerrahi

Asitretinin yara yeri infeksiyonu, ve yara iyileşmesi üzerine etkisi olmadığı kabul edilmektedir. Bu nedenle acil ortopedik cerrahi işlemleri gibi rutin cerrahilerde asitretin tedavisinin kesilmesine gerek duyulmamaktadır ⁽¹³⁷⁾.

ÖNERİLER

1. Asitretin monoterapisinin plak tip psoriasisde diğer geleneksel sistemik tedavilerden daha az etkili, jeneralize, palmoplantar püstüler ve hiperkeratotik varyantlarda diğer geleneksel sistemik tedavilere göre daha üstün olduğu gösterilmiştir.
2. Alternatifi olduğu sürece doğurganlık çağındaki kadına asitretin verilmemeli, postmenapozal kadın ve erkek hastalarda tercih edilmelidir. Erkek hastalarda semene geçen miktar klinik açıdan anlamlı bulunmamıştır.
3. Doğurganlık çağındaki kadın hastada asitretin tedavisine başlanmadan 2 hafta önce gebelik testi yapılarak gebelik ekarte edilmeli, menstrüel siklusun 2. veya 3. günü ilaç başlanmalıdır. Tedaviye başlanmadan 4 hafta önce etkili bir kontrasepsiyon yöntemi başlanmalı, tedavi süresince ve tedaviden 3 yıl sonrasına kadar iki efektif yöntemle kontrasepsiyona devam edilmelidir.
4. Asitretin oral kontraseptiflerin etkisini azalttığından kontrasepsiyon için düşük doz progesteronlu preparatlar kullanılmamalıdır
5. Laktasyon döneminde süte geçen miktarın az olmasına karşın bu dönemde de kullanılmamalıdır.
6. Hastalar tedavi sırasında ve tedaviden 3 yıl sonrasına kadar kan bağışında bulunmamalıdır.
7. Çocuk hastalarda asitretin kullanımında iskelet sistemi üzerine etkileri nedeniyle yarar zarar gözetilerek kullanılmalı ve çocuk hastalar kemik gelişimi ve büyüme parametreleri yönünden izlenmelidir.
8. Asitretin kullanan hastalarda günlük A vitamini alımı (2400–3000 IU /gün) üzerine çıkmamalıdır.
9. Tedaviye başlamadan önce alkol tüketimi sorgulanmalı, kadın hastalar tedaviden sonra da alkol tüketimi açısından 2 ay kısıtlanmalıdır.
10. Asitretin insülin duyarlılığını artıracığından antidiyabetik kullanan hastalarda hipoglisemi riski vardır, o nedenle tedavi başlangıcında kan şekeri düzeyleri daha yakın takip edilmelidir.
11. Diyabet, alkolizm ve obezitesi olan hastalarda hipertrigliseridemi riski olduğundan daha yakın takip edilmelidir.
12. Asitretin tedavisi alan hastalar yoğun ultraviyole maruziyetinden (güneş ışığı ve solaryum gibi) kaçınmaları konusunda uyarılmalıdır.
13. Asitretin tedavisi deride incelleme ve deri frajilitesinde artmaya neden olacağından hastalar, istenmeyen tüylerin giderilmesinde ağda yönteminin kullanılmaması konusunda uyarılmalıdır.

SİKLOSPORİN**NAHİDE ONSUN****Genel Bilgiler ve Etki Mekanizması**

Siklosporin, 11-aminoasit siklik polipeptid yapısında bir kalsinörin inhibitörüdür.

İmmüsupresan bir ajan olup özellikle T"helper" lenfositlerinin oluşturduğu interlökin-2 ve diğer sitokinlerin transkripsiyonunu inhibe eder.

T hücre aracılı B hücre yanıtlarını da inhibe edebildiğinden hem hücre sel hem de humoral immunitiyi baskılar. Sitokrom P450 sistemi tarafından metabolize edilir

Yarı ömrü 6-24 saattir. (Bireysel değişiklikler gösterebilir)

Lipofilik bir molekül olduğundan mikroemülsiyon formlar daha iyi emilir; biyoyararlılık artar⁽¹⁴⁰⁾.

İndikasyon ve Dozaj

Süratli etki ile temizlenmenin istendiği plak, püstüler ve eritrodermik psoriasisde indüksiyon tedavisi olarak kullanılabilir.

Uzun süreli tedavi, seçilmiş hastalarda 2 yılı geçmemek üzere nefroloji kontrolü ile uygulanabilir

Başlangıçta 2.5mg/kg olarak başlanıp 4 hafta devam edilir bu sürenin sonunda gerek görürse maksimum 5mg/kg olmak üzere doz yükseltilebilir.

Uzun dönemde 8-16 haftalık aralıklı tedaviler uygulanabilir.

Aralıklı tedavide doz 14 günlük aralarla 0.5mg/kg azaltılır.

Uzun dönem sürekli tedavide idame dozu: 12 haftadan sonra 4 hafta aralıklarla 50 mg düşürülür yineleme olursa 50 mg eklenir^(141,142).

Tedavi ve Kurallar

Tedaviden önce PASI,BSA,PGA ile objektif şiddet değerlendirmesi yapılır. Yaşam kalite indeksi değerlendirilmesi yapılır. Mevcut artrit, komorbiditeler, infeksiyonlar, maliniteler değerlendirilir. Özellikle etkileşim açısından kullandığı ilaçlar sorgulanır. İki farklı zamanda kan basıncı ölçümü yapılır. Gerekli laboratuvar tetkikleri yapılır (Tablo 1).

Tedavi sırasında objektif şiddet ve yaşam kalite indeksi değerlendirilmesi yapılır. Klinik muayeneler tekrarlanır. Deri ve mukozalar gingival hiperplazi, hipertrikoz ve deri kanserleri için incelenir. Nörolojik açıdan tremor, disestezi sorgulanır. Eklem tutulumu açısından değerlendirme yapılır. Aldığı ilaçlar kontrol edilir. Gerekli durumlarda jinekolojik muayene yapılır. Laboratuvar değerleri belirli aralarla kontrol edilir (Tablo 1). Serum kreatinin değeri yüksekse ya da bir seneden uzun süredir siklosporin alıyorsa kreatinin klirensine bakılmalıdır.

Tablo 1: Tedavi öncesi ve sırasında laboratuvar testleri

Tetikler	Tetik istenecek haftalar					
	Tedavi öncesi	2	4	8	12	16
Tam kan sayımı	x	x	x	x	x	x
Karaciğer enzimleri +	x	x	x	x	x	x
Elektrolitler ++	x	x	x	x	x	x
Serum kreatinin	x	x	x	x	x	x
İdrar tahlili	x		x			x
Ürik asit	x		x	x	x	x
Gebelik testi	x					
Kolesterol, trigliserid	x					
Magnezyum +++	x		x		x	
HBA/HBV	x					
HIV	x					

+ ALT,AST, Bilirubin
 ++ Sodyum, Potasyum
 +++ Kramplar varsa
 Hastanın bireysel özelliklerine bağlı olarak farklı testleri istenebilir

Tedavi Sonrası

Hastalar tedavi kesildikten sonra özellikle öncesinde veya sonrasında fototerapi almışlarsa mutlaka düzenli aralıklarla deri kanserleri açısından tarama yapılmalıdır.

Yan Etkiler

En iyi bilinen yan etki serum kreatinin değerlerinde yükselme ve arteriyel hipertansiyondur

Serum trigliserid ve kolesterolde yükselme görülebilir ⁽¹⁴³⁾.

Yan etkiler çoğu zaman doz ilişkilidir bu nedenle etkili olan en düşük doz ve mümkün olan en kısa tedavi süresi önerilmektedir.

Kontrendikasyonlar

Böbrek yetmezliği,

Kontrol edilemeyen arteriyel hipertansiyon,

Maliniteler,

İmmün yetmezlik,

Kontrol edilemeyen infeksiyonlar,

Çok fazla PUVA tedavisi almış olmak,

Kütanöz T hücreli lenfoma ve

Siklosporin duyarlılığı olan hastalarda siklosporin kontrendikedir.

İlaç Etkileşimleri

Eritromisin: Siklosporin toksisitesini artırabilir
 Greyfurt suyu siklosporin metabolizmasını inhibe eder

Alkol siklosporin düzeyini artırabilir

Aminoglikozidler, siprofloksasin, klotrimazol, fibratlar nefrotoksite riskini artırır.

Nonsteroid anti-inflamatuvar ilaçlar siklosporinin böbrek fonksiyonu üzerindeki toksik etkilerini artırır.

Potasyum tutucu diüretiklerle birlikte kullanılırsa hiperkalemi riski gelişir

Methotreksat, prednisolon, digoksin, repaglinid, simvastain gibi ilaçların metabolizmalarını kısıtlayarak plazma düzeylerinin artmasına neden olabilir

Siklosporin genel olarak psoriasis tedavisinde kullanılan diğer ajanlarla kombinasyonda önerilmeyen bir ajandır. Siklosporinle kombinasyon önerileri aşağıdaki Tablo 2'de özetlenmiştir.

Tablo 2: Kombinasyon Önerileri

İlaç	Önerilmez	Güçlü uzlaşma *	Siklosporinle Sitokrom P450 inaktivasyon rekabeti
Asitretin	Önerilmez	Güçlü uzlaşma *	Siklosporinle Sitokrom P450 inaktivasyon rekabeti
Adalimumab	Önerilmez	Uzlaşma**	İmmüsupresyon artışı
Etanercept	Önerilmez	Uzlaşma**	İmmüsupresyon artışı
İnflksimab	Önerilmez	Uzlaşma**	İmmüsupresyon artışı
Ustekinumab	Önerilmez	Uzlaşma**	İmmüsupresyon artışı + toksik etki artışı (birkaç olguda)
Methotreksat	Önerilmez	Zayıf Uzlaşma***	İmmüsupresyon artışı
Fumarik asit	-	Uzlaşma**	Kanıt dayalı bilgi yok

*Uzlaşma düzeyi > %90
 ** Uzlaşma düzeyi %75-89
 ***Uzlaşma düzeyi % 50-74

Gebelikte Kullanım

Siklosporin majör bir teratojen ajan olmayıp dirençli psoriasis hastalarında gebelik sürecinde kullanılabilir güvenli bir alternatif olarak gözükmektedir ⁽¹⁴⁴⁾. Gebelik kategorisi C olarak belirlenmiştir.

Neoral Gebelik Kayıt Sistemine kayıtlı (NPR: NeoralPregnancyRegistry) psoriasis hastalarının sonuçları (6)
Hasta sayısı 11
Tedavi amaçlı abortus: 0
Spontan abortus: 0
Ektopik gebelik: 1
Ölü doğum: 0
Canlı doğum: 10
Ortalama gestasyon süresi (hafta): 40±0.8
Prematüre sayısı : 0
Ortalama doğum ağırlığı: 3.51±518
Düşük doğum ağırlığı :0

Pediyatrik kullanım

Çocuklarda ve adolesanlarda siklosporinin etkinliği ve güvenliği konusunda erişkinlere oranla daha az bilgi ve veri bulunmaktadır. Çocuklarda tavsiye edilen doz 2-3,5 mg/kg/gün olup bölünmüş dozlarda verilebilir⁽¹⁴⁶⁾. Klinik yanıt alındıktan sonra doz azaltılabilir⁽¹⁴⁷⁾. Alman konsensusuna göre siklosporin şiddetli ataklar geçiren ve diğer seçeneklere yanıt vermeyen çocuklarda kullanılmalıdır. Çocukluk dönemi generalize püstüler psoriasisinde de siklosporin etkili bulunmuştur⁽¹⁴⁸⁾.

Pandemi Süreci

Siklosporin, beta koronavirüs ailesi dahil olmak üzere RNA virüsleri üzerindeki antiviral etkisinden dolayı Covid-19 pnömoni tedavisinde bazı araştırmacılar tarafından ilk seçenek olarak gösterilmektedir⁽¹⁴⁹⁾.

İtalyada pandemi sürecinde siklosporin almaya devam eden ve Covid-19 geçiren psoriasis hastalarının hospitalizasyona ihtiyaç olmadan iyileştikleri bildirilmiştir⁽¹⁵⁰⁾.

Kanıtlar ışığında Tedavi Önerileri:

- Orta-Şiddetli psoriasis olgularında etkili bir ajandır.
- 2,5-5 mg/kg/gün 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.
- Hızlı etki beklenen durumlarda tercih edilmelidir.
- Hastalar enfeksiyon ve malinite açısından dikkatle takip edilmelidir.
- Aralıklı tedavi, sürekli kullanımdan daha güvenlidir.
- Sürekli tedavide süre iki seneyi geçmemelidir.

BİYOLOJİK AJAN KULLANIMI

SİBEL ALPER, EROL KOÇ

Genel Bilgiler

Biyolojik ajanlar; siklosporin, asitretin, metot-
reksat veya fototerapi/fotokemoterapi gibi sis-
temik tedavilere cevap vermeyen, bu tedavile-
rin kontrendike olduğu veya tolere edilemediği
orta ve şiddetli plak psoriasis, stabil olmayan
psoriasis ve psoriatik artritli hastaların tedavi-
sinde kullanılırlar ⁽¹⁵¹⁾. Biyolojik ajanların kulla-
nımı için uygunluk ölçütleri, biyolojik tedaviye
uygun psoriasis hastalarının tanımlandığı, ülke-
mizde de genel kabul görmüş olan bir değer-
lendirme ölçütleridir ⁽¹⁵²⁾.

Biyolojik ajan için uygunluk ölçütleri

A) Hızlı kötüleşme, görünür alanların tutulması,
fonksiyonel yetersizlik (plamoplanter, genital
tutulmuş gibi), ağır eritrodermik veya jeneralize
püstüler psoriasis veya eklem tutulumu varlığı,

B) Bu koşulların varlığında:

Konvansiyonel sistemik tedavilere yanıtız has-
talar (monoterapi veya kombinasyon tedavileri
ile uygun sistemik ajanlarla kontrol altına alina-
mayan)

Konvansiyonel sistemik tedavilere kontrendi-
kasyon veya yan etki gelişen hastalar (etkin
dozlarda toksisite veya yan etki gelişmesi, kü-
mülatif toksisite, yaş, cins, komorbidite, potan-
siyel ilaç etkileşimleri gibi bireysel faktörler ne-
deniyle toksisite riski yüksek hastalar)

Hızlı relaps gösteren hastalar (tedavi devam
ederken ya da tedavi bitiminden sonra 3 ay için-
de)

Biyolojik Tedavi Öncesinde ve Tedavi Sırasın- da Değerlendirme

Biyolojik başlanacak hastaya ilacın yararı ve ola-
sı riskleri konusunda detaylı bilgi verilerek, du-
rumu değerlendirmesi için yeterli zaman tanı-
yıp onam alınmalıdır. Tedavi şeması ve tedaviye
uyumun önemi özellikle vurgulanmalıdır ⁽¹⁵²⁾.

Biyolojik tedavi başlanmadan önce hastalar-
da olası risk faktörlerini saptamak için ayrıntılı
anamnez, fizik muayene, daha önce kullandığı
ilaçların değerlendirilmesi ve gerekli laboratu-
var tetkiklerinin göz önünde bulundurulması
gerekmektedir ⁽¹⁵¹⁾. Psoriasis tipi, süresi ve sey-
ri, artrit varlığı, daha önce kullandığı tedaviler,
dozları, süreleri, varsa yan etkileri, etkinlikleri ve
varsa ilacın kesilme nedenleri kaydedilmelidir.

Ayrıca eşlik eden diğer hastalıklar, düzenli ola-
rak kullandığı ilaçlar ve hastalığın yaşam kalite-
sinde etkisi sorgulanmalıdır. Hastanın boy-kilo
ölçümleri yapılmalı, vücut kitle indeksi hesap-
lanmalıdır. Öyküde akut ve kronik enfeksiyon-
ları, tüberküloz (TB), kendisinde, ailesinde ve 1.
derecede akrabalarında demiyelinizan hastalık
ya da malignite olup olmadığı araştırılmalıdır.
Ayrıca kadın hastalar gebelik açısından değer-
lendirilmeli, anamnez ve gebelik testleriyle ge-
belik dışlandıktan sonra biyolojik tedavi başlan-
malıdır. Tedavi sırasında hastalar, ilk üç ay ayda
bir, sonra üç ayda bir detaylı fiziki muayene ile
kontrol edilmelidir. Tedaviye devam kararı için
hasta ortalama 12. haftada değerlendirilmeli,
yanıt varsa devam edilmeli, ardından üç ayda

bir izlenmelidir.

İnflamatuvar barsak hastalığı olan brodalumab, ixekizumab veya secukinumab kullanılması düşünülen hastalarda gastroentroloji uzmanına danışılmalıdır ^(152,153).

Laboratuvar Tetkikleri

Tam kan sayımı, tam idrar testi, karaciğer fonksiyon testleri, hepatit belirteçleri, C-reaktif protein, anti-HIV testi, gebelik testi, akciğer filmi, öncelikle interferon gama salınım testi (İGST; quantiferon tbc testi), yapılamıyorsa tüberkülin deri testi, protein purifiye derivate (TDT, PPD) yapılmalıdır. Tedavi sırasında da bu tetkikler belli aralıklarla ve gerekli hallerde daha sık aralıklarla tekrarlanabilir. Ancak klinik duruma, risk ve maruziyete göre daha detaylı testler gerekebilir ^(151,152).

Tüberküloz

Biyolojik ajan kullanacak hastalarda TB açısından değerlendirme anamnez, fizik muayene, akciğer filmi, PPD testi (TDT testi) ve spesifik interferon-gama (quantiferon tbc testi) (İGST) 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, tedavi öncesi yapılan spesifik interferon-gama (quantiferon tbc testi) testinin pozitif veya ilk TDT değerinin ≥ 5 mm olması durumlarında TB'ye karşı koruyucu tedavi yapılmalıdır. Koruyucu tedavi herhangi bir nedenle biyolojik tedavi kesilse bile 9 ay boyunca 300 mg/gün izoniazid (INH) verilmelidir. İNH'nin kullanamadığı durumlarda 4 ay boyunca rifampisin kullanılabilir. Anti-TNF tedavisi başlanan hastalar asemptomatik olsalar bile TB hastalığı açısından (anamnez, fizik muayene, radyolojik kontrol) 6 ayda bir kontrol edilmelidir. Bununla birlikte semptomatik olan olgular süresine bakılmaksızın ilgili uzman tarafından TB hastalığı açısından incelenmelidir. Anti-TNF tedavisi öncesinde akciğer filminde saptanan sekel lezyonlar nedeni ile koruma tedavisi verilen hastalar aktif TB hastalığı açısından izlenmelidir. Latent tüberküloz enfeksiyonu (LTBE) taramasında TDT veya İGST kullanılabilir. Her iki testinde yanlış negatif ve

pozitif sonuçları olabilir. Bu testler aktif TB hastalığında ve LTBE'de pozitif olabilir. Bu nedenle herhangi birinin pozitifliği aktif TB hastalığı ve LTBE ayrımında yardımcı olmaz. LTBE taramasında ilk test olarak TDT tercih edildiğinde 5 mm ve üzeri endürasyon pozitif kabul edilir ve koruma tedavisi verilir. Endürasyonu 5 mm'nin altında olan olgularda İGST veya 1-3 hafta sonra TDT tekrarı (booster) yapılır. İGST sonucu pozitif veya ikinci TDT sonucunda endürasyon 5 mm ve üzerinde ise koruma tedavisi başlanır. İkinci test negatif ise koruma tedavisi için klinik karar verilir. LTBE taramasında ilk test olarak İGST tercih edildiğinde sonuç pozitif ise koruma tedavisi verilir. Sonucun belirsiz olduğu durumlarda İGST tekrarı veya TDT yapılması önerilir. Sonucun negatif olduğu durumlarda koruma tedavisi için klinik karar verilir. Anti-TNF tedavi kararı verilen psoriasis hastalarında LTBE taramasında İGST öncelikli tercih edilmelidir. LTBE saptanmayan hastalarda yıllık LTBE taraması uygundur. LTBE saptanan hastalarda tekrar LTBE taraması yapılmaz. LTBE test sonuçları negatif olan hastalarda, uzman hekim hastanın risk durumunu göz önüne alarak koruma tedavisi kararı verebilir. Anti-TNF tedavi sırasında TB hastalığı saptanırsa ulusal TB tanı ve tedavi rehberine uygun olarak tedavi başlanır. Anti-TNF tedavi kesildikten sonra TB riski devam edebilir. Bu nedenle hastaların TB yönünden en az 6 ay daha takip edilmesi uygundur. Biyolojik tedavi alan hastaların her 3 ayda bir ve tedavi kesildikten sonra 6 ay sonrasına kadar TB açısından klinik olarak izlenmesi önerilmektedir. Ayrıca TB'nin sadece primer değil, ekstrapulmoner, atipik ve dissemine formları da dikkate alınmalıdır. Türkiye'de anti-TNF tedavi ve ustekinumab uygulanan hastalar için üç ayda bir "Güvenlik İzlem Formu" doldurulması ve Sağlık Bakanlığı'na iletilmesi zorunludur. TB için yılda bir akciğer grafisi ve gerektiğinde quantiferon tbc testi ile hasta izlenir. Eğer bu tetkiklerde şüpheli durumlar oluşursa tomografi vs. gibi daha detaylı tetkikler yapılmalıdır. Ayrıca rutin kontrollerde sebebi bilinmeyen ateş, gece terlemeleri konusunda hekim uyanık olmalıdır. Latent TB tedavisinden 2 ay sonra biyolojik tedavisine başlanabilir ^(151,152,153).

Malignite

Psoriasisste geniş ölçekli ve uzun dönem çalışmalar eksik olmasına rağmen, malignite riski dışlanmamaktadır. Biyolojik tedaviye başlamadan önce hastalar mutlaka malignite açısından değerlendirilmeli, bu amaçla dikkatli öykü alınmalı ve detaylı fizik muayene yapılmalıdır. Öncesinde 200 seans PUVA, 350 seans UVB ile iki yıldan fazla aralıksız siklosporin almış olan hastalarda malignite riski artmış olduğundan daha dikkatli olunmalıdır. Ailesel malignite 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 detaylı fizik muayene ile özellikle lenfoma ve diğer maligniteler açısından izlenmelidir. Biyolojik ajan ile tedavi sırasında malignite gelişirse tedavi derhal kesilmelidir ⁽¹⁵⁴⁾.

Tablo-1

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. Biyolojik tedavi altında iken gebelik saptanırsa ilgili uzmana yönlendirilerek daha detaylı değerlendirme yapılmalı; biyolojik tedavinin devamı konusunda birlikte karar verilmelidir. Bu durum, yarar/zarar oranı dikkate alınarak hasta bazında değerlendirilmelidir. Gebelikte anti-TNF kullanan annelerin bebeklerinde asiya bağlı ciddi enfeksiyonlar görülebileceğinden, bebeklerde Basil Calmet Guerrin dahil canlı asıların yapılması 6 aydan sonraya ertelenmelidir. Biyolojik ajanların sperm kalitesine etkisi bulunmadığından erkek hastalarda kontrasepsiyon gerekmez. Monoklonal antikor yapısında ve uzun yarılanma ömürlü biyolojiklerin 16. haftadan itibaren plasentadan geçtiği bilinmektedir. Bakınız Özel Durumlar.

Aşılama

Biyolojik tedavi alan erişkin ve 6 aydan küçük bebeklere canlı aşı uygulanmamalıdır. Canlı aşılardan 6-12 ay önce biyolojik tedavi kesilmelidir. Aşılardan 4 hafta sonra tedaviye başlanabilir. Mümkünse biyolojik tedaviye başlamadan önce immunsupresif hastalar için gerekli aşılardan geçirilerek, gerekli tüm aşılardan tamamlanmalıdır ⁽¹⁵⁴⁾. İnaktive aşılardan biyolojik kullanırken uygulanabilir ⁽¹⁵³⁾.

Gebeliğin 16. Haftasından sonra biyolojik tedavi alan annelerin bebeklerine 6 aylıktan önce canlı aşı yapılamaz ⁽¹⁵³⁾.

Aşılama ihtiyacı duyulan psoriasis hastalarında tüm aşılardan biyolojik tedaviye başlamadan en az 15 gün önce yapılmalıdır. Biyolojik tedavi adayları hastalarda tedaviden önce pnömokok ve influenza aşılardan yapılması önerilmektedir. Varicella için negatif veya şüpheli öyküsü olanlarda varicella zoster (VZ) virus antikorları bakılabilir. İmmünite kazanmamış hastalarda aşılama planlanabilir. Herpes zoster açısından 12 ay sonra biyolojik ajan ile tedaviye başlanabilir ⁽¹⁵³⁾.

Konjestif Kalp Yetmezliği

Orta ve şiddetli konjestif kalp yetmezliğinde (NYKB 3-4 derece) anti-TNF ajanlar kontrendikedir. Hafif konjestif kalp yetmezliğinde (NYKB 1-2 derece) dikkatli kullanılmalıdır. Ekokardiyografi ile izlenmeli, ejeksiyon fraksiyonu %50'nin altında ise verilmemelidir. Yeni semptom gelişimi veya semptomların kötüleşmesi durumunda tedavi kesilmelidir ^(152,154). Tablo-1

Demiyelinizan Hastalıklar

Kendisinde ve birinci derece akrabalarında demiyelinizan hastalığı olanlarda TNF- α antagonistleri kullanılmamalıdır. Tedavi sırasında demiyelinizan hastalık düşündürecek nörolojik belirtiler ortaya çıkarsa tedavi kesilmeli ve nöroloji uzmanına danışılmalıdır. Bu belirtiler bir gözde gözme kaybı, ağrılı göz hareketleri, çift görme, denge bozukluğu, Lhermitte belirtisi olabilir ^(153,154). Tablo-1

Hepatit

Biyolojik ajan tedavisi başlamadan önce hepatit B ve C taraması yapılmalıdır. Eşzamanlı hepatit B ve C enfeksiyonu olan hastalarda anti-TNF tedavisi

vi verilmemesi gerektiği yönünde bir Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi uyarısı mevcuttur. Hepatit C virüs enfeksiyonu varlığında düzenli takiple tedavi verilebilirken, Hepatit B virüs enfeksiyonu 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 ^(151,153).

HIV

Biyolojik tedavi başlamadan önce HIV yönünden tarama yapılmalıdır ⁽¹⁵¹⁾.

Kronik Böbrek Yetmezliği

Yeterli veri olmamakla birlikte güncel literatür bilgileri ışığında zorunlu durumlarda böbrek yetmezliği olan hastalarda biyolojik ajanların dikkatli bir izleme kullanılabileceği değerlendirilmektedir ⁽¹⁵¹⁾.

Cerrahi Müdahale

Elektif cerrahi uygulanacak hastalarda postoperatif enfeksiyon riski ile biyolojik ajan kesilmesinin riski değerlendirilmeli ve olgu bazında karar verilmelidir. Uzun olan seçilmek üzere ilacın yarı ömrünün 3-5 katı süre veya iki doz arasındaki süre kadar ilaca ara verilmelidir. Cerrahi ekip enfeksiyon riski konusunda bilgilendirilmelidir. Cerrahi sonrası enfeksiyon riski ortadan kalktığında ve yara iyileşmesi tamamlandığında ortalama 1-2 hafta sonra komplikasyon yoksa biyolojik tedaviye devam edilebilir ⁽¹⁵²⁾.

Acil cerrahi müdahalelerde ajan kesilerek cerrahi operasyon yapılır, hasta normale dönünce tedaviye tekrar devam edilir. Minör yanık ve travmalarda ise, tedaviyi kesmeye gerek yoktur. Diş çektirmek veya diş tedavisi için; müdahale majör bir girişim ise ilaç kesilmelidir, minör bir girişim ise ilacın kesilmesi gerekmez. Bu durum klinisyenin görüşüne bağlı olarak hasta bazında değerlendirilmelidir ⁽¹⁵¹⁾.

Çocuklarda ve Yaşlılarda Kullanım

(Bakınız Özel Durumlar)

İlaç Etkileşimi

Anti-TNF ajanlarla birlikte glukokortikoidler, nonsteroid anti- enflamatuvar ilaçlar, analjezikler ve metotreksat kullanıldığında etkileşim bildirilmemiştir. Ancak ciddi enfeksiyon ve nötro-

peni riskinden dolayı anti-TNF ajanlarla birlikte anakinra kullanılmamalıdır ⁽¹⁵¹⁾.

Biyolojik tedavi öncesinde ve izlemede yapılması gereken laboratuvar incelemeler

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
Semantasyon	X	X	X	X	X
ALT, AST	X	X	X	X	X
Üre, kreatinin	X	X	X	X	X
Glukoz	X	X	X	X	X
PPD testi	X				
Akciğer grafisi	X				X
Quantiferon testi	X				X
CRP	X				
Gebelik testi	X				
Anti_HIV testi	X				
HBV yüzey Ag-HBV yüzey Ab-anti-HBVcore Ab-anti-HCV	X				
SARS-CoV-2 RNA	X	Belirti veya temas varsa			

(152,155,156, 157)

Bu tetkikler doktorun gerekli gördüğü durumlarda daha sık yapılabilir.

Tablo-1. Komorbiditelere göre biyolojik önerileri

MS	Lupus	PsA	Kalp Yetmezliği	IBH
Ustekinumab	Ustekinumab	Anti-TNF	Ustekinumab	Anti-TNF
Anti-IL17	Anti-IL17	Anti-IL17	Anti-IL17	Ustekinumab

ETANERSEPT

SİBEL ALPER

Etanersept, TNF-alfa'nın hücre yüzey reseptörleri ile etkileşimini yarışmacı olarak baskılayan recombinant insan reseptör füzyon proteindir. TNF-alfa aracılı hücresel yanıtı engeller ve TNF-alfa'nın etkilediği diğer proinflatuar sitokinlerin aktivitelerini düzenler⁽¹⁵⁸⁾.

Etanersept; artrit, Crohn hastalığı ve psoriasis gibi birçok inflamatuvar hastalıkta önemli bir 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 almıştır⁽²⁾.

Etki Mekanizması

Etanersept, Fc IgG1 reseptörünün insan dimerik füzyon proteini ve TNF-alfa reseptörünün hücre dışı alanıdır. Dolaşımdaki TNF-alfa'nın hücre yüzey reseptörleri ile etkileşimini yarışmacı olarak baskılar⁽¹⁵⁹⁾. Enjeksiyon bölgesinden yavaşça emilir, mutlak biyoyararlanma %60'tır, maksimum konsantrasyona ulaşma zamanı 51 saat, yarılanma ömrü 68 saattir. Tüm dokulara yayılır ve 12 haftadan 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. Dolaşıma yeniden katılmadan, safra kesesi veya idrarla atılmadan önce, büyük olasılıkla proteolitik süreçlerle metabolize olmaktadır⁽¹⁶⁰⁾.

Etanerseptin dimerik yapısı, proteinin iki, serbest veya reseptöre bağlı, TNF-alfa molekülüne bağlanmasına olanak verir⁽²⁾.

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 iyi yanıt elde edip, 24 hafta sürekli kullanan olgularda, yanıtın ardından 16. ve 20. haftalarda gereksinim duyulduğunda tedavi alan olgulara oranla, etkinlik daha yüksek bulunmuştur⁽¹⁶¹⁾.

Aralıklı tedavide kümülatif doz daha düşüktür. Düşük doz aralıklı tedavi, düşük doz sürekli tedavi veya yüksek doz aralıklı tedaviden daha ekonomiktir⁽¹⁶²⁾.

Etkinlik

Lucka ve arkadaşları tarafından etkinlik ile ilgili yapılan metaanalizde, 27 çalışmada, toplam aktif tedavi alan 6575 hastayı kapsayan 33 makale değerlendirilmiştir. 24 haftalık tedavi sonrasında infliksimab ve ustekinumab (12 saatte bir 90 mg) en etkili, adalimumab farklı dozlardaki etanersept ile benzer etkinlikte bulunmuştur (etanersept 50 mg/hafta,

etanersept 25 mg haftada 2 kez, etanersept 50 mg haftada 2 kez, 12. haftaya kadar etanersept 50 mg haftada iki sonra 25 mg haftada 2 kez). 24 hafta sonra infliksimab, adalimumab ve etanersept etkinliğinde düşüş gözlenmiştir.

Etanersept için PAŞİ 75 cevabı doza bağlı olarak %25–75.3 arasında değişmiş, haftada 2 kez 50 mg %59, haftada 2 kez 25 mg %44–57 etkinlik göstermiştir ⁽¹⁶³⁾.

Puig ve arkadaşlarının yaptığı metaanaliz sonuçlarına göre 24 hafta sonunda PAŞİ 75 yanıt oranı: infliksimab %78; ustekinumab 90 mg, %77; ustekinumab 45 mg, %70; adalimumab %60; etanersept 12 hafta boyunca 100 mg/hafta, sonra 50 mg/hafta %50; etanersept 50 mg/hafta, %45 bulunmuştur ⁽¹⁶⁴⁾.

Metananalize göre, PAŞİ 75 yanıtı için 24 hafta sonunda en etkili ajan ustekinumab, izleyen ajanlar ise sırasıyla infliksimab, adalimumab ve etanersepttir ⁽¹⁶⁵⁾.

Çalışmalarda anti-etanersept antikollarının düzeyi farklı bildirilmektedir. Üç çalışmada %1.1–1.6 oranında belirlenmiş, tedavi yanıtı ile ilişkili bulunmamıştır. Yine bir çalışmada 50 mg haftada 2 kez kullanımda oran %18.3 bulunurken, antikolların non-nötralizan olduğu, etkinlik ve yan etki ile ilişkisiz olduğu belirlenmiştir ⁽¹⁶⁶⁾.

İzlem

Hastalar her muayenede enfeksiyon açısından değerlendirilmelidir. 12 haftalık tedaviden sonra PAŞİ ve/veya DYKİ ile belirlenen etki görülmemişse etanersept tedavisi kesilmelidir ^(2,167). Etanersept tedavisi öncesi ve süresince yapılması gereken laboratuvar incelemeler için giriş ve genel bilgiler bölümüne bakınız (Tablo 23).

Yan etki/Güvenlik

Etanersept rehberlere uyularak kullanıldığında güvenli bir biyolojik ajandır. Böbrek ve karaciğer yetmezliği riski etanersept tedavisinde ender görülür.

Biyolojiklerin güvenilirliğinin değerlendirildiği ve en fazla hastanın etanersept gurubunda olduğu 173 olguluk prospektif 5 yıllık izlem çalışmasında deri maligniteleri dışında malignite, ciddi

enfeksiyon ve ciddi kardiyovasküler yan etki sıklığı toplum ile benzer bulunmuştur. Toplamda 169 olguda 1530 yan etki bildirilmiştir. Dört ölüm olgusunun ikisi etanersept tedavisinin 12 ve 15. aylarında kardiyak arrest sonucudur. Olguların birinde hipertansiyon, inme öyküsü vardır, diğerinde kronik obstrüktif akciğer hastalığı mevcuttur. Bir olguda etanersept tedavisinden 4 gün sonra otopside miyokard infarktüsü tespit edilmiştir. Uzun süreli UVB/PUVA tedavisi öyküsü olan bir olguda etanersept tedavisinin birinci yılında skuamöz hücreli karsinom gözlenmiştir. Yine etanersept alan 66 yaşında kadın hastada invaziv duktal karsinom, 76 yaşında erkek hastada kolon kaynaklı metastatik kanser bildirilmiştir. Etanersept tedavisinden 8 yıl önce meme kanseri tanısı alan bir olgu 3 ay ilacı kullanmış, yine mesane kanseri tanılı bir hasta 2.7 yıl etanersept almış, iki olguda da rekürrens gözlenmemiştir. Bir olguda tedavi sırasında latent tbc saptanmış, tedavi kesilmiş ve isoniazid başlanmıştır. Bir olguda 10 aylık etanersept tedavisinin ardından perimezensefalik kanama gelişmiştir. İki olguda ise var olan hidradenitis suppurativa şiddetlenmiştir.

Etanersept alırken 3 doğum gerçekleşmiştir. İkisinde baba tedavi altındadır, birinde ise anne ilacı kullanmaktadır. Kadın hastada tedaviye gebeliğin 4. haftasında son verilmiştir. Bir erkek hastanın bebeğinde patent ductus arteriosus görülmüştür ve çocuk tamamen iyileşmiştir.

Tedavinin 3.8 yılında bilateral üveit gözlenen olguda ilaç ile ilişki bulunmamıştır. Sonuç olarak ilaca bağlı yan etkiler açısından etanerseptin düşük riskli olduğu kanısına varılmıştır ⁽¹⁶⁸⁾. 38 etanersept klinik çalışması ve 4 kohort çalışmada değerlendirilen 17696 hastada (1283 psoriasis olgusu) histoplasmosis gözlenmemiştir. Psoriasis tanısı ile etanersept kullanan 14 yaşında bir olguda kutanöz kriptokokus bildirilmiştir. Çalışmalar değerlendirildiğinde etanersept alan psoriasis hastalarında derin mantar enfeksiyonlarının gözlenmediği söylenebilir ⁽¹⁶⁹⁾.

Pediyatrik Kullanım:

Juvenil idiyopatik artritte 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 olmuştur ⁽¹⁷⁰⁾.

Kesin Kontrendikasyonlar:

Aktif enfeksiyonlar, aktif TB, immünoşüpresif tedavi, malignite varlığı (tedavi edilmiş melanom dışı deri kanserleri ve 5 yıl önce tedavi almış olan maligniteler hariç), demiyelinizan hastalıklar, konjestif kalp yetmezliği [New York Kalp Birliği (NYKB) derece 3 ve 4], ilaca hipersensitivitedir.

Göreceli Kontrendikasyonlar:

İki yüz seanstan fazla psoralen ultraviyole A (PUVA) tedavisi, 350 seanstan fazla ultraviyole B (UVB), özellikle arkasından siklosporin kullanmış hastalar, HIV pozitif veya AIDS'li hastalar, hepatit B veya C pozitif hastalar, konjestif kalp yetmezliği (NYKB derece 1 ve 2), rekürren enfeksiyonlar, canlı aşılarda enfeksiyondur.

İlaç Etkileşimi:

Anakinra ile alındığında nötropeni ve ciddi enfeksiyon, immunsupresif ilaçlarla birlikte kullanıldığında immunsupresyonda artış, PUVA ile birlikte ise deri kanseri riski bulunur ⁽²⁾.

Kombinasyon Tedavisi:

Metotreksat ile kombinasyonu etkinliği arttırabilir⁽¹⁷¹⁾. Asitretin ile kombinasyonu, asitretinin tek başına kullanımından daha etkili bulunmuştur ve ek toksisite gözlenmemiştir⁽¹⁷²⁾. Siklosporin ile birlikte kullanımı önerilmemektedir. Etanersept ve DB-UVB'nin birlikte uygulandığı bir çalışmada, kombinasyon tedavisi etanerseptin tek başına kullanımından daha etkili bulunmuştur, ancak deri kanseri riski artışı göz önünde bulundurulmalıdır ⁽¹⁷³⁾. PUVA ile birlikte kullanımı önerilmemekte ancak birlikte kullanımına dair kanıta dayalı bir çalışma bulunmamaktadır.

Geçiş:

Kombine tedavilerde, biyolojik ajana konvansiyonel ajan en düşük dozdan eklenmelidir (önr: metotreksat 5-10 mg/hafta). Etanersept için tedavi aralıklarını uzatmak söz konusu olabilir. Etkisizlik nedeniyle biyolojikler arasında geçiş temizlenme süresini beklemeden bir sonraki planlanan tedavi zamanında standart indüksiyon dozunda yapılmalıdır. Eğer güvenilirlik sorunu nedeniyle geçiş yapılıyorsa güvenlik parametreleri normale dönene kadar beklenmelidir. Primer ve sekonder cevapsızlıkta etanersept dozu 50 mg/hafta'dan 2x50 mg/hafta doza çıkılmalıdır. Etanerseptten diğer biyolojik ajana geçerken, adalimumab, infliksimab ve ustekinumab, son dozdan 1 hafta sonra yeni ajanın indüksiyon dozu ile verilebilir ⁽¹⁷⁴⁾.

Kanıtlar Işığında Tedavi Önerileri

- 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
- PAŞİ 75 elde edilememiş, minimum PAŞİ 50 yanıtı mevcutsa 2x50mg/hafta
- 12. haftada etkinlik değerlendirme, etkinse tedaviye sürdürülebildiği kadar devam
- Etanersept aralıklı tedavide de etkin bulunmuştur
- Tedavi sırasında etkinliğin artırılması için düşük doz (7.5 mg/hafta) metotreksat ile kombinasyon yapılabilir
- Başka bir biyolojik ajana geçişte temizlenme süresi beklenmeden bir sonraki planlanan tedavi zamanında geçilecek ajanın standart indüksiyon dozunda devam edilir.

İNFLİKSİMAB

İLGEN ERTAM SAĞDUYU

Genel Bilgiler

İnfliksımab, bir tümör nekroz faktörü-alfa (TNF-alfa) inhibitörü olan şimerik (fare/insan) bir monoklonal antikordur. TNF-alfaya yüksek afinite ve spesifite gösterir. Bu mekanizmayla psoriasis ve TNF-alfa'nın artışı ile seyreden diğer inflamatuvar hastalıkların tedavisinde kullanılır. İnfliksımab, çözünebilir TNF-alfa'yı bloke etmenin yanı sıra transmembran TNF-alfa'ya bağlanarak kompleman fiksasyonu ve antikor aracılı sitoliz oluşturur. TNF-alfa ile stabil kompleksler meydana getirir, bu da hızlı etkisini açıklar. Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından 2006 yılında onay almıştır. Erişkin psoriasis tedavisi dışında psoriatik artrit, romatoid artrit, ankilozan spondilit, erişkin ve çocuk Crohn ve ülseratif kolit tedavisinde de kullanılmaktadır. Konvansiyonel tedavilerle yan etki gelişmiş, kontrendikasyon bulunan veya yanıtı şiddetli kronik plak psoriasis olan erişkin hastaların tedavisinde endikedir ^(175,5,176).

Etki Mekanizması

İnfliksımab fare ve insan bölgeleri içeren şimerik (%25 fare kaynaklı) immunglobulin G1 (IgG1) monoklonal antikor yapısında olan bir tümör nekroz faktörü-alfa inhibitörüdür. Hem çözünür hem de transmembran TNF-alfa moleküllerine bağlanır. İnfliksımab çözünür TNF'nin hem monomerik hem de trimerik formlarına bağlanabilir ^(177,96). Psoriasisde görülen vasküler değişikliklerin ve endotelial hücre adezyon molekülü gelişimini önler, T hücrelerinden pro-inflamatuvar sitokinlerin salınımını engeller ve keratinosit proliferasyonunu inhibe eder. Membrana bağlı TNF-alfaya yüksek seçicilikle bağlanarak, apopi-

toz, kompleman lizisi, antikor ilişkili sellüler sitotoksositeye yol açar ⁽¹⁷⁵⁾. Yarı ömrü yaklaşık 7-10 gündür ⁽¹⁷⁶⁾.

Dozaj/Tedavi Şeması:

İnfliksımab intravenöz infüzyon yoluyla uygulanmaktadır. 100mg'lık şişelerde toz şeklinde saklanır. Bu şekilde 2-8 derece arasında saklanmalıdır. Uygulama dozu 5 mg/kg'dır. Hastalarda 20mg/kg'a kadar iyi tolere edilir. İki yüz elli mililitrelik %0,9 serum fizyolojik içinde uygulanır. İnfüzyon süresi 2 saatten az olmamalıdır. Solüsyon hazırlandıktan hemen sonra veya en fazla 3 saat içinde verilmelidir ^(175,5,176). İnfüzyon boyunca ve bittikten sonraki 1 saat boyunca hastalar infüzyon reaksiyonu açısından hastanede acil müdahale yapılabilecek şartlarda izlenmelidir ⁽⁹⁶⁾. İndüksiyon dozu 0, 2 ve 6. haftada uygulandıktan sonra her 8 haftada bir idame dozu verilir. Dozun kilograma göre belirlenmesi obez hastalarda kullanımında avantaj oluşturmaktadır ⁽⁹⁶⁾.

Tedavi sırasında klinik etkinliğin azalması durumunda 4 haftada bir doz aralığına geçilebilir. Sekiz haftadan daha uzun doz aralığı infüzyon reaksiyonu ve antikor gelişim riski nedeniyle etkinlik kaybına yol açabilir ^(175,5).

Aralıklı tedavide devamlı tedaviye göre artmış infüzyon reaksiyon riski ve daha düşük etkinlik görüldüğünden infliksımab uygulamasında aralıklı tedavi önerilmemektedir ^(178,179).

Etkinlik

Yapılan randomize kontrollü çalışmalarda orta ve şiddetli plak psoriasis tedavisinde infliksımabın etkili olduğu gösterilmiştir ^(180,182). Reich ve ark.ı 5 mg/kg dozunda infliksımab kullanan

grupta PASİ 75'i 10. haftada %80 (plasebo grubunda %3), 24. haftada %82 (plasebo grubunda %4) ve 50. haftada %61 olarak saptamıştır ⁽¹⁷⁹⁾. Metotreksatla karşılaştırıldığı çalışmada orta ve şiddetli plak psoriasisde daha etkili bulunmuştur (16. haftada PASİ 75 infliksımab grubunda %78, metotreksat grubunda %42)⁽¹⁸³⁾. Yapılan çalışmalarda infliksımab ile tedavi sonucunda psoriasisli hastaların dermatoloji yaşam kalitesi indeksinde iyileşme olduğu görülmüştür ^(184,185).

Orta ve şiddetli plak psoriasis dışında; palmoplantar psoriasis ⁽¹⁸⁶⁾, tırnak psoriasis ⁽¹⁸⁷⁾, psoriatik artrit ⁽¹⁸⁸⁾, püstüler psoriasis ⁽¹⁸⁹⁾, skalp tutulumu ⁽¹⁹⁰⁾ ve eritrodermik psoriasis ⁽¹⁹¹⁾ tedavisinde de etkili olduğu gösterilmiştir.

Etkinlik kaybı ya da yan etki durumunda tedaviler arasında geçiş yapılabilir. Aradaki süre geçiş sebebine, değişim yapılacak ilaca ve önceki kullanılan ilaca bağlı değişiklik gösterir. Bir yan etki gelişimi nedeniyle ilaç değişimi yapılacaksa yan etki görülen değerler veya hastanın durumu düzelene kadar beklenmesi önerilir. Etkisizlik nedeniyle ilaç değişimi yapılacaksa bir önceki kullanılan ilacın 3-4 yarı ömrü kadar beklenmesi gerektiğini bildiren uzman görüşleri mevcuttur ⁽⁵⁾. Son infliksımab dozundan 2-4 hafta sonra diğer biyolojilere geçiş yapılabilir ⁽¹⁹²⁾.

İzlem

İnfliksımab tedavisi öncesi ve süresince yapılması gereken laboratuvar incelemeleri diğer anti-TNF ajanlarla aynıdır. Hastalar her vizitte enfeksiyon riski açısından değerlendirilmelidir. 12 haftalık tedaviden sonra etkinlik devam ettiği ve yan etki gelişmediği sürece tedaviye devam edilebilir İnfliksımab başlamadan önce yapılması gereken tetkikler; tam kan ve periferik yayma, kan biyokimyası, tam idrar tahlili, gebelik testi, tüberkülin deri testi veya Quantiferon testi, hepatit B, hepatit C ve HIV serolojisi, akciğer grafisidir. İzlemede 3 ayda bir periferik yayma, kan biyokimyası, tam idrar tahlili, yılda bir hepatit B ve C serolojisi, akciğer grafisi ve gerektiğinde quantiferon veya tüberkülin deri testi yapılmalıdır. Bu tetkikler; hastanın özel durumuna ve hekimin kararına göre daha sık olarak da yapılabilir ^(5,96,193) (Tablo 1).

Tablo 1. İnfliksımab tedavisi öncesi ve tedavi sırasında yapılması gereken tetkikler.

	Tedavi Öncesi	3 ayda bir	Yılda bir
Tam kan sayımı, periferik yayma	+	+	+
SGOT, SGPT, GGT	+	+	+
Tam idrar testi	+	+	+
HBV seroloji	+		+
HCV seroloji	+		+
HIV seroloji	+		+
Gebelik testi	+		
PPD, Quantiferon testi	+		+
Akciğer grafisi	+		+

* Testler hekim kontrolünde gerektiğinde daha sık yapılabilir.

Yan etki/güvenlik

İnfliksımabın sık görülen bir yan etkisi olan infüzyon reaksiyonları yaklaşık olarak olguların %3 ile 22'sinde görülmekte ve görüldüğü zamana göre akut (ilk 24 saat içinde) ve gecikmiş (1-14 gün) olarak ikiye ayrılmaktadır. İnfüzyon reaksiyonları genellikle 2. ya da 3. İnfüzyondan sonra ortaya çıkar. İnfliksımaba karşı gelişen antikorların rol oynadığı infüzyon reaksiyonları genellikle hafif şiddetli olarak izlenir. Nötralizan antikor gelişme riski yaklaşık %10-30 arasındadır. İnfüzyon aralığının uzaması (>8hafta) antikor gelişim riskini arttırmaktadır. İnfliksımabla birlikte metotreksat gibi immünsupresif ilaçların kullanılması antikor ve dolayısıyla infüzyon reaksiyon gelişimi riskini azaltmaktadır ^(175,96,194).

Tüm Anti-TNF-alfa ajanlarda olduğu gibi infliksımab kullanımıyla enfeksiyon gelişim riski artmaktadır. En sık görülen enfeksiyöz hastalık üst solunum yolu enfeksiyonudur. Ama daha önemli olan fırsatçı enfeksiyon ve özellikle endemik bölgelerde tüberküloz reaktivasyon riskinin artmasıdır. İnfliksımab ve adalimumab gibi monoklonal antikor yapıdaki Anti-TNF tedavilerinde reseptör yapıdaki etanersepteye göre tüberküloz riski daha yüksektir. Hastalar tedavi başlanmadan önce ve düzenli aralıklarla akciğer grafisi, tüberkülin deri testi ve/veya interferon gama testi ile takip edilmeli, latent tüberküloz riski olan hastalara 9 ay süreyle izoniazid profilaksisi verilmelidir ^(175,5,96,194). PSOLAR kayıtlarından ciddi enfeksiyon riskinin değerlendirildiği çalışmada özellikle adalimumab ve infliksımabın, metotreksat ve biyolojik dışı tedavilere kıyasla daha yüksek ciddi enfeksiyon riski taşıdığı belirtilmiştir ⁽¹⁹⁵⁾.

Mevcut kalp yetmezliğini kötüleştirdiğinden NYHA evre 3-4 kalp yetmezliğinde kullanılmamalıdır. Demiyelinizan hastalık gelişim riskini arttırmaktadır. Bildirilen diğer yan etkiler arasında karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma, antinökleer antikor (ANA) ve lupus benzeri sendrom gelişimi, lökopeni, nötropeni, trombositopeni ve hayatı tehdit eden pansitopeni gibi hematolojik bozukluklar gelişimi mevcuttur. Klinik semptomlar gerektirmediği sürece infliksımab kullanan hastalarda antinökleer antikor açısından değerlendirme gerekli değildir⁽¹⁷⁵⁾. İnfliksımab kullanımı ile lenfoma ve deri kanserinde risk artışı olabilir^(175,194).

Kontrendikasyonlar

Evre 3-4 kalp yetmezliğinin olması, aktif tüberküloz veya başka bir ciddi enfeksiyon varlığı, ilaca karşı alerjik reaksiyon öyküsü, malignite varlığı (tedavi edilmiş nonmelanom deri kanseri ve 5 yıl önce tedavi almış maligniteler hariç), demiyelinizan hastalık, multipl skleroz canlı aşı, otoimmün hastalıklarda⁽⁹⁶⁾ kullanılmamalıdır. Aktif enfeksiyon kontrol altına alındıktan sonra tedavi başlanabilir.

İlaç etkileşimleri

Anakinra ve abatasept ile birlikte kullanılmaz⁽⁹⁶⁾. Topikal steroidler, topikal kalsipotriol, metotreksat ve asitretin ile kombine edilebilir⁽⁵⁾.

Özel durumlar

İnfliksımab tedavisi sırasında inaktive aşı yapılabilir. Canlı aşılarda, ilaç 4-5 yıl önce kesildikten sonra yapılabilir.

İnfliksımabın immunsupresif etkisi ve artmış enfeksiyon riski bilinmektedir. Anti-TNF ajanların Covid-19 ilişkili sitokin fırtınasını tedavi edebileceği hipotezine karşın, Covid-19 enfeksiyonu açısından pozitif ya da semptomatik hastada infliksımab kesilmelidir⁽¹⁹⁶⁾.

İnfliksımab ile ilgili özet bilgi Tablo2'de verilmiştir.

Tablo 2.

Uygulama	intravenöz infüzyon
Etki mekanizması	Şimerik yapıda Anti-TNF
İndüksiyon tedavisi	5 mg/kg dozunda 0., 2. ve 6. Haftada
Devam tedavisi	5 mg/kg dozunda 8 hafta arayla
Önemli yan etkiler	İnfüzyon reaksiyonları, fırsatçı enfeksiyon ve tüberküloz reaktivasyonu
İnfüzyon reaksiyonu	Oluşumunu engellemek için dozlar arasındaki süre aşılmamalı, gerektiğinde metotreksat ile kombine edilebilir. İnfüzyon en az 2 saat sürede verilmelidir.
Ana kontrendikasyonlar	Aktif ciddi enfeksiyon, aktif tüberküloz Evre 3-4 kalp yetmezliği İlaça karşı bilinen hipersensitivite reaksiyonları Demiyelinizan hastalık Malignite varlığı
İlaç etkileşimi	Anakinra ya da abatasept
Gebelik kategorisi	B

Öneriler

- Orta şiddette ve şiddetli psoriasis hastalarının tedavisinde sistemik tedavi seçeneklerindedir.
- İnfliksımab, stabil olmayan psoriasis ve genelize püstüler psoriasis tedavisinde hızlı klinik yanıt (8-10 hafta) avantajına sahip bir ajandır.
- Uygulama dozu 5 mg/kg'dır. İntravenöz infüzyon yoluyla uygulanır. İnfüzyon aralıkları 8 haftadır.
- Düzensiz ve uzun infüzyon aralıkları nötralizan antikor gelişme riskini arttırmaktadır.
- İnfüzyon reaksiyonu gelişme riski açısından dikkatli olunmalıdır.
- Nötralizan antikor gelişimini azaltmak için düşük doz metotreksat ile kombine edilebilir.
- İnfliksımab, psoriasis tedavisinde kullanılan topikal ajanlar, asitretin, metotreksat, apremilast ile kombine edilebilir.
- PAŞİ75 ve PAŞİ90'a ulaşan ve yan etki olmayan hastalarda kesintisiz tedavi önerilir.
- Gebelik ve laktasyonda güvenli olmakla birlikte, son trimesterde transplasental geçiş daha fazladır. Doğum sonrası bebek 1-3 ay immunsuprese kabul edilmelidir.

ADALİMUMAB

NİLGÜN ATAKAN

Adalimumab, erişkinlerde orta ve şiddetli derecede plak tipi sedef hastalığı tedavisinde ve sistemik tedavilere (siklosporin, metotreksat veya PUVA) yeterli cevap vermeyen ya da uygun aday olmayan 4-17 yaş arasındaki çocuk ve ergenlerde şiddetli kronik plak tipi sedef hastalığının tedavisinde kullanılmaktadır. Adalimumab 2008 de erişkin plak tipi psoriasis tedavisi için FDA onayı ve 4 yaş ve üzeri şiddetli kronik plak tip pediatrik psoriasis tedavisi için EMA onayı almıştır ⁽¹⁹⁷⁾.

Etki Mekanizması

Tamamı insan monoklonal antikoru olan adalimumab spesifik olarak tümör nekroz faktörü (TNF)-alfa ile p55 ve p75 TNF- alfa hücre-yüzey-reseptör ilişkisini bloke ederek, TNF-alfa'nın biyolojik aktivitesini baskılar. Ayrıca adalimumab TNF eksprese eden tüm mononükleer hücrelerin apoptozunu indükler ⁽¹⁹⁸⁾. Tedavi sırasında periferik kanda regülatör T (Treg) lenfosit sayısının arttığı, buna karşılık hafıza (memory) B lenfosit sayısının değişmediği gösterilmiş, nedeni adalimumabın lenfotoksin (TNF-beta) blokajı yapmamasına bağlanmıştır ⁽¹⁹⁹⁾. Yapılan farmakokinetik ve farmakodinamik çalışmalarda ortalama yarılanma süresinin 0,5 mg/kg doz sonrasında 11,8 gün olduğu gösterilmiştir ⁽²⁰⁰⁾.

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 ^(200,201).

Etkililik

Menter ve arkadaşları tarafından yürütülen

52 haftalık çok merkezli, randomize ve plasebokontrollü Faz III çalışmada (REVEAL) adalimumabın kısa ve uzun dönem klinik etkililik, güvenlik ve tolerabilitesi araştırılmıştır ⁽²⁰²⁾. Psoriasisli 1212 hastanın randomize edilerek gerçekleştirilen 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 etkililik ve güvenlik çalışmasına dahil edilmiştir. 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 ⁽²⁰³⁾. Adalimumab psoriatik artrit de başarılı bir şekilde kullanılmaktadır. Aktif psoriatik 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 düzelmiştir ⁽²⁰⁴⁾. Gladman ve arkadaşları tarafından yapılan bir başka çalışmada ise 48 hafta boyunca adalimumab kullanılmış ve uzun dönemde güvenli ve etkili bulunmuş, tedavi sonunda ACR20 %56, ACR50 %44, ACR70 %30 olarak saptanırken, PASİ75 %58, PASİ90 %46 ve PASİ100 %33 olarak bulunmuştur ⁽²⁰⁵⁾. 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 değerlendirilmiştir. 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⁽²⁰⁶⁾. Adalimumab belli koşullarda aralıklı kullanıma da uygun bir ajandır. REVEAL çalışmasına katılan ve PAŞİ 75 yanıtı sağlayan 460 hasta 33. haftada randomize edilerek açık etiketli, uzatılmış protokolle 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 grupla 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 belirtilmektedir⁽²⁰⁷⁾. ADEPT çalışmasına göre psoriatik artrit hastalarında adalimumab tedavisinin etkinliği 2 yıl boyunca devam etmekte; radyolojik görüntüleme de saptanan eklem hasarını inhibe edici etkisi gösterilmekte ve bu etki 144 hafta boyunca devam etmektedir⁽²⁰⁸⁾. Adalimumabın palmoplantar ve tırnak psoriasis tedavisinde de etkililik çalışmaları mevcuttur ve hızlı ve yüksek etkililik nedeniyle bu tedavilerde monoterapi olarak önerilmektedir⁽²⁰⁹⁻²¹¹⁾. Adalimumab tedavisi başlangıç ve sürecinde etkinin yetersiz olduğu veya azaldığı gerekli durumlarda haftalık 40mg SC dozlarına geçilebilir, bunun hastalık kontrolünde daha başarılı olduğu gösterilmiştir⁽²¹²⁾. Haftalık 40mg dozu ile 4 aylık sürede istenen etki sağlanamaz ise başka ajana geçilir.

İzlem

Adalimumab tedavisinin 16. haftasında PAŞİ 75 yanıtına ulaşılması etkililiğin en önemli göstergesidir. Yetersiz yanıt veren hastalar, 16 haftanın sonrasında dozlama sıklığının haftada bir kez 40 mg'a çıkarılmasından yarar sağlayabilir. Haftalık 40mg dozlamalar ile yeterli yanıtı ulaşan hastalarda tedavi tekrar 2 haftada bir 40mg olarak sürdürülmelidir. Etkililik devam ettiği ve isten-

meyen etki gelişmediği sürece tedaviye devam edilir. Hasta izlemi Tablo 1'de belirtildiği şekilde yapılmalıdır.

Tablo 1. Adalimumab tedavisi öncesinde ve izleminde

	Tedavi öncesi	3 ayda bir	Yılda bir
CBC	x	x	x
ALT/AST	x	x	x
AKŞ/üre/kreatinin	x	x	x
Tam idrar	x	x	x
HBs	x		x
Anti HBs	x		x
Anti HbC total	x		x
Anti HCV	x		x
Anti HIV	x		x
Quantiferon	x		x
Akciğer grafisi	x		x

İstenmeyen etkiler / Güvenlilik

Tedavi sırasında en sık gözlenen yan etki enjeksiyon bölgesindeki enjeksiyon yeri reaksiyonudur. Erişkin ve çocuklarda yürütülen klinik çalışmalarda adalimumab ile tedavi edilen hastaların % 12,9'unda enjeksiyon yeri reaksiyonları (eritem ve/veya kaşıntı, hemoraji, ağrı ya da şişme) görülmesine karşın plasebo ya da aktif kontrol alanların %7,2'sinde bu reaksiyonlar görülmüştür. Enjeksiyon yeri reaksiyonları genellikle ilacın kesilmesini gerektirmemiştir⁽²¹³⁾. Sık gözlenen diğer advers reaksiyonlar ise üst solunum yolu enfeksiyonları, nazofarenjit, sinüzit, başağrısı, kas-iskelet ağrısı ve morbiliform deri döküntüleridir. Ürtiker, transaminazlarda yükselme, püstüler dermatit gelişimi, kaşıntı, anjioödem, trombositopeni, lökopeni nadiren görülür. Konjestif kalp yetmezliğinde kötüleşme, malinite riskinde artış ve tüberküloz reaktivasyonu ise çok nadir olarak bildirilmiştir⁽²⁰⁴⁾. 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 bildirilmiştir⁽²¹⁴⁾. Menter ise 1212 hastalık REVEAL çalışmasında adalimumab kullanan hastalarda %2 oranında hafif ve orta şiddette yan etki olduğunu bildirmiştir⁽²⁰²⁾. 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

bildirilmektedir ⁽²⁰³⁾. Tedavi sırasında ortaya çıkan yan etkiler daha çok yaşlı hastalarda görülmekte ve daha ciddi seyretmektedir ⁽²¹⁵⁾. Gebelik kategorisi B olmasına karşın gebelerde ve laktasyon döneminde kullanımı önerilmemektedir ⁽¹⁹⁷⁾. Psoriasis ve hepatit B ve C birlikteliğinde adalimumab mutlaka gastroenterolojinin önerileri ve yakın takip eşliğinde kullanılmalıdır ^(216,217). Yarılanma ömrü iki hafta olan adalimumabın minör cerrahilerde kesilmesi gerekli görülmemektedir ⁽²¹⁸⁾.

Kontrendikasyonlar

Adalimumab kendisine veya içerdiği yardımcı maddelere karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda, aktif tüberküloz veya sepsis gibi şiddetli enfeksiyonlar ve fırsatçı enfeksiyonlar ve malinite varlığında, orta ve şiddetli derecedeki kalp yetmezliği (NYHA [New York Heart Association] sınıflama III/IV) ve demiyelinizan hastalığı olan bireylerde kontrendikedir ^(213,5).

İlaç Etkileşimleri

Adalimumab diğer anti-TNF'ler, anakinra ve abatacept ile birlikte ciddi enfeksiyon riskini artırdığından kullanılmalıdır ⁽²¹³⁾.

Kombinasyonlar

Adalimumabın düşük doz (7,5-15 mg/hafta) metotreksat ile birlikte kullanıldığında etkinliğinin arttığı ileri sürülmektedir. Ayrıca topikal kortikosteroidler, sistemik asitretin ve darband-UVB ile yapılan kombinasyonlar adalimumabın etkinliğinin artırılması için önerilmektedir ^(213-215,5).

Pediyatrik kullanım

Adalimumab, 4 yaş ve üzeri çocuklarda orta ve şiddetli kronik plak tip psoriasis tedavisinde endikedir ⁽¹⁹⁷⁾. Çocuklarda 1 hafta ara ile 0,8 mg/kg (maksimum 40 mg) 2 kez ve daha sonra 2 haftada bir aynı dozda subkutan olarak devamı önerilmektedir. Çocuklarda sık kullanılan metotreksat ile karşılaştırmalı yapılan etkinlik çalışması sonrasında 16. haftada adalimumab kullanan çocukların %58'i PAŞİ 75 yanıtına ulaşırken, metotreksat kullanan çocukların sadece %32 si ulaşabilmiştir ⁽²¹⁹⁾. İstenmeyen etkiler ise her iki grupta benzer olarak bulunmuştur.

Covid-19 pandemisinde kullanım

Adalimumab kullanımının pandemi döneminde viral enfeksiyon riskini artırmadığı ve kar-zarar oranları gözetilerek kesilmeden sürdürülmesi önerilmektedir. Pandeminin ilk beş ayında yayınlanan 62 gözlemsel çalışmada immünsüpresif tedavi kullanan ve otoimmün hastalığı olan 319.000 hastanın analizi yapılmış ve Covid-19 prevalansının 0.011 olduğu bildirilmiştir. Kullanılan tedavilerle enfeksiyon risk artışı, hospitalizasyon ve ölüm riski ilişkilendirildiğinde sadece sistemik steroid kullanımının COVID-19 enfeksiyon riskini artırdığı ve prevalansı yükseltmede rol oynadığı gösterilmiştir. Biyolojik ve konvansiyonel DMARD'larla kombinasyon tedavileri COVID-19 şiddetini artırmaya katkıda bulunmuyor, biyolojik DMARD monoterapisi, özellikle de anti-TNF monoterapisi şiddetli hastalık için azalmış riskle ilişkilendirilmiştir ⁽²²⁰⁾.

Kanıtlar Işığında Tedavi Önerileri;

- Yetişkinlerde ve 4 yaş ve üzeri çocuklarda orta ve şiddetli kronik plak tip psoriasis tedavisinde endikedir. Her iki grubun tedavisinde monoterapi olarak önerilmektedir.
- Psoriatik artrit hastalarında etkinlik yüksektir, ayrıca radyolojik olarak saptanan eklem hasarını durdurucu etki göstermekte ve bu etkinin yıllar boyunca devam ettiği gösterilmiştir.
- Palmoplantar ve tırnak psoriasisinde de etkilidir ve tedavide monoterapi olarak önerilmektedir.
- Gerekli durumlarda haftalık 40mg/hafta dozları hastalık kontrolünde daha başarılıdır. İstenen etkinliğe ulaşamama veya yanıt azalması durumunda uygulanır ve 4 aylık sürede istenen etki sağlanamazsa başka ajana geçilir.
- Çeşitli kayıt ve gerçek yaşam verilerine göre yeni bir güvenlik uyarısı mevcut değildir.
- Psoriasis ve hepatit B ve C birlikteliğinde gastroenterolojinin önerileri ve yakın takip eşliğinde kullanılabilir.

SERTOLİZUMAB

SAVAŞ YAYLI

Genel Bilgiler

Sertolizumab, konvansiyonel sistemik tedavilere yanıt vermeyen veya bu tedavilerin kontrendike olduğu orta şiddette veya şiddetli kronik plak psoriasis tedavisi için endikedir. Daha öncesinde psoriatik artrit için onayı bulunan sertolizumab, Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi tarafından 2018 yılında psoriasis tedavisi için onay almıştır. Sertolizumab, TNF- α 'ya karşı humanize bir monoklonal antikoru polietilen glikol ile pegilize edilmiş Fab kısmından oluşur.

Etki Mekanizması

Fc kısmının olmaması ve pegile oluşu ile diğer TNF- α inhibitörlerinden ayrılan monoklonal antikor yapısındaki sertolizumab, psoriasis patogenezindeki temel proinflamatuvar sitokinlerden TNF- α 'nın hem çözünür, hem de membrana bağlı formlarını bağlayarak kuvvetli bir TNF- α blokajı yapar. Fc kısmının olmaması, kompleman aracılı sitotoksisite ve antikora bağımlı hücrel sitotoksisite reaksiyonlarını önlerken, neonatal Fc reseptörüne bağlanmayı ile de gebelikte plasental geçişin ihmal edilebilir düzeyde olmasını sağlar. Öte yandan, pegilasyon ise sertolizumabın dolaşımdaki yarı ömrünü uzatıp 14 gün civarına çıkarmaktadır ^(221,222).

Dozaj / Tedavi Şeması

Subkutan enjeksiyon ile uygulanan sertolizumabın orta şiddette veya şiddetli psoriasis hastalarında önerilen doz ve şeması, iki haftada bir 400 mg olup, bu doz 200 mg'lık iki enjeksiyon şeklinde gerçekleştirilir. Kilosu 90 kg altında olan hastalarda ise, 0., 2. ve 4. haftalarda 400 mg ve ardından iki haftada bir 200 mg seçeneği de bulunmaktadır.

Etkinlik

Kronik plak psoriasisinde sertolizumabın etkinlik ve güvenliliği ile ilgili randomize, çift kör, plasebo kontrollü Faz 3 çalışmalarda (CIMPASI1 ve 2, CIMPACT), sertolizumab hem plasebo, hem de etanerseptle karşı üstün bulunmuştur ^(223,224).

CIMPASI1 ve 2'nin ortak sonuçlarının bildirildiği, toplam 461 hasta içeren Gottlieb ve ark. çalışmasında, iki haftada bir uygulanan 200 mg ve 400 mg sertolizumabın plaseboya karşı istatistiksel anlamlı yüksek etkinlik gösterdiği ve yeni bir güvenlik sinyalinin oluşmadığı bildirilmektedir. Bu çalışmanın birleştirilmiş analizinde, iki haftada bir 400 mg ve iki haftada bir 200 mg sertolizumab ile plasebo kollarının 16.haftadaki PASI75 ve PASI90 sonuçları sırasıyla şöyledir: PASI75 için %82.0, %76.7, %9.9; PASI90 için

%52.2, %45.9, %2.5. Sadece 400 mg ve 200 mg kollarında sertolizumab ile yürüyen çalışmanın 48.hafta sonuçlarında ise PASI75 ve PASI90 sonuçları dozlara göre sırasıyla, %83.6 ve %70.7; %61.6 ve %50.0 olarak saptanmıştır ⁽²²³⁾.

559 hasta içeren CIMPACT çalışmasında ise Le-wohl ve ark. sertolizumabın 400 mg ve 200 mg her iki dozunu, etanersept klasik dozu ve plasebo ile karşılaştırmışlardır. 12.haftada PASI75 yanıtı sırasıyla, %66.7, %61.3, %53.3 ve %5.0; PASI90 yanıtları ise yine sırasıyla %34.0, %31.2, %27.1 ve %0.2 olarak bulunmuştur. 12.hafta sonrası sadece sertolizumab 400 mg ve 200 mg ile yürüyen kollarda, 16.haftada PASI90 yanıtları sırasıyla %49.1 ve %39.8 olarak saptanmıştır. Sertolizumab her iki dozu ile hem etanersept, hem de plaseboya karşı üstün gelmiş, yüksek dozunda bu farkın daha belirgin olduğu görülmüştür ⁽²²⁴⁾.

İzlem

Sertolizumab tedavisinin 12-16.haftasında PASI75-90 yanıtına ulaşılması etkinliğin en önemli göstergesi olup, bu yanıtı gösteren hastalarda tedavi, yanıt korunduğu ve herhangi bir güvenlik sorunu gelişmediği sürece sürdürülebilir. TNF- α inhibitörlerinin izlem şemasına uygun şekilde, tedavi başlangıcındaki tam kan sayımı, metabolik profil, akciğer grafisi, infeksiyon ile ilişkili parametreler (Tüberküloz, Hepatit B, Hepatit C, HIV), hastanın klinik muayene bulguları ışığında uygun takvimde tekrarlanmalıdır ⁽⁵⁾.

Güvenlilik / Yan etkiler

CIMPASI1 ve 2 ile CIMPACT çalışmalarında ve yakınlarda yayınlanan uzun dönem sonuçları içeren Blauvelt ve ark. çalışmalarında sertolizumab, plasebo ve etanersept göre yeni bir güvenlik sinyali oluşturmamıştır ^(223,224,225).

En sık bildirilen yan etkiler, CIMPASI1 ve 2 çalışmalarında plasebo ile; CIMPACT çalışmasında ise etanersept ve plasebo ile istatistiksel anlamlı fark oluşturmayan nazofarenjit ve üst solunum yolu infeksiyonlarıdır ^(223,224). 144 haftayı bulan ve 2231.3 Hasta Yılı maruziyeti kayıt altına alan uzun süreli izlemi bildiren Blauvelt ve ark. ise, hastalarda şiddetli infeksiyon riskini %3.2 olarak bildirmiş, uzun süreli kullanım veya yüksek dozda kullanım ile yeni bir güvenlik sinyali tanımla-

mamıştır ⁽²²⁵⁾.

Kontrendikasyonlar

İlaça karşı alerjik reaksiyon öyküsü kesin kontrendikasyonu oluşturur. Tüberküloz başta olmak üzere, özellikle aktif bakteriyel infeksiyonlar, tedavi almamış Hepatit B infeksiyonu, konjestif kalp yetersizliği (New York sınıflaması 3-4), lenforetiküler malinite öyküsü, multipl skleroz öyküsü olan hastalarda da kullanımı uygun değildir. Komplike olmayan ancak antibiyotik tedavisi gerektiren infeksiyonlarda hasta bazlı bir karar verilebilir. İnfeksiyon işaretlerinin ortadan kalkması ve ilişkili tedavinin sonlanması ile psoriasis tedavisi kaldığı yerden devam ettirilebilir ⁽⁵⁾.

İlaç Etkileşimleri

TNF- α inhibitörleri ile eşzamanlı kullanımda artmış infeksiyon riski nedeni ile sertolizumab da, anakinra, abatasept, rituksimab ve natalizumab ile birlikte kullanılmamalıdır. Canlı aşılarda eşzamanlı olarak uygulanmamalıdır.

Özel Durumlar

a. Gebelik ve laktasyon

Gebelikte sertolizumab kullanımını ve plasental geçişi araştıran Mariette ve ark. CRIB farmakokinetik çalışmasında, gebeliğinin 30.haftasından sonra sertolizumab tedavisi almış annelerin bebeklerinde, doğumda 14 bebeğin 13'ünde ölçülemeyen, 1'inde ise minimal sertolizumab değerlerine ulaşılmış, 4. ve 8.haftalarda ise hiçbir bebekte ölçülebilir sertolizumab düzeyleri saptanamamıştır ⁽²²⁶⁾. Clowse ve ark. ise sertolizumab ile tedavi edilen 17 anneden alınan anne sütü örneklerinde ölçülemeyen veya minimal sertolizumab değerlerine ulaşılmışlardır ⁽²²⁷⁾. Bu sonuçlar, sertolizumabı gebelik süreci ve laktasyonda öncelikle tercih edilebilecek bir biyolojik ilaç olarak konumlandırmaktadır.

b. COVID-19

COVID-19 pandemisi döneminde sertolizumab kullanımı ile ilgili ilaca özgün bir veri bulunmamaktadır. Bir anti-TNF ilaç olarak grubuna has özellikleri ile, orta dereceli bir COVID-19 infeksiyon riski tanımlanmış olsa da ⁽²²⁸⁾, genel bir yargıya varmak için yeterince

veri yoktur. Tüm sistemik immünsupresif tedavi altındaki psoriasis hastaları gibi, COVID-19 tanısı almış olan sertolizumab kullanan hastalarda, bu ilaçların olası negatif etkileri tamamen dışlanamadığı sürece, tedaviye ara vermeleri yerinde olacaktır. Enfeksiyonun düzelmesi ardından ilacın yeniden başlanması olgu bazı risklere göre değerlendirilmelidir ⁽²²⁹⁾.

Kanıtlar Işığında Tedavi Önerileri;

- Orta şiddette veya şiddetli psoriasisde biyolojik tedavi seçeneklerindedir.
- Subkutan olarak uygulanan injeksiyon formunda olup iki haftada bir 400 mg standart dozudur. < 90 kg hastalarda ise ilk 3 injeksiyonun ardından (0.,2. ve 4.hafta) iki haftada bir 200 mg olarak da uygulanabilmektedir.
- Etkinliği 12-16.haftada değerlendirilir. PASI75 ve PASI90 yanıt oranları tatminkar düzeyde olup, yanıt oluşan hastalarda tedavi aralıksız devam ettirilir.
- Gebelik planı, gebelik ve laktasyonda ön planda seçilecek sistemik tedavi olarak değerlendirilmektedir.

USTEKINUMAB

MURAT BORLU

Genel Bilgiler:

Ustekinumab IL12 ve IL23'ün p40 alt birimini hedef alan ve IL12 ve 23'ü bloke ederek psoriasis tedavisinde etkili olan bir ajandır. Etanersept, adalimumab ve infliksimab ve certalizumab gibi TNF-a'yı, secukinumab ve ixekizumab gibi IL-17'yi hedef alan moleküllerden ayrılmaktadır. Son zamanlarda p19 birimini hedef alarak IL-23'ü bloke eden ancak henüz ülkemizde bulunmayan moleküllerin etki mekanizmasına ise kısmen benzemektedir ^(230,231).

Ustekinumab;

- Konvansiyel sistemik tedavilere yanıt vermeyen ve bu tedavilere karşı herhangi bir kontrendikasyonu olan veya bu tedavileri tolere edemeyen orta ve şiddetli plak psoriasis hastalarında kullanılabilir (FDA, EMA 2009, Türkiye 2013).
- Ustekinumab Psoriatik artrit (FDA, EMA, Türkiye 2013) tedavisinde de kullanılmaya başlanmıştır ve başarılı olduğunu gösteren veriler mevcuttur.
- Ayrıca Crohn Hastalığı (FDA 2016) endikasyonu için ruhsat onayı Türkiye'de mevcuttur.

Etki mekanizması

Psoriasis patogeneğinde IL-12, IL-23 gibi sitokinlerin aşırı aktivitesi görülmektedir, bunlar da T hücreli yanıtı indükler. IL-12 ve IL-23 bir p35 alt birimine ya da p19 alt birimine kovalent ola-

rak bağlı ortak bir p40 alt birimi içeren heterodimerlerdir. IL-12 disülfid bağlı, glikozillenmiş p35 ve p40 alt birimleri içeren heterodimerik bir proteindir. İnflamasyon veya infeksiyon sonucu dendritik antijen sunan hücrelerden salgılanır. IL-12 natural killer (NK) ve CD4 + T-hücresinin CD4 + Th1 fenotipine doğru farklılaşma da dahil T- hücreli yanıtını aktif hale getirir. IL-23 p19 alt ünitesine disülfid bağıyla bağlanmış p40 alt ünitesi içeren heterodimerik bir proteindir. IL-23 IL-6 ve TGF-b'nı aktiveleştirerek TNF-a ile birlikte Th17 hücrelerin oluşumunu indükleyerek etkili olur. Hem IL-12, hem de IL-23'ün p40 alt ünitesi IL-12 reseptör- $\beta 1$ 'e bağlanır (IL-12R $\beta 1$). IL-12p35 ve IL-23p19 alt üniteleri ise sırasıyla IL-12R $\beta 2$ ve IL-23R'e bağlanır. Böylece, IL-12 ve IL-23 aralarındaki bazı yapısal benzerliklere rağmen farklı immünolojik yolları kontrol ederler. IL-12 CD4 + T hücrelerinin CD4 + Th1 fenotipine farklılaşmasını stimüle ederek IFN- γ , TNF- α ve IL-2 salgılatır. Bunun aksine, IL-23 IL-21 ve TGF- β ile kombinasyon halinde CD4+ Th17 hücre farklılaşmasına neden olur ve IL-17, IL-22, TNF- α ve IL-1 β gibi diğer sitokinlerin salgılanmasına neden olur. Ustekinumab p40 proteinini inhibe eden insan monoklonal G1 (IgG1) yapısında rekombinant monoklonal antikordur. p40 inhibisyonu ile IL12 ve IL23'ü bloke ederek etki gösterir ^(232,233).

Dozaj ve tedavi şeması

- Vücut ağırlığı 100 kg'ın altında olan hastalar

için, başlangıçta subkutan yolla uygulanan 45mg'lık ilk dozu takiben 4 hafta sonra 45 mg'lık ikinci bir doz ve bunun ardından 12 haftada bir olmak üzere 45 mg'lık dozlar uygulanır.

- Vücut ağırlığı 100 kg'ın üzerinde olan hastalar için, başlangıçta subkutan yolla uygulanan 90 mg'lık ilk dozu takiben 4 hafta sonra 90 mg'lık ikinci bir doz ve bunun ardından 12 haftada bir olmak üzere 90 mg'lık dozlar uygulanır. Vücut ağırlığı 100 kg'ın üzerinde olan hastalarda 45 mg'ın da etkili olduğu gösterilmiştir, ancak bu uygulama sıklığı ve süresinde 90 mg daha etkilidir.
- Ustekinumabın yarılanma ömrü 15-32 gündür ve 12 hafta arayla yapılan idame dozlar etkinliği sürdürmek için yeterli olur.
- 28. haftaya kadar tedaviye hiç yanıt veremeyen hastalarda tedavinin sonlandırılması düşünülmelidir (SUT'a göre 28. haftada ilaca devam için PASI 75 yanıtının olması gerekir).

Etkinlik

Ustekinumabın psoriasisde etkinliğini çift kör plasebo kontrollü çalışmalarda, ayrıca diğer tedavi yöntemleri ile kafa kafaya çalışmalarında gösterilmiştir. Ayrıca gerçek yaşam verilerinde de ustekinumabın etkili olduğu görülmüştür. PHOENIX 1, PHOENIX 2, ACCEPT ve PEARL isimli faz çalışmalarında plaseboya ve etanercepte göre daha etkin bulunmuştur. Bu çalışmalarda Pası 75 değerleri 45 mg doz için sırasıyla % 67.1, 66.7, 67.1, 67.0 olarak bulunmuştur (şekil-1), 90 mg dozlarda ise Faz 1, Faz 2 (4 haftada bir uygulama), PHOENIX 1, PHOENIX 2, ACCEPT çalışmalarında Pası 75 sırasıyla % 76.0, 81.0, 66.4, 75.7, 73.8 bulunmuştur (şekil 2). Bu çalışmalarda plasebo Pası 75 değerleri % 2 ile 5 arasında değişirken, ACCEPT çalışmasında Etanercept Pası 75 değeri % 55,8 dir. Psoriatik artrit etkinliği ise PSUMMIT ve PSUMMIT24 isimli çalışmalarda ortaya konmuştur (234-237).

Ustekinumabın psoriasis tedavisinde etkinliğini ve tercih edilme nedenini en iyi açıklayan veriler ise; tedavide kalım sürelerini ortaya koyan gerçek yaşam çalışmalarından gelmektedir. PSOLAR (Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry) Yaklaşık 3500 hasta biyolojik tedaviye

başlamış (1115 hasta ilk biyolojik, 1436 hasta ikinci biyolojik ve 922 hasta üçüncü biyolojik ajan) verilerinde; hem ilk biyolojik başlanan hastalarda hem de ikinci ve üçüncü biyolojik ilacı başlanan hastaların hepsinde ustekinumab en uzun süre tedavide kalım oranına sahip molekül olmuştur. Benzer şekilde DermBio 3495 hasta (adalimumab n=1332, etanersept n=579, infliksimab n=333, ustekinumab n=1055, secukinumab n=196), BADBIR (2007-2014 arasında 3523 hasta), ORBIT çalışmalarında, Kanada, Almanya, Macaristan gerçek yaşam verileri retrospektif çalışmalarının tümünde en fazla ilaçta kalım oranını sağlayan molekül yine ustekinumab olmuştur. İlaçta kalımı en fazla etkileyen faktörün ise ilacın etkinliği olduğu görülmüştür. Diğer etkileyen faktörler sekonder etkisizlik, yan etkiler, kullanım kolaylığı ve kullanım sıklığı gibi etmenlerdir (238-241).

İzlem

Ustekinumab tedavisinde de diğer biyolojik ajanlarda olduğu gibi olası olumsuz risk faktörlerini saptamak için; Ayrıntılı anamnez, fizik muayene, laboratuvar ve tetkiklerle yapılır.

Tedavi öncesinde yapılması gerekenler:

	Tedavi öncesi	4. Hafta	12 haftada bir
Tam kan sayımı	x	x	x
Karaciğer transaminazları	x	x	x
Hepatit viral seroloji	x		
HIV antikoru	x		
Gebelik testi	x		
PA akciğer grafisi	x		
PPD testi	x		

Tedavi sırasında da gebelik testi hariç diğer tetkiklerin belli aralıklarla tekrar yapılması güvenlik açısından önemlidir.

Yan etkiler / Güvenlik

Ustekinumab güvenlik verileri hem faz çalışmalarında hem de gerçek yaşam verilerini ortaya koyan çalışmalarda gösterilmiştir. Gerçek yaşam verileri ile ilgili çalışmalara bakıldığında; PSOLAR çalışmasında görülen yan etkiler; Kardiyovasküler olaylar Biyolojik olmayan grupta daha yüksek bulunmuştur. Ciddi enfeksiyonlar Ustekinumab ile tedavi

edilen grupta daha düşük oranda İnfliksımab grubunda daha yüksek oranda tespit edilmiştir. Maligniteler Ustekinumab ile tedavi edilen grupta daha düşük orandadır ^(232,233).

Faz çalışmalarında ise; PHOENIX-1 ve PHOENIX-2 çalışmalarında ustekinumab yaygın ve ciddi advers ilaç reaksiyonlarının oranı, plasebo gruplarına benzerdir. En yaygın advers ilaç reaksiyonları: Genel olarak enfeksiyonlar: sırasıyla % 21.5 ve % 31.4 (plasebo:% 20 ve% 26.7), Nazofarenjit: % 6.8 ve% 10.2 (plasebo:% 7.1 ve% 8.6), Üst solunum yolu enfeksiyonları: % 2.9 ve% 7.1 (plasebo:% 3.4 ve% 6.3) Baş ağrısı:% 4.6 ve% 5.5 (plasebo:% 2.4 ve% 4.1) Artralji:% 2.4 ve% 3.4 (plasebo:% 2.7 ve% 2.9) Ciddi advers olayların insidansı sırasıyla% 0.8 ve% 2.0 plasebo grubunda (% 0.8 ve% 2.0). PHOENIX-1 çalışmasında ciddi advers ilaç reaksiyonu kabul edilen iki enfeksiyonu (erizipel ve herpes zoster); PHOENIX-2 çalışmasında ustekinumab ile tedavi edilen sadece bir hastada ciddi bir enfeksiyon gelişmiştir (erizipel). Diğer çalışmalarda da şiddetli enfeksiyon oranı düşük (<% 1) kalmıştır. Her iki çalışmada 11 deri kanseri vakası da dahil olmak üzere 15 malignite saptanmıştır. Bulunan malignite sayısı düşük ve plasebo hastalarındaki sayıya benzer şekildedir ^(236,237).

Üst solunum yolu enfeksiyonları, nazofarenjit, baş ağrısı ve artralji en sık bildirilen yan etkilerdir. Diğer immünsüpresan ajanlar gibi ustekinumabın da enfeksiyon riskini arttırdığı düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda ustekinumab tedavisi uygulanan hastalarda aktif tüberküloz, latent tüberkülozun reaktivasyonu, diğer mikobakteri enfeksiyonları, ya da *Salmonella* enfeksiyonları gözlenmemiştir. 100 hafta sonunda PHOENIX 2 çalışmasına katılan hastalardan 28'inde 30 farklı tipte maligniteye rastlanmıştır, bunlardan ikisi solid tümör diğer 28'i ise deri tümörü olarak belirtilmiştir. Fare modeli kullanılarak maligniteyi arttırdığına dair kuşku vardır. Bu durumun ustekinumabın IL-12'nin anti tümör aktivitesini inhibe etmesine bağlı olduğu düşünülmektedir ancak malignite ve ciddi kardiyovasküler olaylar sağlıklı bireylerde beklenen insidansa yakın bulunmuştur. Toplam 2.266 hastanın verilerine dayanan analizde lenfopeni ve kümülatif toksik etki görülmedi. Çalışmaların yanı sıra ve far-

makovijilans kayıtlarından elde edilen verilere dayanarak, ustekinumab'taki kardiyovasküler olaylar (MACE) geliştirme riskinin arttığına dair bir kanıt bulunmamaktadır. Uzun süreli çalışmalarda MACE sıklığı, adalimumab gibi TNF antagonistlerinin uzun süreli çalışmalarında görülebene benzerdir ⁽²³⁷⁻²⁴⁴⁾.

Farmakokinetik

- Böbrek ve karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda farmakokinetik veriler mevcut değildir. Ustekinumab, sitokrom p450 enzimi üzerinden metabolize olmadığı için ilaç etkileşimleri beklenmemektedir.

İmmünojenisite

- Ustekinumab ile tedavi edilen hastaların yaklaşık %8'inden daha azında (%5.2'inde) ustekinumab'a karşı antikorlar gelişmiş, bunlar genellikle düşük titreli olmuştur. Ustekinumab'a karşı antikor gelişen hastaların çoğunda nötralize edici antikorlar görülmüştür ancak antikor pozitifliği klinik yanıtı engellememektedir.

Kontrendikasyonlar

Mutlak Kontrendikasyonlar

- Aktif enfeksiyonlar (sepsis, apse, fırsatçı enfeksiyonlar)
- Aktif tüberküloz
- İlaça veya içindeki diğer maddelere karşı aşırı duyarlılık
- Malignite varlığı (Tedavi edilmiş melanom dışı deri kanserleri ve 10 yıl önce tedavi görmüş olan maligniteler hariç)
- İmmünsüpresif tedavi

Göreceli Kontrendikasyonlar

- 200 seanstan fazla PUVA tedavisi gören ve özellikle daha sonra siklosporin kullanmış hastalar
- HIV pozitif veya AIDS'li hastalar
- Hepatit B veya C pozitif hastalar
- Eşlik eden sistemik lupus eritematozus
- Rekürren enfeksiyonlar
- Canlı aşılar

İlaç Etkileşimleri

Ustekinumab'ın diğer biyolojiklerle birlikte kullanılması önerilmemektedir. Konvansiyonel bilinen bir ilaç etkileşimi bulunmamaktadır.

Kombinasyon Tedavileri

Kombinasyon tedavisi için kontrollü çalışma yoktur. Lokal antipsoriyatik ajanlarla kombinasyon yapılabilir. Biyolojik ajanlar da dahil olmak üzere diğer immün baskılayıcılar veya fototerapi ile birlikte kullanılmasıyla ilgili etkinlik ve güvenilirlik verileri bulunmamaktadır ⁽²⁴⁵⁻²⁴⁷⁾.

Özel durumlar

Gebelik ve Pediatride Kullanımı

- Ustekinumabın gebelerde kullanımı ile yeterli veri bulunmamaktadır. Ustekinumabın insanda anne sütüne karışıp karışmadığı bilinmemektedir. Doğurgan kadınların ustekinumab ile tedavi sırasında ve 15 hafta sonrasına kadar güvenilir kontraseptif kullanmaları önerilmektedir.
- Ustekinumabın (0 – 11 yaş) pediatrik kullanımı ile herhangi bir veri bulunmamaktadır. Ustekinumab 12-17 yaş arası adölesan hasta grubunda kullanımı için EMEA tarafından 2015'te onay almıştır.

Aşılar

- Ustekinumab tedavisi sırasında diğer biyolojik ajanlarda olduğu gibi canlı bakteriyel ve viral aşılar uygulanmamalıdır.
- Aşı uygulanmadan önce tedaviye en az 15 hafta ara verilmeli ve tedaviye aşından 2 hafta sonra başlanmalıdır
- Ustekinumab kullananlarda eşzamanlı olarak inaktifleştirilmiş ya da canlı olmayan aşılar kullanılabilir ^(248,250).

Önlemler ve uyarılar

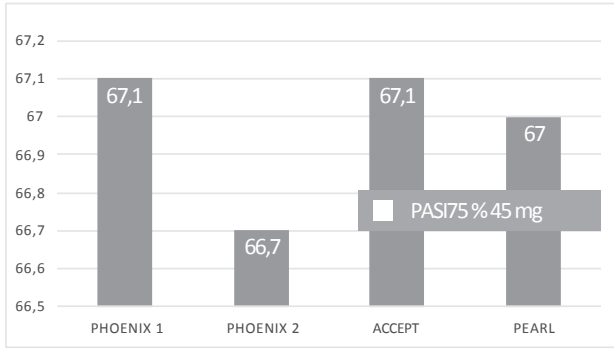
- Anafilaktik şok ya da başka allerjik reaksiyonlar gelişmesi halinde ustekinumab tedavisi hemen kesilmeli ve uygun tedavi başlanmalıdır
- Kullanıma hazır şırıngaların iğne kapağında lateks kauçuk bulunduğu için buna duyarlılığı olan hastalarda şiddetli allerjik reaksiyonlar gelişebilir

- 65 yaş ve üzeri hastalar ile gençler arasında her hangi bir genel farklılık gözlenmemiştir
- Hepatik veya renal yetersizliği olan hastalara özgü çalışmalar yoktur
- Çocuk doğurma potansiyeline sahip kadınlar tedavi sırasında ve tedaviden 15 hafta sonrasına kadar etkili doğum kontrol hapı kullanmalıdırlar
- Ustekinumabın anne sütüne geçip geçmediği belli olmadığından tedavi sırasında ve tedaviden sonra 15 haftaya kadar bir sürede çocuklar emzirilmemelidir
- Gebelik kategorisi B' dir

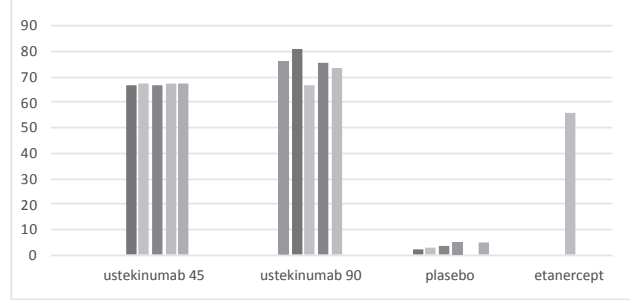
Öneriler

- Ustekinumab'ın 12 haftada bir kullanımı seyrek dozlama hastalar tarafından tercih edilmektedir. Pandemi günlerinde enjeksiyonun seyrek uygulanması ihtiyacı ve subkutan uygulanabilmesi ek bir avantaj getirmektedir.
- Tedavide kalım oranının yüksek olması uzun dönem idame tedavisi için etkili ve uygun bir seçenek olduğunu göstermektedir.
- Vücut ağırlığına göre doz seçimi yapılabilirliğinden obez hastalarda kullanım avantajı vardır.
- Hastalığın hızlı kontrol altına alınmasında ve aralıklı tedavide etkindir.
- Özel bölge tutulumlarında da etkinliği gösterilmiştir.
- Demyelizan hastalıklar, lupus eritematozus, kalp yetmezliğinde ilk tercih, inflamatuvar barsak hastalığında ikinci tercih olarak komorbiditelerde kullanılabilmesi ayrıca psoriyatik artritte de etkili olması avantajıdır.
- Etkinliği 16 . haftada değerlendirilmelidir ⁽²⁵⁰⁻²⁵²⁾.

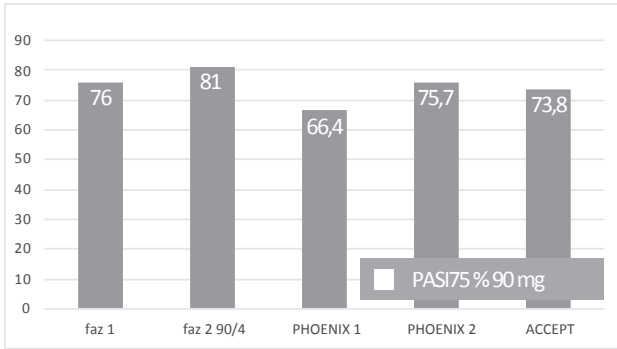
Şekil 1. Ustekinumab 45 mg Faz 3 çalışmaları PASI 75 yüzdeleri



Şekil 3. Ustekinumab 45, 90 mg plasebo ve etanercept PASI 75 yüzdeleri



Şekil 2. Ustekinumab 90 mg Faz 3 çalışmaları PASI 75 yüzdeleri



SEKUKINUMAB**NİLGÜN ATAKAN**

Sekukinumab, IL-17A ya karşı geliştirilmiş, tümü insan kaynaklı olan bir monoklonal antikordur. Geleneksel sistemik tedavilere yanıt vermeyen veya bu tedavilerin kontrendike olduğu erişkin orta ve şiddetli kronik plak tip psoriasis tedavisi için 2015 tarihinde FDA onayı almıştır.

Etki Mekanizması

IL-17A psoriasis patogeneğinde önemli rol oynayan IL-17 sitokin ailesinin en bilinen ve etkili üyesidir. Sekukinumab IL-17A'ya selektif olarak bağlanarak nötralize eden, immünoglobulin G1/k izotipinde rekombinan, yüksek afiniteli, insan monoklonal antikorudur. IL-17A'yı hedef olarak ve keratinositler dahil çeşitli hücre tiplerinde eksprese olan IL-17 reseptörü ile etkileşimini inhibe ederek etki gösterir. Bunun sonucu olarak sekukinumab proinflamatuvar sitokinlerin, kemokinlerin ve doku hasarı araçlarının salınımını inhibe eder ⁽²⁵³⁾.

Dozaj/Tedavi Şeması

Önerilen doz subkutan enjeksiyon yoluyla 300 mg olup başlangıç dozları 0, 1, 2, 3. ve 4. haftada olup, bunu takiben 4 haftada bir aylık idame dozu şeklinde uygulanır. Her 300 mg doz, 150

mg'lik iki subkutan enjeksiyon halinde uygulanır ⁽²⁵⁴⁾. Sekukinumab endike olduğu durumların tanı ve tedavisinde deneyimli bir hekimin rehberliği ve gözetimi altında kullanılmalıdır ⁽²⁵⁵⁾.

Etkililik

Sekukinumabın etkililiği 4 adet 52 haftalık randomize, çiftkör, plasebo kontrollü faz 3 çalışma ile değerlendirilmiştir. ERASURE çalışmasında 12. haftada PAŞİ 75, 90, 100 yanıtları sekukinumab 300 mg ve plasebo için sırasıyla %81,6, %59,2, %28,6 ve %4,5, %1,2, %0,8 olarak bulunmuştur. FIXTURE çalışmasında ise etkinlik etanersept ile yapılan karşılaştırma çalışmasında PAŞİ 75,90 ve 100 yanıtları sekukinumab 300mg ve etanersept 2x50mg/hafta için sırasıyla %77,1, %54,2, %24,1 ve %44,0, %20,7, %4,3 olmuştur ⁽²⁵⁶⁾. CLEAR çalışmasında toplam 676 hasta değerlendirilmiş ve sekukinumab tedavisi için randomize edilen hastalar 0, 1, 2 ve 3. haftada 300 mg doz almış, bunun ardından, 4. haftadan başlanılarak aynı doz ayda bir uygulanmıştır. Ustekinumaba randomize edilen hastalara ise ürün etiketinde belirtildiği üzere (başlangıçta ≤ 100 kg olan

hastalar için 45 mg; başlangıçta >100 kg olan hastalar için 90 mg) tedavi uygulanmıştır. Çalışmanın 16. hafta sonuçlarında PAŞİ 90 yanıtı açısından sekukinumab tedavisi ustekinumaba göre üstün bulunmuştur (sırasıyla %79,0, %59,6). Dermatoloji Yaşam Kalite İndeksi skoru 0/1 (16. haftada) olan hastaların yüzdesi, ustekinumaba (%57,4) kıyasla sekukinumab ile (%71,9) anlamlı derecede daha yüksek olarak saptanmıştır. Sekukinumab güvenlilik profili, ustekinumaba benzer ve temel faz 3 sekukinumab çalışmaları ile uyumlu olarak değerlendirilmiştir⁽²⁵⁷⁾.

Sekukinumab kronik plak tip psoriasis yanısıra palmoplantar, tırnak ve saçlı deri gibi özel bölgeleri tutan psoriasis tedavisinde de monoterapi olarak hızlı ve etkili bulunmuştur⁽²⁵⁸⁻²⁶⁰⁾. TRANSFIGURE çalışmasında, tırnak tutulumu olan orta-şiddetli plak psoriasis olan hastalarda 16. haftada NAPSI yanıtları başlangıca göre değerlendirildiğinde sekukinumab 300 mg'ın plasebodan üstün olduğu görülmüştür (300 mg için %46.1, plasebo için %11.7)⁽²⁵⁸⁾. GESTURE çalışmasında ise orta-şiddetli palmoplantar plak psoriasis olan hastalar için pIGA 0-1 (temiz-neredeyse temiz) şeklindeki iyileşme değerlendirilmesine göre, sekukinumab 300 mg'ın 16. haftada plasebodan üstün olduğu görülmüştür (300 mg için %33.3, plasebo için %1.5)⁽²⁵⁹⁾. Saçlı deri yüzeyinin %30'u tutulmuş orta - şiddetli saçlı deri psoriasis olan 102 hastanın değerlendirildiği bir diğer çalışmada 12. haftada sekukinumab 300 mg ve plasebo etkililiği karşılaştırılmış ve sırasıyla PSSI 90 yanıtı (%52.9, %2,0) ve pIGA 0-1 sadece saçlı deri olarak (%56.9, %5.9) değerlendirildiğinde plasebodan anlamlı olarak üstün bulunmuştur⁽²⁶⁰⁾. Sekukinumab psoriaticartrit tedavisinde de etkili bulunmuştur ve tedavide monoterapi olarak kullanılması önerilmektedir⁽²⁶¹⁾. Palmoplantarpüstüler ve eritrodermik psoriasis tedavisinde de hızlı ve etkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur ve kullanımı önerilmektedir^(262,263). İmmünojenisite açısından değerlendirilmiş; klinik çalışmalarda 52 ay süre ile sekukinumab kullanan 2842 hastada ilaca karşı gelişen (nötralizan anti-sekukinumab antikor) oluşumu %0.4 olarak bulunmuştur ancak bu antikorların etki kaybı ve klinik olarak

herhangi bir anlamının olmadığı gösterilmiştir⁽²⁶⁴⁾.

İzlem

Sekukinumab tedavisinin 12-16. haftasında PAŞİ 75-90 yanıtına ulaşılması etkinliğin en önemli göstergesidir. Etkinlik devam ettiği ve yan etki gelişmediği sürece tedaviye aylık doz uygulamaları ile devam edilir. Hasta izleminde her vizitte rutin tetkiklerin yanısıra romatolojik anket ve İBH belirtilerine dair sorgulama yapılmalıdır.

İstenmeyen etkiler / Güvenlilik

İlacın güvenliliği plasebo kontrollü 4 ayrı faz-III klinik çalışma ile değerlendirilmiş ve bu çalışmalarda yer alan 2076 hastada sekukinumabın güvenliliği plasebo ile karşılaştırılarak değerlendirilmiştir^(256,265). Sık görülen istenmeyen reaksiyonlar nazofarenjit, herpes labialis, burun akıntısı, diare ve bazı olgularda mukozal ve kütanöz kandida enfeksiyonunda artış olmuştur. Yaygın olarak görülmeyen diğer advers etkiler ise tinea pedis, eksternal otit, nötropeni, konjonktivit ve ürtikerdir. Bu reaksiyonların çoğu tedavi kesilmesini gerektirmemiş ve kolayca tedavi edilebilmiştir. Ciddi enfeksiyonlar, sekukinumab ve plasebo uygulanan hastalarda sırasıyla %0.14 ve %0.3 oranında görülmüştür. Nötropeni ise plaseboya göre sekukinumab ile daha sık (%0.5), ancak çoğu hafif ve geri dönüşümlü olmuştur^(255,265). Klinik çalışmalar ve gerçek yaşam verilerine göre latent TBC aktivasyonu açısından oldukça güvenilir profile sahiptir⁽²⁶⁶⁾. 27 klinik çalışmanın dahil edildiği bir çalışmada sekukinumab kullanan 12319 hastanın 5 yıllık izleminde hiç aktif tüberküloz vakası bildirilmemiştir⁽²⁶⁷⁾. Kendisinde veya birinci derece yakınında inflamatuvar barsak hastalığı olanlarda Anti-IL-17 lerin hastalık seyrini kötüleştirebileceği veya tetikleyebileceğine dair uyarıların olması nedeniyle dikkatli kullanılması veya hastaların gastroenteroloji ile birlikte takibi önerilmektedir^(5,268).

Kontrendikasyon

Sekukinumab etkin madde veya içerdiği yardımcı maddelerin herhangi birine karşı aşırı du-

yarlılığı olan ve klinik olarak ciddi, aktif enfeksiyonu olan hastalarda kontrendikedir. İBH olan hastalarda rölatif kontendikasyonu mevcuttur ⁽²⁵⁵⁾.

İlaç etkileşimleri

İlacın intravenöz uygulandığı psoriasis çalışmalarında hastalarda ortalama eliminasyon yarı ömrü 27 gün olup 18 ile 46 gün arasında değişmektedir. Sekukinumab canlı aşılarla eş zamanlı kullanılmamalıdır ⁽²⁵⁵⁾.

Gebelik ve laktasyon

Gebelerde sekukinumab kullanımına ait yeterli veri mevcut değildir. Hayvan çalışmalarında gebelik, doğum, intrauterin ve doğum sonrası gelişim ile ilgili olumsuz bir etki gösterilmemekle birlikte gebelikte kullanımından kaçınılması tercih edilir. Ayrıca sekukinumabın insan sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir.

Gebelerde yapılmış herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Hayvan çalışmalarında yüksek dozlarda fetüs gelişimine olumsuz etki gösterilememiş ancak yenidoğan ölümlerinde artış gözlenmiştir. Emzirmede süte geçip geçmediği ile ilgili çalışma yapılmamıştır ^(255,5).

Kanıtlar Işığında Tedavi Önerileri;

- IL-17A ya karşı geliştirilmiş, tümü insan kaynaklı ve IgG1 yapısında olan bir monoklonal antikordur. Geleneksel sistemik tedavilere yanıt vermeyen veya bu tedavilerin kontrendike olduğu erişkin orta ve şiddetli kronik plak tip psoriasis tedavisi için endikedir.
- Önerilen doz subkutan enjeksiyon yoluyla 300 mg olup başlangıç dozları 0, 1, 2, 3. ve 4. haftada olup, bunu takiben 4 haftada bir aylık idame dozu şeklinde uygulanır.
- Kronik plak tip psoriasis yanısıra psoriatik artrit, palmoplantar, tırnak, saçlı deri psoriasisinde de hızlı ve yüksek etki göstermekte ve tedavide monoterapi olarak kullanılması önerilmektedir.
- Sık görülen istenmeyen etkileri nazofarenjit, herpes labialis, burun akıntısı, diare ve bazı olgularda mukozal ve kütanöz kandida enfeksiyonunda artış olarak bildirilmekte ancak hepsi kolaylıkla yönetilerek tedavi kesilmesini gerektirmemektedir.
- Latent TB aktivasyonu ve aktif TB açısından güvenliliği yüksektir. Kendisinde veya birinci derece yakınında inflamatuvar barsak hastalığı olanlarda dikkatli kullanılması veya hastaların gastroenteroloji ile birlikte takibi önerilmektedir.

İKSEKİZUMAB

İLGEN ERTAM SAĞDUYU

Genel Bilgiler

İksekizumab konvansiyonel sistemik tedavilere yanıtız ya da kontrendike olduğu orta ve Şiddetli psoriasis tedavisinde endikedir. İksekizumab, çeşitli inflamatuvar hastalıklarda rol oynayan pro-inflamatuvar sitokin olan IL-17A'yı nötraliz eden insan IgG4 monoklonal antikorudur. Sistemik tedavi ya da fototerapi ihtiyaçı olan, orta ya da Şiddetli psoriasis ve psoriatik artritte FDA onayı (FDA onayı-22 Mart 2016) bulunmaktadır. Pedyatrik orta Şiddetli psoriasisde, 6-18 yaş için 30 Mart 2020'de onay almıştır. Ankilozan spondilit ve nonradyografik aksiyel spondilartitte de kullanılmaktadır ^(269,284).

Etki Mekanizması

İksekizumab IL-17A'ya karşı geliştirilmiş insan IgG4 monoklonal antikorudur. Etkisini IL-17A reseptörüne IL-17A'nın bağlanmasını bloke ederek IL-17A aktivitesinin nötralizasyonu yolu ile gösterir. İksekizumabın yarılanma ömrü 13 gündür. İksekizumab uygulanmasını takip eden 2. haftada baŐlayıp 6. haftada belirgin olan histopatolojik etkisi epidermal keratinositlerdeki IL-17 tarafından regüle edilen katelisin, b-defensin 2, S100A7, S100A8 proteinlerinin belirgin azaldığı görülmüştür. 160mg tek doz uygulamayı takiben maksimum plazma konsantrasyonuna 4. günde ulaşmaktadır. İksekizumabın biyoyararlanımı subkutan enjeksiyonu takiben %60-81 arasındadır ⁽²⁷⁰⁾.

Dozaj/Tedavi Şeması

İksekizumab subkutan uygulanır. Başlangıç dozu 160mg'ı takiben 2,4,6,8,10 ve 12.haftalarda 80mg uygulanmaktadır. İdame dozu ise her 4 haftada bir 80mg'dır. Dirençli hastalarda 2 haftada bir 80mg dozda yapılması gerekebilir. Pedyatrik doz, >50kg için başlangıç dozu 160mg'ı takiben ayda bir 80 mg, 25-50kg hastalar için başlangıç dozu 80mg'ı takiben ayda bir 40mg, <25kg hastalar için başlangıç dozu 40mg'ı takiben ayda bir 20mg'dır ^(269,284).

Etkinlik

İksekizumabın etkinliği ve güvenirliliği ile ilgili birçok çalışma yayımlanmıştır. Tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde en uygun zaman kesintisiz tedavide 12. haftadır. Etkinlik kaybında doz artırılmasına gidilebilir ya da topikal, metotreksat ya da ultraviyole tedavileri ile kombine edilebilir. İksekizumab kullanımında antinötralizan antikor gelişimi az oranda olabilmektedir ⁽²⁸⁴⁾.

Beş yıllık güvenlik verilerinin derlendiği bir çalışmada, randomize, çift-kör, faz3 çalışmalar olan UNCOVER-1 ve UNCOVER-2 çalışmalarında 60 hafta boyunca onaylanmış dozda İksekizumab kullanımında, en sık gözlenen yan etki hafif ve orta Şiddette nazofarenjit ve üst solunum yolu enfeksiyonu olduğu bildirilmiştir. Özellikle hafif ve orta Şiddette Candida enfeksiyonunun daha sık olarak görülmüştür ⁽²⁷¹⁾. İksekizumab için, PASI75, 90 ve 100 değerleri

60.haftada sırasıyla %94.7, %85, % 62.1 iken, 5. yılda (264. hafta) bu değerler %90.3, %71.3, %46.3 olarak saptanmıştır. Benzer sonuçlar PGA, DLQI için de bildirilmiştir⁽²⁷²⁾. Faz 3 randomize kontrollü bir çalışma olan UNCOVER-3'te orta ve şiddetli psoriasis tedavisinde 12 haftalık indüksiyon fazını takiben, iksekizumab plasebo ve etanercepte göre üstün olduğu gözlenmiştir. Hastalar iksekizumab her 4 haftada bir 80mg dozda almıştır. 12. haftada iksekizumab kullanan hastaların %84.2'si PASI75'e ulaşırken, etanersept kullanan hastaların %53.4'ü, plaseboda ise %7.3'ü PASI75'e ulaşabilmiştir. PASI90'a ulaşan hasta oranı iksekizumab için %65.3, etanersept için %25.7, plasebo için %3.1 olarak bildirilmiştir. İksekizumab kullanan hastaların %35'i PASI100 değerine ulaşırken, bu oran etanersept için %7.3, plasebo için %0'dır⁽²⁷³⁾. Bu araştırmaların devamı olarak, İksekizumabın 4 (204 hafta) yılın üzerinde güvenlik ve etkinlik profili de yayımlanmıştır. Hastaların %48.3'ü PASI100'de kalırken, %66.4'ü PASI90, %82.8'i ise PASI75'de kalmıştır. Hastaların büyük oranında (%88.6) hafif ve orta şiddette (%70.7) yan etki saptanmıştır^(274,275). Orta ve şiddetli psoriasisde, İksekizumab ve IL-23 inhibitörü olan guselkumab kafa kafaya randomize, çift kör araştırmada (IXORA-R) karşılaştırılmış ve iksekizumab psoriasis semptomlarının daha hızlı kontrol altına alınmasında etkili olduğu bildirilmiştir⁽²⁷⁶⁾.

Faz 3 randomize kontrollü bir çalışmada, iksekizumab ustekinumab ile karşılaştırılmıştır ve 12.haftada PASI90'a ulaşma oranları İksekizumab için %82.8, ustekinumab için %42.2 olarak saptanmıştır. (IXORA-S)⁽²⁷⁷⁾.

İksekizumab pediatrik psoriasisde de etkili bulunmuştur ve FDA tarafından onaylanmıştır. Randomize, çift-kör, plasebo kontrollü, faz 3 çalışma olan IXORA-PEDS'de 12 hafta süre ile İksekizumab plasebo ile karşılaştırılmış daha sonra hastalar İksekizumab, plasebo ve etanersept kollarına ayrılmıştır. İksekizumabın 1.haftada hızlı şekilde deri bulguları ve kaşıntıda düzelmeye neden olduğu ve bu etkinin 48. haftada devam ettiği gözlenmiştir⁽²⁷⁸⁾.

Genital^(279,280), saçlı deri, tırnak⁽²⁸¹⁾, palmoplantar⁽²⁸²⁾, eritrodermik, invers ve generalize püstüler

psoriasisde İksekizumab etkili bulunmuştur⁽²⁸³⁾.

Etkinlik kaybında başka bir biyolojik ajana geçilmesi durumunda bazı otörler 3-4 yılın beklemeyi önerirken, bazıları hasta için uygun olan en erken zamanda geçilmesini önermektedir^(5,284).

İzlem

İlaça başlamadan önce tam kan sayımı, tam idrar testi, karaciğer fonkdiyon testleri, akciğer grafisi, latent tüberküloz tarama için PPD, Quantiferon testleri, hepatit B ve C için serolojik testler (HBsAg, Anti-HBsAg, AntiHbC, AntiHCV), HIV testi, gebelik testi yapılmalıdır.

İksekizumab kullanan hastaların izlem sıklığı tedavi süresi, yanıt ve ilaca toleransa göre programlanmalıdır. İzlem vizitlerinde, anamnez, fizik muayene (nonmelanom deri kanseri tarama...), enfeksiyon odağı açısından değerlendirme, inflamatuvar barsak hastalığı gelişim riski açısından sorgulama, yıllık akciğer grafisi yapılmalıdır. Tüberküloz açısından riskli hastalara yıllık PPD, Quantiferon testi yapılmalıdır^(5,284) (Tablo 1).

Yan etki/güvenlik

Genel olarak iksekizumab iyi tolere edilir. Uzun dönem kullanım verilerinde beklenmeyen yan etki rapor edilmemiştir. En sık görülen yan etkiler, enjeksiyon yeri reaksiyonu (%20), üst solunum yolu enfeksiyonu, nazofarenjit, mukokutanöz *Candida* enfeksiyonu, tinea, konjunktivitistir⁽⁵⁾. Enjeksiyon yeri reaksiyonu hafif şiddette kaşıntıdan, maküler eritem ve annüler eritemli plaklara kadar değişebilmektedir. Enfeksiyon riski metotretsat ile birlikte kullanım durumunda artmaktadır. Daha nadiren, inflamatuvar barsak hastalığı gelişimi⁽²⁸⁵⁾, hepatotoksisite, nötropeni iksekizumab kullanan hastalarda görülebilen yan etkilerdir^(5,286).

Kontrendikasyonlar

İksekizumaba veya taşıyıcıya karşı alerjik reaksiyon kesin kontrendikasyondur. İnflamatuvar barsak hastalığı hikayesi ya da aktif hastalık varlığı relatif kontrendikasyon olarak tanımlanmıştır^(5,284,285).

İlaç Etkileşimleri

Interlökin 17, sitokrom P450 enzimlerini bloke edebilir. Bu yüzden İksekizumab kullanımı sıra-

sında sitokrom P450 enzimlerinin ekspresyonu normal düzeye gelebilir. Özellikle dar terapötik indeksli ilaçları kullanırken dikkatli olunmalıdır. (Warfarin ve siklosporin doz düzenlenmesi gerekebilir) ⁽²⁶⁹⁾.

Özel durumlar

Gebelerde iksekizumab kullanımı ile ilgili çalışma bulunmamaktadır. Hayvan çalışmalarında yüksek dozlarda fetüs gelişimine olumsuz etki gösterilememiş ancak yenidoğan ölümlerinde artış gözlenmiştir. Deney hayvanında anne sütüne geçtiği saptanmıştır. İnsanda emzirmede süte geçip geçmediği ile ilgili veri yoktur ⁽⁵⁾.

İksekizumab kullanımı sırasında canlı aşilar yapılmamalıdır. İnaktive aşilar kullanılabilir. Herpes zoster için artmış bir risk görünmese de görece yeni bir ajan olduğu için, herpes zoster aşısı yapılmasına hasta bazında karar verilmelidir ⁽²⁸⁷⁾.

Pandemi döneminde iksekizumab reçete edilebilir ya da devam edilebilir, Covid-19 enfeksiyonu açısından pozitif ya da semptomatik hastada iksekizumab kesilmelidir ⁽¹⁹⁶⁾.

İksekizumab ile ilgili özet bilgi Tablo 2'de verilmiştir.

Tablo 1. İksekizumab tedavisi öncesi ve tedavi sırasında yapılması gereken tetkikler.

	Tedavi Öncesi	3 ayda bir	Yılda bir
Tam kan sayımı, periferik yayma	+	+	+
SGOT, SGPT, GGT	+	+	+
Tam idrar testi	+	+	+
HBV seroloji	+		+
HCV seroloji	+		+
HIV seroloji	+		+
Gebelik testi	+		
PPD, Quantiferon testi	+		+
Akciğer grafisi	+		+

Testler hekim kontrolünde gerektiğinde daha sık yapılabilir.

Tablo 2.

Uygulama	Subkutan
Etki mekanizması	Anti IL-17A
İndüksiyon tedavisi	Başlangıç 160mg'ı takiben 2,4,6,8,10 ve 12.haftalarda 80mg
Devam tedavisi	4 haftada bir 80mg
Önemli yan etkiler	Enjeksiyon yeri reaksiyonu, nazofarenjitis, <i>Candidiasis</i>
Ana kontrendikasyonlar	İlaça karşı alerjik reaksiyon, şiddetli enfeksiyon, inflamatuvar barsak hastalığı
İlaç etkileşimi	Sitokrom P450 ile metabolize olan ilaçlarda doz ayarlaması gerekebilir, izlenmelidir (Warfarin, siklosporin)
Gebelik kategorisi	B

Öneriler

- Orta şiddette ve şiddetli psoriasis hastalarının tedavisinde sistemik tedavi seçeneklerindedir.
- Saçlı deri psoriasis, tırnak psoriasis, eritrodermik, püstüler ve artropatik psoriasisde etkinliği olan bir ajandır.
- Erişkin için önerilen başlangıç dozu 160mg subkutan enjeksiyondur. Bunu takiben, 2, 4,6,8, 10 ve 12. haftalarda 80mg uygulanır. Önerilen idame dozu 4 haftada bir 80mg'dır.
- Etkinliğin 12. haftada değerlendirilmesi önerilmektedir. PAŞİ75 ve PAŞİ90 yanıt elde edilen hastalarda aralıksız tedavi önerilir.
- İksekizumab pediyatrik psoriasisde 6-18 yaş arası kullanılmaktadır.
- Pediyatrik hastada >50kg başlangıç dozu 160mg'ı takiben ayda bir 80 mg, 25-50kg hastalar için başlangıç dozu 80mg'ı takiben ayda bir 40mg, <25kg hastalar için başlangıç dozu 40mg'ı takiben ayda bir 20mg'dır

BRODALUMAB**MURAT BORLU****Genel Bilgiler**

Brodalumab IL-17 reseptörüne bağlanan ve IL-17 aktivasyonunu önleyerek etki gösteren bir insan anti-interlökin-17 reseptör monoklonal antikordur. Brodalumab, 2017 yılında orta ila şiddetli sedef hastalığının tedavisi için FDA ve EMA onayı almıştır ⁽²⁸⁸⁾.

Etki Mekanizması

Brodalumab yüksek afinite ile insan IL-17RA'ya bağlanarak IL-17A, IL-17F, IL-25, IL-17C ve heterodimerik IL-17-A-F etkisini aynı anda nötralize eden tek IL-17 inhibitörüdür ⁽²⁸⁹⁾.

Biyoyararlanımın % 57.6 olduğu ve 75 kg altındaki hastalarda daha ağır deneklere göre iki kat daha yüksek serum konsantrasyonlarına ulaştığı bildirilmiştir. Bununla birlikte, vücut ağırlığı için herhangi bir doz ayarlaması önerilmemektedir. Yaş, cinsiyet ve ırkın, brodalumabın farmakokinetik özellikleri üzerinde hiçbir etkisi olmamıştır. Tahmini yarı ömür 10.9 gündür. Brodalumabın maksimum plazma konsantrasyonu tek bir subkutan doz 210 mg'dan 2 ila 4 gün sonra ulaşırken kararlı durum konsantrasyonlarına 10 ila 12 hafta sonra ulaşılır. Brodalumab, endojen IgG ile aynı şekilde hücre içi katabolizma yoluyla elimine edilir. Karaciğer ve böbrek yetmezliklerinde atılımı değişmez ⁽²⁹⁰⁻²⁹²⁾.

Dozaj ve Tedavi Şeması

Orta ve şiddetli plak psoriasisde 0, 1 ve 2. haftalarda 210 mg s.c. indüksiyon dozunda uygulandıktan sonra idame olarak her 2 haftada bir 210 mg dozunda kullanılır.

Etkinlik

Faz III klinik çalışmalar AMAGINE-1, AMAGINE-2 ve AMAGINE- 3'ü 12 haftalık tedaviden sonra,

PASI 75 yanıt oranları % 83 ile % 86 arasında ve PASI 100 yanıt oranları % 37 ile % 44 arasında değişmiştir. AMAGINE-1 de sadece plasebo ile kıyaslanmış, AMAGINE-2 ve AMAGINE- 3'te ise hem plasebo hem de ustekinumab ile kıyaslanmış tüm verilerde plaseboya üstün PASI 100 yanıtında da ustekinumab'a üstün sonuçlar elde edilmiştir ^(293,294).

Brodalumabın orta-şiddetli plak psoriasis ve Psoriatik Artrit olan Japon hastalarda, çok merkezli, randomize, çift kör, plasebo kontrollü, paralel grup karşılaştırmalı faz II çalışmasında hem PASI skorlarındaki iyileşme hem de ACR değerlerindeki iyileşme plasebodan belirgin üstün bulunmuştur. Diğer Faz II ve III çalışmaların analizleri sonucunda da psoriasis semptomlarının değerlendirilmesi ve yaşam kalite indeksi verilerinde brodalumab belirgin etkili ve plasebodan üstün bulunmuş, ayrıca psoriatik artrit de etkinliği plasebodan üstün bulunmuştur ⁽²⁹⁵⁾.

Nadir ve şiddetli sedef hastalığı (püstüler ve eritrodermik sedef hastalığı) olan Japon hastalarda açık etiketli, çok merkezli, uzun süreli faz III bir çalışma yapılmıştır. Generalize püstüler psoriasis ve eritrodermik psoriasisli hastalarda da etkili olduğu gösterilmiştir. İlaça karşı anti drug antikor düzeyi % 2.2 bulunmuştur ancak bunlar nötralizan nitelikte değildir.

İzlem

Brodalumab için tedavi öncesinde önerilen testler diğer biyolojik ajanlarınkinden farklı değildir. Her ne kadar IL-17 inhibitörlerinin Tbc riski açısından verilerinin daha güvenli olduğu yönünde bilgiler olsa da şu an itibarı ile yapılması gereken tetkikler ve izlem tetkikleri ve önlemleri açısından herhangi bir tasarrufa neden olmamıştır.

Yan Etki / Güvenlik

En sık bildirilen yan etki nazofarenjittir. Ciddi yan etki görülen beş olgunun hiçbiri tedavi ile ilişkili bulunmamıştır. Saçlı deri psoriasisinde de etkili olduğu gösterilmiştir. Etkinlik, maliyet analizlerinde avantajlı olduğu gösterilmiş ve PASI 90 yanıtı oluşturma etkinliği açısından önde gelen moleküllerden olduğu belirtilmiştir (296,297).

En sık gözlenen yan etkiler Faz III çalışmaları AMAGINE-1, AMAGINE-2 ve AMAGINE-3'te diğer IL-17 inhibitörleri ile gözlenenlere benzer şekilde sırasıyla: nazofarenjit, üst solunum yolu enfeksiyonları, kandida enfeksiyonları, baş ağrısı, ve artraljilerdir. Geçici hafif nötropeni, plasebo grubundan daha fazla görülmüştür. Kandida enfeksiyonları, ustekinumab veya plasebodan daha fazla görülmüştür. Bu çalışmalarda ilişkili ciddi enfeksiyon bildirilmemiştir (293,294).

Kontrendikasyonlar

- Aktif enfeksiyonlar (sepsis, apse, fırsatçı enfeksiyonlar)
- Aktif tüberküloz
- İlaça veya içindeki diğer maddelere karşı aşırı duyarlılık
- Malignite varlığı
- İmmünsupresif tedavi
- Canlı aşılarda
- Aktif Crohn hastalığı

IL-17 inhibitörleri ile ilgili en dikkat edilecek konulardan birisi inflamatuvar barsak hastalıklarıdır. IL-17 inhibitörleri, inflamatuvar bağırsak hastalıkları olanlarda genel olarak önerilmemektedir. IL-17A, bağırsak epitelinin bütünlüğü için koruyucu bir sitokin olarak kabul edilir. IL-17A'nın blokajının bütünlüğün bozulmasını tetikleyeceği veya kolaylaştıracağı düşüncesi vardır. Bunun tersine IL-17 F'nin bağırsak mukozasındaki inflamasyonu artırıcı etkisi vardır. IL-17A ve IL-17F'nin bağırsak mukozasındaki etkisi karmaşıktır ve bazı yönleri için hala belirsizdir (295).

İlaç Etkileşimleri

Eş zamanlı midazolam kullanımında midazolamın serum konsantrasyonunu değiştirebilir. Si-

tokrom p 3A4 ve 3A5 üzerinde etkileri olabilir.

Özel Durumlar

Gebelik laktasyon ve çocuklarda kullanımı

Gebelik ve laktasyon döneminde kullanımına ait veri yoktur ve bu nedenle kullanılmamalıdır. Çocuklarda kullanımı yoktur, 18 yaş altında kullanılmamalıdır.

Brodalumab özelinde dönemli bir diğer konu ise geçmişte, brodalumab ile tedavi edilen hastalar arasında intihar ve depresyon riski konusundaki endişelerdir. AMAGINE-1 ve 2'nin açık etiketli uzama sırasında meydana gelen 4 intihar girişiminin birinde sonradan, kasıtsız eroin aşırı doz alımının neden olduğu kabul edildi. Sedef hastalığı olan hastalar arasında depresyon prevalansının nispeten yüksek olduğu ve depresyon, ilaç ve alkol kötüye kullanımı veya intihar düşüncesi öyküsü olan hastaların çalışma dışında tutulmadığı göz önüne alındığında, bu intiharların belirtilen yatkınlıklar veya ilaçla ilişkili olup olmadığını değerlendirmek zordur. Dört hastanın hepsinde altta yatan psikiyatrik bozukluklar olduğu ve intiharların hiçbirinin brodalumab ile aktif tedavi sırasında meydana gelmediği bildirilmiştir. Brodalumabın yarı ömrü yaklaşık 10.9 gün iken, intiharlar her bir deneğin son brodalumab dozundan 58, 27 ve 19 gün sonra ortaya çıkmıştır. FDA raporunda sonuç olarak "Brodalumab, sedef hastalığının tedavisinde kullanılan diğer ilaçlardan daha fazla depresyon veya intihar riskini arttırmaz" denilmiştir (295).

Öneriler

Sonuç olarak Brodalumab etkin tolere edilebilir ve diğer biyolojik ilaçlarla kıyaslanabilir güvenlik profilinde bir molekül olarak görünmektedir.

Kullanımı sırasında özellikle inflamatuvar barsak hastalıklarına, kandida enfeksiyonlarına, nadir görülse de nötropeniye ve her ne kadar artık ilişkisiz kabul edilse de intihara meyilli hastalarda kullanımına dikkat edilmesi önerilir.

Brodalumab henüz ülkemizde bulunmamaktadır ve kullanım onayı yoktur.

İNTERLÖKİN-23 İNHİBİTÖRLERİ

ESRA ADIŞEN

İnterlökin (İL)-23, İL-6/İL-12 sitokin ailesinin bir üyesidir. İL-23, p19 ve p40 olmak üzere iki alt birimden oluşan bir heterodimerdir. p40 alt birimi hem İL-23 hem de İL-12 için ortakır. İL-12'nin ayrıca bir p35 alt birimi, İL-23'ün ise bir p19 alt birimi vardır. İL-23 biyolojik etkilerini, CD4, CD8 ve $\gamma\delta$ T hücre alt-gruplarının yanı sıra NK hücreleri, nötrofiller, mast hücreleri, lenfoid hücreler ve makrofajlarda da bulunan İL-23 reseptör kompleksine bağlanarak gösterir. Psoriasisdeki kutanöz inflamasyonun gelişmesinde İL-23'ün rolü olduğu düşünülmektedir. Fare modellerinde, İL-23 deriye intradermal uygulandığında psoriasise benzeyen inflamasyon ve epidermal kalınlaşmaya neden olmaktadır. İL-23p19 ve İL-12/23p40 mRNA düzeylerinin psoriatik deri lezyonlarında yüksek olduğu görülürken İL-12p35 seviyeleri normaldir. Benzer şekilde, İL-23 serum düzeylerinin psoriatik hastalarda sağlıklı kontrollerde anlamlı derecede yüksek olduğu bulunmuştur. Bu verilerle psoriasis tedavisinde İL-23 inhibitörlerinin kullanımı gündeme gelmiştir ⁽⁵⁻²⁹⁹⁾.

Sistemik tedavi planlanan orta ve şiddetli plak tip psoriasisli erişkin hastalarda İL-23 inhibisyonu yoluyla etki eden ajanlar, FDA onayı alma sıralarına göre, guselkumab (2017) tildrakizumab (2018) ve risankizumabtır (2019) ⁽⁵⁻²⁹⁹⁾. Ülkemizde bu üç ajan Ocak 2021 itibariyle bulunmamaktadır.

GUSELKUMAB

Etki Mekanizması

İL-23'ün p19 alt birimine bağlanarak İL-23'ün çeşitli immün hücrelerin yüzeyindeki İL-23 reseptörüne bağlanmasını önleyen, subkutan yolla uygulanan immüno globulin G1 λ (IgG1 λ) izotipinde tamamen insan monoklonal antikorudur ⁽³⁰⁰⁾.

Kullanım şekli ve dozaj

Guselkumab 0.hafta ve 4.haftalarda 100mg sonra 8 haftada bir 100mg subkutan olarak uygulanır (Tablo 1). İlacın yarı ömrü 15-18 gündür ^(298,301).

Etkinlik

Guselkumab İL-23 sitokinine yüksek affinite ve yüksek spesifite ile bağlanarak İL-23'ün hücre yüzeyinde reseptörüyle etkileşmesini ve dolayısıyla proinflatuar sitokinlerin salınmasını önler. Guselkumabın İL-17F'nin ve İL-22'nin mRNA ekspresyonunun azaltılması ve Th1 hücrelerinin ürettiği IFN- γ seviyelerinin artmasında önemli etkileri vardır. Bu sayede İL-12/Th1'nin korunmasına izin vererek ve İL-23/Th17 yolunu inhibe ederek etkisini ortaya çıkarmaktadır.

Subkutanöz guselkumabın orta şiddetli psoriasisde etkinliği dört çok merkezli Faz III çalışmada araştırılmıştır. Bu çalışmalarda altı aydan daha uzun süreli, PASİ skoru 12 veya üzeri, vücut yüzey alanı (VYA) 10'un üzerinde olan, araştırmacının global değerlendirme skoru (Investigator Global Assessment-IGA) 3 ve üzeri olan 18 yaş üzerindeki orta ve şiddetli psoriasisli hastalar dahil edilmişlerdir⁽³⁰⁰⁻³⁰²⁾.

VOYAGE I (n=837) Faz III bir çalışma olup, ilacın etkinliği hem plasebo hem de adalimumab ile karşılaştırılmaktadır. Guselkumabın 100mg 0.hafta, 4.hafta ve ardından 12 haftada bir, adalimumabın ise ruhsatlı dozuyla yer aldığı çalışmada 16.haftada sağlanan PASİ90 değerleri guselkumab, adalimumab ve plasebo grubunda sırasıyla %73.3, %49.7 ve %2.9'dur. 16.haftada guselkumab, adalimumab ve plasebo gruplarında IGA0/1 değerlerinin sağlandığı hasta oranları sırasıyla %85.1, %65.9 ve %6.9'tur. Bu veriler guselkumabın 16. haftada değerlendirilen tüm parametreler bakımından plasebo ve adalimumaba üstünlüğünü ortaya koymaktadır. 48. hafta değerlendirmelerinde guselkumab orta ve şiddetli psoriasis tedavisinde plasebo ve adalimumaba kıyasla daha etkin bir profil sağlamaktadır. Guselkumab her kontrol noktasında adalimumabtan daha yüksek hasta oranları sağlamış olup, PASİ100 yanıtı sağlanan hastaların oranı 16.haftada (%37.4'e karşılık %17.1), 24.haftada (%44.4'e karşılık %24.9) ve 48.haftada (%47.4'e karşılık %23.4) guselkumab grubunda daha yüksektir. Guselkumabın VOYAGE 1 çalışmasında tırnak, saçlı deri ve el ayak psoriasis tutulumlarına etkisinin adalimumabtan daha fazla olduğu gösterilmiştir. Hastaların sağlıkla ilişkili yaşam

kalitesi-Health Related Quality of Life-HRQoL) ve Dermatoloji Yaşam Kalitesi İndeksi (DYKİ) skorları guselkumab grubunda hem 2.hafta hem de 48.hafta değerlendirmelerinde adalimumab grubuna kıyasla daha fazla oranda iyileşme göstermiştir⁽³⁰¹⁻³⁰⁷⁾.

VOYAGE 2 (n=992) çalışmasında VOYAGE 1'e benzer şekilde adalimumab ve plaseboya kıyasla guselkumabın etkinlik ve güvenliliği araştırılmıştır. Hastalar başlangıçta guselkumab, plasebo veya adalimumab alacak şekilde randomize edilmişlerdir. 28. haftada guselkumab ile PASİ90 yanıtını sağlayanlar tekrar plasebo ve guselkumab olarak randomize edilmişlerdir. Bu çalışmada plasebo ve adalimumab ile etkinlik ve güvenlik karşılaştırmasının yanısıra guselkumabın adalimumab yanıtı olmayan hastalarda etkinliği ve guselkumab çekilmesinin etkilerinin değerlendirilmesi de amaçlanmıştır. 16.haftada guselkumab, adalimumab ve plasebo gruplarında PASİ 90 (%70.0, %46.8, %2.4) ve IGA 0/1 (%84.1, %67.7, %8.5) sağlanma oranları bakımından guselkumab üstünlük göstermektedir. PASİ100 yanıt oranı guselkumab olgularında %34.1, adalimumab olgularında ise %20.6'dır. Benzer şekilde 24.hafta analizinde IGA0/1 (%83.5'e karşılık %64.9), PASİ75 (%89.1'e karşılık %71.0), PASİ90 (%75.22'e karşılık %54.8), PASİ100 (%44.2'e karşılık %26.6) yanıtlarında guselkumab adalimumabtan daha yüksek oranlar sağlamıştır. Adalimumaba yanıt vermeyen ve guselkumaba devam eden hastaların 48.hafta tedavi yanıtları analiz edildiğinde, PASİ90 yanıtını %66.1, PASİ100 yanıtını %28.6 oranında sağladıkları görülmüştür. Bu çalışmada VOYAGE 1 verilerini destekleyen şekilde guselkumab, plasebo ve adalimumaba kıyasla daha etkili bulunmuştur. Buna ek olarak PASİ90 yanıtının kaybı için geçen zaman 15.2 hafta olarak belirlenmiştir⁽³⁰²⁻³⁰⁷⁾.

NAVIGATE (n=268) çalışması diğer bir faz III çalışma olup, ustekinumaba yanıtı olmayan hastalarda guselkumabın etkinlik ve güvenilirliği araştırılmıştır. Bu çalışmada ruhsatlı pozolojisiyle ustekinumab kullanan hastalar 16.haftada değerlendirilmiş, IGA'sı 2 veya daha şiddetli olan 268 hasta tekrar randomize edilmiş, bunların

135'inde guselkumab başlanmış, 133'ünde ustekinumaba devam edilmiştir. Çalışmada guselkumab tedavisi alan hastalarda 28. ve 52.haftalarda ustekinumaba kıyasla daha fazla oranda hastanın (28.haftada %31.1'e karşılık %14.3, 52.haftada %36.3'e karşılık %17.3) IGA0/1'e ulaştığı görülmüştür. Yine bu çalışmada 52.haftada guselkumab, ustekinumaba kıyasla daha fazla oranda PASİ90 (%51.1'e karşılık %24.1), PASİ100 (%20.0'e karşılık %7.5) ve DYKİ0/1(%38.8'e karşılık %19.0) yanıtları sağlamıştır. Bu çalışmada ustekinumabtan faydalanan olgularda da guselkumabın etkinliği ortaya konulmuştur (299,300,305-308).

ECLIPSE (n=1048) çalışması sekukinumab ile guselkumabın orta ve şiddetli psoriasis tedavisinde etkinlikleri ve güvenilirliklerini kafa kafa karşılaştıran çift kör randomize kontrollü çok merkezli bir çalışmadır. Bu çalışmada birincil sonlanım noktası 48. haftada PASİ90 yanıtı sağlanan guselkumab ve sekukinumab hasta oranlarıdır. Çalışmada 48. haftada guselkumab PASİ90 yanıtını %84.5, sekukinumab %70.0 oranında sağlamıştır. Diğer veriler ise 12.haftada guselkumab tedavisiyle %89.3 oranında sağlanan PASİ75 yanıtı sekukinumab grubunda %91.6, PASİ90 yanıtı %69.1'e karşılık %76.1; 48.hafta değerlendirmelerinde PASİ 90 yanıtı %84.5'e karşılık %70.0, IGA 0/1 yanıtı %85.0'e karşılık %74.9, PASİ100 yanıtı %58.2'e karşılık %48.4 şeklinde ve guselkumab lehine sonuçlanmıştır (299,300,305-307).

Güvenlik verileri

Guselkumab 4 faz III araştırmada orta-şiddetli plak psoriasis olan erişkinlerde iyi tolere edilmiştir. İlk 16 haftalık periyotta nazofarenjit, baş ağrısı ve üst solunum yolu enfeksiyonu en yaygın bildirilen yan etkilerdir. Diğer enfeksiyonlar gastroenterit, herpes simpleks enfeksiyonları ve dermatofitik enfeksiyonlardır. Gastroenterit tedavinin 156.haftasında %4.6 oranında görülmüştür, hafif şiddettedir ve tedavinin kesilmesini gerektirmemiştir. Diğer enfeksiyonlar ve antibiyotik tedavisi gerektiren enfeksiyonlar tüm tedavi gruplarında 48.haftaya kadar karşılaştırılabilir oranlarda meydana gelmiştir. Nötropeni, kandidiyazis tüm tedavi gruplarında düşük orandadır ve diğer laboratuvar anormallikleri

görülme sıklığı açısından farklılık yoktur. Crohn hastalığı tanımlanmamıştır. Faz III çalışmaların 156.haftaya kadar ki uzatma fazlarında güvenliği tehlikeye atacak yeni yan etkiler tespit edilmemiştir (5,299,300,305-307).

Guselkumab adalimumab, ustekinumab ve sekukinumabla karşılaştırıldığı çalışmalarda bu ilaçların faz çalışmalarındaki güvenlik profillerine uyumlu veriler görülmüştür. NAVIGATE çalışması arınma dönemi olmadan ustekinumabdan guselkumaba geçen hastalarla ilgili yeni bir güvenlik verisi getirmemiştir. Guselkumaba randomize edilen hastaların %64'ünde, ustekinumaba randomize edilenlerin %56.0'sında bir veya daha fazla yan etki belirlenmiştir. Ciddi yan etkilerin dağılımı guselkumab grubunda %7, ustekinumab grubunda %5 oranında olmuştur ve her grubun %2'si bir advers olay nedeniyle tedaviyi bırakmıştır. ECLIPSE çalışmasında, guselkumab alan olguların %77.9'u, sekukinumab alan olguların %81.6'sında en az bir advers olay bildirilmiştir. Guselkumab alan hastaların %6.2'sinde sekukinumab alan hastaların %7.2'sinde ciddi advers olay bildirilmiştir.

Guselkumab ile tedavi edilen olguların %2.6'sında, adalimumab ile tedavi edilen hastaların %6.9'unda enjeksiyon yeri reaksiyonları izlenmiştir. 156.hafta değerlendirmelerinde enjeksiyon yeri reaksiyonları %0.7 oranında belirlenmiştir.

Guselkumab Faz III çalışmalarında 44.haftada %5.3, 48.haftada %6.6, 60.haftada %9 ve 156. haftada %9 oranında ilaç antikorları belirlenmiştir. Antikorların klinik etkinlik veya enjeksiyon yeri reaksiyonlarıyla ilişkisi gösterilmemiştir (309).

Guselkumabın generalize püstüler psoriasis ve eritrodermik psoriasisdeki etkinliği ve güvenilirliği 21 hastalık küçük bir hasta grubunda gösterilmiştir. Psoriatik artritteki etkinliği ise araştırılmaktadır. Faz II randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada guselkumab, eklem semptomlarında, fiziksel fonksiyonunda, entezitte, daktilitte ve yaşam kalitesinde belirgin iyileşme sağlamıştır. Crohn hastalığındaki etkinliği ise araştırılmaktadır (299,300,305-307).

TİLDRAKİZUMAB

Etki Mekanizması

Tildrakizumab İL-23p19'u selektif olarak inhibe eden yüksek affiniteli humanize monoklonal Ig-G1κ antikordur ⁽³¹⁰⁾.

Kullanım şekli ve dozaj

Tildrakizumabın önerilen kullanım şekli 0.hafta, 4.hafta ve ardından 12 haftada bir subkutan olarak 100 mg uygulamadır (Tablo 1). Yarı ömrü 23 gündür ⁽²⁹⁸⁾.

Etkinlik

Tildrakizumabın orta ve şiddetli plak tip psoriasis tedavisindeki etkinliği çok merkezli randomize, çift kör, plasebo kontrollü, faz III klinik çalışmalarda plasebo ve etanersept ile karşılaştırmalı olarak araştırılmıştır. Bu çalışmalarda orta ila şiddetli kronik plak tip psoriasis bulunan 18 yaş ve üstü, VYA \geq %10, Hekimin Global Değerlendirmesi (PGA) skoru \geq 3 ve PASİ \geq 12 hastalar dahil edilmiştir ⁽³¹⁰⁾.

Faz III çalışmalarda tildrakizumab orta ve şiddetli psoriasis olan 1549 hastada etkinlik ve güvenliliği araştırılmıştır. Bu çalışmalarda hem 100mg hem de 200mg subkutan uygulamanın 64.haftaya kadar etkinlik ve güvenlilik analizleri ve verileri sunulmaktadır. Tildrakizumab reSURFACE1'de (n=772) plasebo ile reSURFACE2'de (n=777) ise plasebo ve etanerseptle karşılaştırılmıştır. Her iki çalışmada da hastalar 0.haftada 100 veya 200mg tildrakizumab, başlangıçtaki dozlarıyla 4.haftada, daha sonra her 12 haftada bir tedaviye devam etmişlerdir. Etkinlik analizleri 12. ve 28.haftalarda PASİ75, PGA0/1 ve DYKİ0/1 sağlanan hasta oranları ile yapılmıştır. ReSURFACE1'de, 12.haftada 100mg tildrakizumab ile %64, 200mg tildrakizumab ile %62 olan PASİ75 yanıtları plasebo grubunda %6'dır. PASİ90 için aynı gruplardaki oranlar sırasıyla %35, %35, %3; PASİ100 için ise %14, %14 ve %1 şeklindedir. ReSURFACE2'de 12.haftadaki PASİ75 (%61,%66,%6), PASİ 90 (%39,%37,%1) ve PASİ100 (%12,%12 ve %0) yanıt oranlarının reSURFACE1'e benzer dağıldığını belirlenmiştir. ReSURFACE2 grubunda etanersept de aktif kontrol grubu olarak yer almıştır ve tedavi yanıtları PASİ75: %48, PASİ90: %21, PASİ100: %5 olarak belirlenmiştir ^(301,312-313).

28.haftada 100 mg veya 200 mg tildrakizumabla PASİ75 yanıtı sağlanan hastalar mevcut tedavileriyle üç yıl boyunca devam ettiklerinde, 100mg grubunda %91ve 200mg grubunda %92'sinde kazanılan bu etkinlik üç yıl boyunca korunmuştur. 28.haftada etanerseptten kısmi faydalanan veya hiç faydalanmayan hastalarda, 4 haftalık bir aradan sonra tildrakizumab 200 mg ile tedaviye devam edilmiş ve etkinliğin arttığı belirlenmiştir. 28.haftada 100 mg tildrakizumab uygulanan bir grup hastada doz 200mg olarak değiştirilince PASİ75 yanıt sağlanan hasta oranı 32.haftada %39 iken 52.haftada %65'e ulaşmıştır. 28.haftaya kadar 200 mg tildrakizumab kullanan bir grup hastada ise tildrakizumab 100mg'a geçiş yapıldığında 32. ve 52.haftadaki PASİ75 hasta oranı benzer (%98.2 ve %94.2) olmaya devam etmiştir ⁽³¹²⁻³¹⁴⁾.

Tildrakizumabın uzun dönem verileri genel olarak, başlangıçta tildrakizumaba yanıt veren (28. haftada PASİ75'e ulaşan hasta) çoğu hastanın tildrakizumab ile tedaviye devam ettiğinde klinik etkinliğin de devam ettiğini göstermektedir. 100 mg veya 200 mg sürekli tildrakizumaba devam eden olgularda 148 haftalık tedavi boyunca her 10 hastanın 8'inde PASİ75 yanıtı korunmuştur. Bu çalışmalarda PASİ90 ve PASİ100 yanıtları da stabil seyretmiştir ve 148. haftada hastaların %60'ında PASİ90 yanıtı izlenmiştir ⁽³¹³⁻³¹⁶⁾.

Tildrakizumab tedavisinin sonlandırıldığı grupta ortanca relaps süresi 100 mg alan grupta 226 gün ve 200 mg alan grupta 258 gün olmuştur ⁽³¹³⁻³¹⁶⁾.

Güvenlik verileri

Tildrakizumabın faz II ve faz III çalışmalarında hastaların yaklaşık yarısında tedavi ilişkili bir advers olay belirlenmiştir. En sık bildirilen yan etkiler baş ağrısı (%24–27) ve nazofarenjittir (% 8–39). Sık görülen diğer yan etkiler arasında öksürük, üst solunum yolları enfeksiyonları, bronşit ve gastroenterit yer almaktadır. Bu yan etkiler 200mg tildrakizumab grubunda ruhsatlı dozu olan 100mg grubundan daha yüksek oranda bulunmuştur. İlacın 28.haftada tekrar randomize edilerek oluşturulan subgrupları içerisinde en sık yan etki devamlı tildrakizumab 100mg veya 200mg kullanan olgularda ortaya çıkmıştır ^(5,313,315).

İlaç antikorumları olguların %7.3'ünde izlenmiş ancak ilaç etkinliğini değiştirmemiştir. Hema-tom, ağrı ve eritem şeklindeki enjeksiyon böl-gesi ile ilişkili komplikasyonlar olguların %1-15 oranında bildirilmiştir.

Güvenlikle ilgili olarak, zaman içinde bu ilaçlar-la yeni veya beklenmedik advers olay tanımlan-mamıştır. 148 haftalık bir süre boyunca 100 mg ve 200 mg tildrakizumab tedavisi enfeksiyonlar, şiddetli enfeksiyonlar, maligniteler, melanom dışı deri kanserleri ve major adverse kardio-vasküler olaylar için riski düşük ve plasebo ile karşılaştırılabilir oranda değiştirmiştir. Kandida enfeksiyonlarının sıklığı çok düşüktür. 148 hafta boyunca önceden belirlenmiş advers etkilerin yanı sıra yeni veya beklenmedik yan etkiler bil-dirilmemiştir. Advers olaylar tedavinin kesilme-sini gerektirmemiş ve doza bağlı artış izlenme-miştir ^(5,311,313,315,316).

RİSANKİZUMAB

Etki Mekanizması

Risankizumab, İL-23'ün p19 alt birimine bağla-narak, İL-23'ün İL-23 reseptörü ile etkileşmesini önlemek üzere geliştirilen humanize IgG1 mo-noklonal antikordur ⁽²⁹⁹⁾.

Kullanım şekli ve dozaj

Risankizumabın önerilen kullanım şekli 0.haf-ta, 4.hafta ve ardından 12 haftada bir subkutan olarak 150 mg uygulamadır (Tablo 1). İlacın yarı ömrü 28 gündür ⁽²⁹⁸⁾.

Etkinlik

Risankizumabın etkinliği çok merkezli rando-mize, çift kör, plasebo kontrollü, faz III klinik çalışmalarda plasebo, adalimumab, ustekinumab ve sekukinumab ile karşılaştırmalı olarak araştır-ılmıştır. Bu çalışmalarda orta ila şiddetli kronik plak tip psoriasis bulunan 18 yaş ve üstü, VYA \geq %10, Hekimin Global Değerlendirmesi (PGA) skoru \geq 3 ve PASİ \geq 12 hastalar dahil edilmiştir ^(5,299).

IMMhance (n=507) faz III çalışmasında risankizumab 150mg, risankizumab 100mg ya da plasebo şeklinde randomize edilmişlerdir. 16.hafta değerlendirmelerinde risankizumab plaseboya kıyasla PASİ75 (89%'e karşılık 7%), PASİ90 (%73.2'e karşılık %2) PASİ100

(%47'e karşılık %1), sPGA0/1 (%84'e karşılık %7) ve sPGA0 (%46'e karşılık %1) yanıtlarını sağlamada daha etkili olmuştur. Bu çalışmada 28.haftada sPGA0/1'a ulaşan hastalar risankizumab (idame tedavi) veya plasebo (tedavi çekilmesi) gruplarına randomize edilmişlerdir. 52.haftadaki değerlendirmede idame tedaviye devam eden gruptaki hastaların %87'si, plaseboya geçen gruptakilerin ise %61'i sPGA0/1 sağlayabilmişlerdir. 104.hafta değerlendirmelerinde idame tedaviye devam eden gruptaki hastaların %81'i, plaseboya geçen grubundakilerin ise %7'si sPGA0/1 sağlamışlardır. Bu verilerle risankizumabın 16.haftada sağladığı etkinliğin 104. haftaya kadar korunduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada risankizumab çekilmesi sağlanan hastaların %80.9'unda relaps izlenmiş olup, relapsa kadar geçen medyan süre 295 gündür.

UltIMMa-1 (n=506) ve UltIMMa-2 (n=491) alışmalarında hastalar 150mg risankizumab, 45mg/90mg ustekinumab ya da plasebo için randomize edilmişlerdir. Risankizumab subkutan olarak 0., 4., 16., 28. 40. ve 52.haftalarda uygulanmıştır. Plasebo grubunda 16.haftadan sonra 150 mg risankizumab tedavisine geçiş yapılmıştır. UltIMMa-1 ve UltIMMa-2 çalışmalarında daha önceden biyolojik ajan kullanmış olan hastaların oranı UltIMMa-1'de %34, UltIMMa-2'de ise %41 olarak belirlenmiştir ^(299,317-319).

UltIMMa-1 çalışmasında 16.haftada risankizumab grubundaki olguların %75.3'ü, ustekinumab grubunun %42'si, plasebo grubunun ise %4.9'u PASİ90 yanıtlarına ulaşmışlardır. sPGA0/1 sağlanma oranları risankizumab, ustekinumab ve plasebo gruplarında sırasıyla %87.8, %63.0 ve %7.8 iken PASİ100 yanıt oranları sırasıyla %35.9, %12.0 ve %0, DYKİ0/1 ise %65.8, %43.0 ve %7.8 şeklinde olmuştur ⁽³²⁰⁻³²³⁾.

UltIMMa-2 çalışmasında 16.haftada risankizumab grubundaki olguların %74.8'ü, ustekinumab alan olguların %47.5'i ve plasebo grubunun ise %2'si PASİ90 yanıtlarına ulaşmışlardır. sPGA 0/1 sağlanma oranları risankizumab, ustekinumab ve plasebo gruplarında sırasıyla %83.7, %61.6 ve %5.1 iken

PASİ100 yanıtı oranları sırasıyla %50.7, %24.2 ve %2, DYKİ0/1 ise %66.7, %46.5 ve %4.1 şeklinde olmuştur. Bu çalışmalarda hem 16.hafta hem de 52.hafta değerlendirmelerinde risankizumab, ustekinumab ve plaseboya karşı daha etkili tedavi yanıtları sağlamıştır. 52.haftada PASİ100 oranları risankizumab ile tedaviye devam edenlerin yarısından fazlasında PASİ100 yanıtının korunduğunu göstermiştir ⁽³²⁰⁻³²³⁾.

IMMvent çalışmasında (n=605) risankizumabın etkinlik ve güvenilirliği adalimumab ile karşılaştırılmıştır. Risankizumab 0.4.haftadan sonra 12 haftada bir, adalimumab ise 0.hafta 80mgsonraikihaftadabirşeklindeuygulanmıştır. 16.haftada risankizumab grubundaki olguların %72'si, adalimumab grubundakilerin ise %47'si PASİ90 yanıtlarına ulaşmışlardır. sPGA 0/1 sağlanma oranları risankizumab ve adalimumab gruplarında sırasıyla %84 ve %60 iken, PASİ100 yanıtı oranları sırasıyla %40 ve %23, DYKİ0/1 ise %66 ve %49 şeklinde olmuştur. Bu çalışmada adalimumab grubunda olup 16.haftada PASİ50 yanıtına ulaşamayan hastaların tedavisine arınma dönemi olmadan risankizumab ile devam edilmiştir. PASİ50-PASİ90 yanıtı olanlar adalimumaba devam etmek veya risankizumaba geçmek için yeniden randomize edilmiş, PASİ90 olanlar ise adalimumab almaya devam etmişlerdir. Risankizumaba geçen olgularda 28.hafta değerlendirmesinde PASİ 90 %66.0, PASİ100 %39.6 oranında sağlanırken adalimumaba devam edenlerde aynı değerler sırasıyla %21.4 ve %7.1 olmuştur ^(299,317,318,324-326).

IMMerge (n=327) faz III çalışmasında risankizumab 150mg veya sekukinumab 300mg tedavilerinin 16. haftada ve 52. haftada PASİ90 sağlanan hasta oranları bakımından karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada risankizumab (n=164) veya sekukinumab (n=163) ile tedavi edilen olgularda PASİ90'a ulaşan hastaların oranı risankizumab grubunda sekukinumabdan hem 16.haftada (%73.8'e karşılık %65.6) ve hem de 52.haftada (%86.6'e karşılık %57.1) daha yüksek oranda olmuştur. 52. haftadaki tüm ikincil son noktalar PASİ100, PGA0/1 ve PASİ75 oranları bakımından da risankizumab sekukinumaba üstünlük göstermiştir ⁽³²⁷⁾.

Yan etkiler

Faz III çalışmalarda güvenlik profilleri risankizumab, ustekinumab ve plasebo tedavisi gruplarında benzerdir. UltIMMa-1 ve UltIMMa-2 çalışmalarında enfeksiyonlar risankizumab veya ustekinumab alan hastalarda plasebo alanlara kıyasla daha fazla bildirilmiştir. En sık görülen yan etki viral üst solunum yolları enfeksiyonlarıdır. Buna karşın 16. haftaya kadar, ciddi advers olaylar ve çalışma ilacının kesilmesine neden olan olumsuz olaylar risankizumab, plasebo ve ustekinumab tedavi grupları arasında yan etki oranlarında anlamlı farklılıklar göstermemiştir. UltIMMa çalışmalarında 52 hafta boyunca risankizumab ve ustekinumab tedavi grupları arasında yan etki oranları ve genel güvenlik profili benzerdir. Risankizumab tedavisi altında iken çalışmanın başında Quantiferon negatif olan iki latent tüberküloz olgusu bildirilmiştir. IMMvent çalışmasında arınma dönemi olmadan adalimumabdan risankizumaba geçen hastalarda güvenlilik verileri farklılık göstermemiştir. Risankizumab çalışmalarında intestinal adenokarsinoma, hepatik kanser ve kardiyovasküler ek risk faktörleri bulunan üç hastada major adverse kardiyovasküler olay izlenmiştir, bu yan etkiler ilaç ile ilişkili bulunmamıştır ^(299,317-319).

COVID-19 Pandemi Döneminde İL-23 inhibi-törü kullanımı:

Covid-19 Pandemi döneminde psoriasis hastalarının tedavisi hastalığın şiddeti, komorbideteler dikkate alınarak hasta bazlı ele alınmalıdır. Amerikan Ulusal Psoriasis kurumu Covid-19 pandemisi süresince hastaların psoriasis tedavilerinin devam edilmesini önermektedir ⁽¹²²⁾. İL-23 inhibitörlerinin pandemi döneminde kullanımlarını kısıtlayan yan etkiler bildirilmemiştir ⁽¹²²⁻¹³⁸⁾. İL-23 inhibitörleri ülkemizde bulunmamaktadır.

Öneriler

İL-23 inhibitörleri ile tedavi edilen psoriasisli olgularda tedaviye yanıt 12 haftalık tedavi sonrası değerlendirilmelidir. Kısmi yanıt veren hastalarda doz artışı planlanabilir ya da tedaviye topikal kortikosteroidler, D vitamini analogları, metotreksat, fototerapi (UVB) eklenilebilir.

Tablo 1. İL-23 inhibitörleriyle psoriasis tedavisi⁽⁵⁻²⁹⁹⁾

Pozoloji	Guselkumab 0.4.haftalar, sonra 8 haftada bir subkutan 100 mg Tildrakizumab 0.4.haftalar, sonra 12 haftada bir subkutan 100 mg Risankizumab 0.4.haftalar, sonra 12 haftada bir subkutan 150 mg
Başlangıç tetkikleri	CBC Tam metabolik profil Akciğer grafisi Latent TB açısından (PPD veya Quantiferon Gold) Hepatit B ve C enfeksiyonu için belirteçler HIV
Takip tetkikleri	Yanıt ve tedavi süresi bazında üç ayda bir ila yılda iki kez Melanom olmayan deri kanseri taraması dahil periyodik öykü ve fizik muayene Enfeksiyonlar açısından takip (Latent TB, Hepatit B ve C, HIV)
Yan etkiler	Guselkumab, Tildrakizumab ve Risankizumab iyi tolere edilmişlerdir, bununla birlikte enfeksiyonlar açısından artmış risk vardır. En sık görülen yan etkiler enfeksiyonlar olup sıklıkla nazofaranjit ve diğer üst solunum yolları enfeksiyonları şeklindedirler. Beraberlerinde metotreksat kullanımı enfeksiyon ve yan etki riskini artırır. Karaciğer transaminaz düzeylerinde yükselme nadir olarak bildirilmiştir.
Kontrendikasyonlar	Terapötik ajanlara veya taşıyıcılarına alerjik reaksiyon öyküsü olanlarda kullanılmamalıdır. Antibiyotik tedavisi gerektiren ateşli hastalık dönemlerinde başlanmamalı ve kullanılmamalıdır.
Aralıklı tedavide indüksiyon gerekliliği	Diğer biyolojilere benzer şekilde, önceki dozdan sonra 3-4 yıl ömür geçmiş ise indüksiyon tedavisi önerilmektedir.
Aşılama	Tedavi sırasında canlı aşı önerilmemektedir.
Gebelik ve laktasyon	Gebelik sırasında güvenliliklerine dair bilgi bulunmamaktadır. İL-23 inhibitörlerinin anne sütüne geçi geçmediğine dair bilgi bulunmamaktadır.

TOFASİTİNİB

NİLGÜN ŞENTÜRK

Genel Bilgiler

Tofasitinib, yetişkinlerde romatoid artrit, psoriatik artrit ve ülseratif kolit tedavisi için onaylı oral janus kinaz (JAK) inhibitörüdür. Psoriasis tedavisinde onaylı olmamakla birlikte psoriasis ve psoriatik artritteki etkinliği klinik çalışmalarda gösterilmiştir ^(330,331).

Etki Mekanizması

JAK1 ve JAK3 ün potent inhibitörü olan tofasitinib aynı zamanda JAK2 ve tirozin kinaza (Tyk2) karşı da kısmi aktivite gösterir ^(332,333). JAK sinyalizasyonunun inhibisyonu ile keratinosit disregülasyonu üzerine direk etki, inflamatuvar infiltrasyonun azaltılması ve IL23/Th17 aksının normalizasyonu gibi psoriasis patogenezinde rol oynayan bir çok basamağı etkilemektedir ⁽³³⁴⁾.

JAK1 aracılığı ile proinflamatuvar mediatörlerin salınımını azaltırken, JAK3 aracılığı ile yardımcı ve sitotoksik T hücrelerinin aktivasyon ve proliferasyonunu baskılar ^(335,336). Tofasitinib düşük

dozlarda JAK1 ve JAK3 aracılığı ile immün sistem modulasyonu yaparken, yüksek dozlarda JAK2 aracılı eritropeietin sinyalini baskılayarak hematopoezi etkiler ⁽³³⁷⁾.

Dozaj ve Tedavi Şeması

Yapılan çalışmalarda oral yoldan günlük 2x5 mg ve 2x10 mg dozlarda kullanılmıştır. Romatoid artritte 2x5 mg dozda kullanılması onaylıdır. Psoriasis tedavisinde onaylı dozu olmamakla birlikte, 10 mg tofasitinib 5 mg'a göre daha etkili bulunmuştur ^(330,331). Hafif-orta derecede hepatik ve renal fonksiyon bozukluğu olanlarda günde tek doz 5 mg kullanılması önerilmektedir ⁽¹²²⁾.

Etkinlik

Tofasitinibin psoriasisdeki etkinliğini değerlendiren randomize kontrollü çalışmalarda (7 RKÇ, 3743 hasta), hekim global değerlendirme (PGA) skorları, PAŞİ75 ve PAŞİ90 yanıtları üzerinde etkili olduğu gösterilmiştir. Bu etki 10 mg dozda daha belirgindir ⁽¹²²⁻³⁴¹⁾. Plasebo ile karşılaştırıldığında, orta ve şiddetli psoriasisde 12 veya

16 haftalarda hastaların % 40-64'ünde PASI 75 yanıtına ulaşıldığı gözlenmiştir. Günlük 10 mg dozda (5 mg değil) kullanıldığında 12 haftada etanersepten benzer etki göstermiştir⁽³⁴¹⁾. Klinik yanıt 16. haftadan 28 haftaya kadar artış göstermiş ve hastaların çoğu 52 haftada elde ettikleri yanıtı korumuştur⁽³³¹⁾.

Hastalığı şiddetli olanlarda ve biyolojik naif olmayan hastalarda, daha hafif olanlara göre yüksek dozların kullanılması gerekmektedir⁽³⁴²⁾. Tofasitinib ile sürekli tedavi, aralıklı tedaviye göre daha etkilidir. Tedaviye ara verilenlerde tedaviye yeniden başlanması ile hastaların %60'ında önceki yanıt elde edilmekte, % 40'ında etkinlik kaybı olmaktadır. Tofasitinib tedavisi tırnak tutulumu ve tedaviye dirençli alanlarda da etkili bulunmuştur⁽³⁴⁰⁾. Ayrıca yaşam kalitesi ve kaşıntı semptomlarında da iyileşme sağlamaktadır⁽³³¹⁾. Tofasitinib diğer immunsupresif ajanlarla (azatiopürin, siklosporin, ve diğer biyolojik ajanlar) ile kombine edilmemelidir. Gerektiğinde metotreksat ile kombine edilebilir⁽¹²²⁾.

İzlem

Artmış enfeksiyon riski nedeni ile tofasitinib kullanacak hastalar tedavi öncesinde tüberküloz, hepatit ve HIV enfeksiyonu açısından taramalıdır. Tedavi öncesinde zoster aşısı yapılabilir. Tedaviye başlamadan tam kan sayımı ve lipid paneli bakılmalı, bu değerler 4-8 hafta sonra kontrol edilmeli, sonrasında üç ay arayla tekrarlanmalıdır⁽¹²²⁾. (Tablo 1)

Yan Etki / Güvenlik

Tofasitinib kısa ve uzun dönem kullanımda iyi tolere edilmekle birlikte, yapılan çalışmalarda nazofarenjit, üst solunum yolu enfeksiyonları, baş ağrısı, idrar yolu enfeksiyonu ve diyare gibi yan etkiler bildirilmiştir. Plasebo ile karşılaştırıldığında yan etkileri daha fazladır ve 10 mg kullanıldığında bu risk artmaktadır⁽³³⁰⁾. Tofasitinib kullanan hastalarda herpes zoster sıklığı plaseboya oranla artmıştır, risk doz bağımlıdır, ama viseral tutulum gözlenmemiştir. Asyalılar, ileri yaş, yüksek doz ve biyolojik naif olmayan hastalarda risk daha yüksektir bu nedenle daha yakın takip edilmelidir. Laboratuvar parametrelerinde belirgin değişiklik olmamakla birlikte hemoglobin, mutlak nötrofil sayısı, total kolesterol, HDL,

LDL, karaciğer enzimleri ve kreatinin düzeylerinin takip edilmesi önerilmektedir. Tromboemboli riskini arttırabilir, organ toksisitesi gözlenmemiştir⁽³³¹⁾.

Kontrendikasyon

Kemik iliği supresyon riski nedeni ile lenfosit (<500/mm³,) nötrofil sayısı (<1000/ mm³) ve hemoglobin değeri (<9g/dl) düşük olan hastalarda, ciddi hepatik fonksiyon bozukluğu olanlarda, şiddetli enfeksiyon varlığında kullanılmamalıdır⁽¹²²⁾.

İlaç Etkileşimi

Tofasitinib karaciğerde CYP3A4 ve az oranda CYP2C19 tarafından metabolize edilmektedir. CYP3A4 (örn. ketokonazol) veya CYP2C19 (örn. flukonazol) inhibitörleri ile birlikte alındığında kan seviyesi artarken, CYP3A4 (örn. rifampin) enzimini indükleyen ilaçlar kan seviyesinin azalmasına neden olmaktadır⁽³⁴³⁾.

Özel durumlar

Gebelik

Gebelikte; potansiyel faydası risklerinden fazla ise kullanılabilir⁽¹²²⁾.

Aşılama

Tofasitinib kullanan hastalarda canlı aşı yapılmamalıdır⁽¹²²⁾.

Öneriler

Oral tofasitinib orta-şiddetli psoriasis tedavisinde etkilidir ve iyi tolere edilmektedir.

Oral kullanılması, diğer biyolojiklere göre düşük maliyeti ve organ toksisitesinin olmaması ile psoriasis tedavisinde avantaj sağlamaktadır⁽³⁴⁴⁾.

Tofasitinibin etkinliği orta-şiddetli psoriasisde değerlendirilmekle birlikte hafif psoriasisde, yüz ve genital bölge gibi tedavisi zor alanlarda iyi bir seçenek olabilir⁽³⁴⁵⁾.

Ayrıca psoriatik artrit⁽³⁴⁶⁾, kardiyovasküler risk⁽³⁴⁷⁾ ve depresif semptomlar⁽³⁴⁸⁾ gibi komorbiditelerin varlığı da tofasitinib kullanımı için tercih sebebi olabilir.

Tablo 1: Tofasitinib kullanan hastalarda tedavi öncesi ve takip sırasında yapılması gereken testler

	Tedavi öncesi	Takip
Tam kan sayımı	+	<ul style="list-style-type: none"> 4-8 hafta sonra Sonrasında 3 ayda bir Lenfosit sayısı <500/mm³ ise tedaviye ara ver veya sonlandır Lökosit <500 mm³ ise tedaviye ara ver veya sonlandır Hemoglobin; 2 g/dl den daha fazla düşüş varsa veya <8g/dl ise tedaviye ara ver veya sonlandır
Karaciğer enzimleri	+	<ul style="list-style-type: none"> 4-8 hafta sonra Sonrasında 3 ayda bir Orta-şiddetli fonksiyon bozukluğunda 5 mg kullan
Böbrek fonksiyonları	+	<ul style="list-style-type: none"> 4-8 hafta sonra Sonrasında 3 ayda bir Orta-şiddetli fonksiyon bozukluğunda 5 mg kullan
Beta HCG	+	Başlangıçta ve gerektiğinde
Hepatit B	+	
Hepatit C	+	
HIV	+	
PPD / Quantiferon testi	+	Yılda bir kez
Akciğer grafisi	+	Yılda bir kez

APREMİLAST

NİHAL KUNDAKCI

Apremilast, oral olarak kullanılan, küçük moleküllü fosfodiesteraz 4 (PDE4) inhibitörüdür. Önce aktif psoriatik artritli, daha sonra orta ve şiddetli plak psoriasisli yetişkin hastaların tedavisinde olmak üzere psoriasisde kullanımına 2014 yılında FDA onayı almıştır ^(129,349).

Etki Mekanizması

Psoriasis ve psoriatik artritte apremilastın hangi mekanizmalar aracılığı ile etkili olduğu kesin olarak açıklanamamakla birlikte, PDE 4'ü inhibe ederek siklik adenosin monofosfatın (cAMP) degradasyonunu önlediği, bunun sonucu olarak artan cAMP düzeylerinin TNF alfa, IL2,IL12,IL23 ve IFN gibi proinflamatuvar sitokinlerin salınımını azaltırken, IL10 gibi antiinflamatuvar sitokinlerin salınımını artırdığı böylece apremilastın inflamatuvar kaskadı intraselüler olarak erken bir noktada durdurarak etkili olduğu düşünülmektedir ⁽¹²⁹⁻³⁵²⁾. Th1, Th2 ve Th17 sitokin üretimini inhibe etmesine rağmen T veya B hücre klonal ekspansiyonunu ve antikör cevabını etkilemez. Bu da ciddi infeksiyon riskinin düşük olmasını ve güvenlilik profilini açıklamaktadır ⁽³⁵²⁾.

Endikasyon

Apremilast; fototerapi veya diğer geleneksel sistemik tedavilere cevap vermeyen, bunların

kontrendike olduğu veya bu tedavileri tolere edemeyen orta ve şiddetli plak tip psoriasis hastalarında endikedir ^(129, 349, 351,354-357,359-362,132). Yapılan klinik çalışmalarda saçlı deri, tırnak psoriasis, jeneralize püstüler psoriasis ve palmoplantar püstülosiste de etkili olduğu bildirilmiştir ^(351,358,363,364). Tablo I'de Apremilastın onaylı endikasyonları gösterilmektedir.

Tablo I. Apremilast Endikasyonları

1) Psoriatik artrit (FDA onayı PsA 21 Mart 2014)
2) Psoriasis vulgaris (FDA onayı 23 Eylül 2014) Apremilast; fototerapi veya sistemik tedavilere cevap vermeyen, bunların kontrendike olduğu veya bu tedavileri tolere edemeyen orta ve şiddetli plak tip psoriasis hastalarında
3) Behçet hastalığı (FDA onayı 19 Temmuz 2019)

Kontrendikasyon

Apremilast Kontrendikasyonları Tablo II'de gösterilmektedir.

Tablo II. Apremilast Kontrendikasyonları ^(354-362, 366,96,132)

1) Apremilasta veya içeriğindeki maddelerden birine bilinen hipersensitivite,
2) Şiddetli akut infeksiyonlar
3) Gebelik, laktasyon
4) Galaktoz intoleransı, laktaz eksikliği veya glukoz galaktoz malabsorbsiyonu
5) Malignite veya lenfoproliferatif hastalıklar
6) Depresyon
7) Apremilastın nörolojik hastalığı olan hastalarda kullanımına ait güvenlik profili belli olmadığından ve ilaç etkileşim potansiyeli nedeniyle bu grup hastada yarar zarar oranı gözetilerek kullanılabilir

Doz ve Tedavi Şeması

Tablo III'de apremilastın psoriasis ve psoriatik artrit tedavisinde tedavi şeması gösterilmektedir.

Tablo III: Apremilast tedavi doz şeması										
Apremilast (Otezla® tablet)										
10 mg pembe tablet (bir tarafında APR yazar, diğer tarafında 10 rakamı vardır)										
20 mg kahverengi tablet (bir tarafında APR yazar, diğer tarafında 20 rakamı vardır)										
30 mg bej tablet (bir tarafında APR yazar, diğer tarafında 30 rakamı vardır)										
1.gün	2.gün		3.gün		4.gün		5.gün		6.gün ve sonra	
Sabah	Sabah	Akşam	Sabah	Akşam	Sabah	Akşam	Sabah	Akşam	Sabah	Akşam
10 mg	10 mg	10 mg	10 mg	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg	30 mg	30 mg	30 mg
Psoriasis ve psoriatik artritte ilk 5gün artan dozlarla verilir, 6. günden sonra 2x30 mg ile devam edilir. Bu titrasyon şemasının amacı tedavi başlangıcında ortaya çıkabilecek gastrointestinal semptomları azaltmaktır.										
Tabletler, yemeklerden bağımsız olarak alınabilir, bölünmeden, ezilmeden ve çiğnenmeden yutulmalıdır. ^(350,351,354,355)										

Etkinlik

Apremilast tedavisine psoriasis vulgariste PASI-75 cevabının hastaların %30-70 inde 12-16 haftada alındığı, bildirilmektedir ^(129,351,354,363). Psoriatik artritte etkinliği plak tip psoriasisten daha yüksek olduğu belirtilmektedir ⁽³⁵¹⁾.

Tedavi Süresi

Apremilasta yanıt veren hastalarda maksimum kullanım süresi bilinmemektedir. Tedavinin bırakılması ile %03 oranında hastada psoriasis reboundu bildirilmiştir. Apremilast tedavisinin aralıklı tedavideki etkinliği /etkinlik kaybı ile ilgili çalışma da bulunmamaktadır ⁽³⁵⁴⁻³⁵⁵⁾.

Yan Etki

Apremilast genel olarak iyi tolere edilir, diare, baş ağrısı ve bulantı en sık görülen yan etkiler olup, çoğunlukla ilk 2 haftada ortaya çıkmaktadır ve doza devam edilmesiyle zaman içinde azalmakta ve kaybolmakta olup, uzun süreli tedavilerde yan etki sıklığı ve şiddetinin artmadığı, yeni yan etki ortaya çıkmadığı gösterilmiştir ^(129-351,354,355).

Apremilast tedavisinin yan etkileri ve yan etki kontrolü önerileri Tablo IV'de gösterilmektedir.

Tablo IV: Apremilast tedavisinin yan etkileri ve yan etki kontrolü önerileri ⁽³⁴⁹⁾	
Gastrointestinal	Diare, bulantı ,barsak hareketlerinde artma, dispepsi, reflü, karın ağrısı, kusma Bulantı için ilacı gıda ile alınması, öğünlerin sık ve az miktarda olması, öğünde sıvı alımı kısıtlanması, antiemetikler önerilebilir Diare için gıda ile alınması kafein kısıtlanması, şiddetli diare ve kusma durumunda doz azaltılması , hidrasyon, antidiareik ilaçlar önerilir, şiddetli durumlarda ve tedavinin bırakılması gerekebilir. Yaşlı hastalarda diare ve kusma volüm kaybı ve hipotansiyona neden olabileceğinden dikkat edilmelidir.
Respiratuvar sistem	Üst solunum yolu infeksiyonu, bronşit, öksürük
Nörolojik	Gerilim tipi baş ağrısı, migren
Psikiyatrik	Depresyon, uykusuzluk Depresyon öyküsü olan hastalarda ve / veya intihar düşünceleri veya davranışı olan hastalarda tedavi öncesi bilgilendirme yapılmalı riskleri ve yararları tartışılmalıdır ⁽²⁰⁾
Metabolizma	İştahsızlık, kilo kaybı (Uzun süreli tedavide gastrointestinal yan etkiler ile ilgili olmaksızın vücut ağırlığının %5-10 kadarının, kaybı ortalama 2 kg kayıp bildirilmiştir)
Deri	Tedavinin bırakılmasıyla %03 oranında hastada psoriasis reboundu
Diğer	Sırt ağrısı

Özel Durumlarda Kullanım

Apremilastın özel durumlarda kullanımı Tablo V'de gösterilmektedir.

Tablo V. Apremilastın özel durumlarda kullanımı	
Gebelik ve laktasyonda kullanım	Apremilastın gebelik kategorisi C olup, gebe kadınlarda yeterli ve iyi kontrollü çalışmalar bulunmadığından gebelikte kullanılmaz. Konsepsiyondan 2 gün önce bırakılması önerilmektedir. Apremilastın veya metabolitlerinin insan sütünde mevcut olup olmadığı bilinmediği için laktasyon döneminde kullanılmamalıdır. (363,133,134)
Pediyatrik hastada kullanım	Apremilastın 18 yaşından küçük hastalarda güvenliği ve etkinliği kanıtlanmadığından çocuk ve adolesan hastalarda kullanılmamalıdır. (133,134)
Geriyatrik hastada kullanım	Apremilast kullanılan yaşlı hastalarda diare ve kusma volüm kaybı ve hipotansiyona neden olabileceğinden dikkat edilmelidir. Şiddetli diare ve kusma durumunda doz azaltılmalı semptomlar devam ederse tedavi bırakılmalıdır. (133,134)
Karaciğer böbrek fonksiyon bozukluğunda kullanım	Apremilast'ın farmakokinetiği orta veya şiddetli karaciğer yetmezliğinden etkilenmez, karaciğer hastalığında doz ayarlaması gerekmemektedir. Apremilast tedavisinde ciddi renal bozuklukta doz ayarlaması gerekir. Şiddetli böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi 30 mL/dakikadan az) olan hastalarda, doz günde bir kez 30 mg'a düşürülmelidir. Bu grup hastada ilk beş günlük titrasyon dozlarında akşam dozu atlanarak yalnızca sabah dozu ile titre edilir. (350, 133,134)
Apremilastın kronik enfeksiyonlarda kullanımı	HBV: Hbs Ag+ ve anti Hbc+ hastalar: Bu konuda veri bulunmamaktadır. Anti HCV+ hastalar: Bu konuda sınırlı veriler olsa da apremilastın tercih edilebilir güvenlik profili vardır. Apremilastın HBV ve HCV replikasyonu üzerine etkileri konusunda kanıta dayalı bir öneri ve ürün bilgisinde de hepatit taraması zorunluluğu bulunmadığından tedavi başlangıcında hepatit B ve C serolojisi taraması gerekli görülmemiştir. (354,355,359-361, 133,134) Tüberküloz enfeksiyonu: Apremilast tüberküloz riskini artırmadığından tüberküloz taraması gerekli değildir. (354,355,359-361,133,134) HIV: HIV enfekte psoriasis hastalarında apremilast tedavisi ile ilgili veri bulunmadığından eğer bu hastaların başka tedavi alternatifleri bulunmuyorsa, bu tedavi enfeksiyon hastalıkları uzmanı ile işbirliği içinde planlanmalıdır. (133,134,367)
COVID-19 PANDEMI SÜRECİNDE KULLANIMI	Emniyetli (196,139)

Apremilastın Komorbid Durumlarda Kullanımı

Apremilastın komorbid durumlarda kullanımı Tablo VI de gösterilmektedir.

Tablo VI. Apremilastın komorbid durumlarda kullanımı (132,133,134)	
Psoriatik artrit	Apremilast psoriatik artritte endikedir.
Obezite	Apremilastın obez hastalarda kullanım avantaj veya dezavantajına ait bilgi bulunmamaktadır. Ancak vücut ağırlığında % 5-10 (ortalama 2kg) kayıba neden olduğundan bu hasta grubunda tercih edilebilir.
Diabetes mellitus	Apremilastın insülin rezistansını etkilediğine dair kanıt yoktur. Diabetes mellitus apremilast kullanımı için kontrendikasyon değildir.
İnflamatuvar barsak hastalığı	Apremilastın, inflamatuvar barsak hastalığı olan psoriasis hastalarında kullanım avantaj veya dezavantajına ait bilgi bulunmamaktadır.
Koroner kalp hastalığı / Ateroskleroz	Apremilast koroner kalp hastalığı/aterosklerozu olan hastalarda kullanım avantaj veya dezavantajına ait bilgi bulunmamaktadır.
Konjestif kalp yetmezliği	Konjestif kalp yetmezliği apremilast kullanımı için kontrendikasyon değildir. Bu hastalarda apremilast tedavisi emniyetli görülmektedir.
Malignite	Apremilastın karsinojenik potansiyeli konusunda sınırlı veri vardır, apremilast; malignitesi ve lenfoproliferatif hastalığı olanlarda relatif kontrendikedir.
Depresyon	Apremilast psikiyatrik hastalığı ve depresyonu olan hastalarda, ilaç etkileşimi dikkate alınarak, hasta bilgilendirilmesi yapılarak, yarar / zarar oranı gözetenerek verilmeli ve depresyon / suicidal düşünce veya davranış gözlemlenirken tedavi bırakılmamalıdır.
Multipl skleroz ve Lupus vulgaris	Bu konuda yeterli veri bulunmamaktadır, çalışmalarda bu hastalıklarda şiddetlenme bildirilmemiştir.

Apremilast İlaç Etkileşimi

Apremilastın ilaç etkileşim potansiyeli diğer konvansiyonel tedavilere göre düşüktür.

Sitokrom P 450 induksiyonu yapan ilaçlarla (rifampin, fenobarbital, karbamezapin, fenitoin) birlikte kullanıldığında Apremilastın etkinliği azalır (350,351).

Laboratuvar Takip

Geleneksel sistemik tedavi ajanlarına göre apremilast tedavisi organ toksisitesi olmadığı için oldukça kolaydır, hepatit virüs ve tüberküloz taraması gerekmemektedir. Apremilast ile tedavide başlangıçta ve tedavi takibinde rutin laboratuvar testi gerekliliği ve takipte izlem sıklığı ile ilgili öneri bulunmamaktadır (129-351,96,132). Ancak lökopeni, nötropeni, trombositopeni, anemi, kreatinin yüksekliği, karaciğer enzimlerinde yükselme bildirildiğinden ve böbrek yetmezliğinde doz ayarlaması gerekli olduğundan başlangıçta ve gerekli durumlarda idamede bu parametreler izlenmelidir. S3 kılavuzunda da tedavi öncesi ve 3 aralıkla tam kan sayımı, karaciğer enzimleri ve serum kreatinin düzeylerinin izlenmesi önerilmektedir (132). Apremilast tedavisi laboratuvar takibi Tablo VII'de gösterilmektedir.

Tablo VII. Apremilast laboratuvar takibi (96)

	Tedavi öncesi	3 ayda bir
Tam kan sayımı	+	+
ALT, AST;GGT	+	+
S Cre	+	+
Gebelik testi	+	+

Apremilastın ürün bilgisinde tedavi öncesi ve takipte önerilen test bulunmamaktadır. Ancak hasta bazında (klinik tabloya , böbrek yetmezliği durumunda doz ayarlamalarına ve karaciğer fonksiyonlarında bozulma olan hastalara göre) laboratuvar izlem yapılır.

Apremilast tedavisinin sistemik konvansiyonel veya biyolojik ajanla kombinasyonla kullanıldığı hastaların güvenlik izlemesi (klinik, laboratuvar) kombinasyonda yer alan her ilacın optimal güvenlik izlemesine göre yapılmalıdır.

Apremilast İle Kombine Tedaviler

Apremilastın, fototerapi, sistemik konvansiyonel ve biyolojik ajanlarla kombinasyona ait veri bulunmamaktadır ancak bu kombinasyonlarda kullanımını etkili ve emniyetli bildiren çalışmalar bulunduğundan zorunlu durumlarda diğer tedavilerle kombine kullanılabilir. Apremilastın metotreksat ile kombine kullanımına ait bir farmakokinetik çalışmada her iki ilacın birbirinin farmakokinetiğın etkilemediği gösterilmiştir, metotreksat ile kombine kullanılabilir. Apremilasttan fototerapi, konvansiyonel ve biyolojik tedavilere özel bir bekleme süresi gerekmeden geçiş yapılabilir (365).

Apremilast- Aşılar

Apremilast kullanımında aşılama konusunda bir öneri ve bilgi bulunmamaktadır. Yapılan ran-

domize kontrollü çalışmalarda canlı aşı uygulamasına izin verilmiştir. Canlı aşıların mümkün olduğunca tedaviden önce tamamlanması veya tedaviden sonra yapılması önerilmektedir (354, 355,359).

Apremilast - Cerrahi

Apremilast ile tedavi edilen ve cerrahi planlanan hastalarda yaklaşım konusunda bir bilgi yoktur. Ancak kanaat olarak tedaviye ara verilmesi gerekli değildir. Hasta bazında karar verilmelidir (368).

ÖNERİLER

Apremilast; akut ve kronik infeksiyonlar, ciddi böbrek fonksiyon bozukluğu (GFR 30 altı), vücut ağırlığı düşük olan hastalar, depresyon, suicidal düşünce ve davranışı olan ve sitokrom p 450 enzim indüksiyonu yapan ilaç kullanımı olan hastalarda yarar zarar oranına bakılarak/ doz ayarlaması yapılarak/ hasta bilgilendirmesi ve dikkatli izlemi ile kullanılabilir.

- 1) Apremilastın gebelikte kullanımı ile ilgili yeterli ve iyi kontrollü çalışmalar bulunmadığından gebelikte kullanılmaz, tedavi boyunca kontrasepsiyon uygulanmalı, gebelik tesbit edildiğinde tedavi sonlandırılmalıdır. Gebelik kategorisi C'dir.
- 2) Apremilastın veya metabolitlerinin insan sütünde mevcut olup olmadığı bilinmediği için laktasyon döneminde kullanılmamalıdır.
- 3) Psikiyatrik semptomu olan veya psikiyatrik semptomlara yol açabilecek ilaç kullanan hastalarda tedaviye karar verirken yarar zarar oranına bakılmalıdır. Yeni psikiyatrik semptomlar ortaya çıkarsa veya mevcut semptomlarda alevlenme ya da intihar düşüncesi veya girişimi olursa tedavi sonlandırılmalıdır.
- 4) Apremilast kullanılan yaşlı hastalarda diare ve kusma volüm kaybı ve hipotansiyona neden olabileceğinden dikkat edilmelidir.
- 5) Tedavi öncesi vücut ağırlığı kaydedilmeli, vücut kitle indeksi 18.5 altında olan hastalarda vücut ağırlığı takibi yapılmalıdır.(132)

BİYOBENZERLER

EMEL BÜLBÜL BAŞKAN

Biyolojik tedaviler psoriasis tedavisinde yeni ufuklar açmışsa da maliyetleri kullanımlarını sınırlamaktadır. Birçok biyolojinin patent sürelerinin dolmaya başladığı bu günlerde biyobenzerleri geliştirilmekte veya geliştirilme aşamasındadır. Bir ilacın biyobenzer olarak tanımlanabilmesi için önceden onaylı orijinal veya referans ürüne oldukça benzer olması, inaktif bileşenlerindeki minör farklılıkların güvenlik, etkinlik ve potens açısından referans ürünle klinik olarak anlamlı farklılıklar yaratmaması gerekir ⁽³⁶⁹⁾. Biyolojik ilaçlar kimyasal olarak sentezlenen ilaçlardan çok daha büyük ve kolaylıkla karakterize edilemeyen moleküler yapılara sahiptirler ve rekombinan DNA teknolojisi ile üretilirler. Bu süreç teknik olarak zor ve üreticiye ait saklı aşamalar içerir. Biyobenzer geliştirme çalışmalarında ise ters mühendislik uygulanır. Üretim aşamasında ortaya çıkabilecek değişkenlikler biyobenzerin fizikokimyasal ve fonksiyonel özelliğini etkileyebilir. Biyolojik molekülün boyutları ve karmaşık yapısı ile birlikte ele alındığında orijinal molekülün birebir aynısı üretmek mümkün değildir ^(370,371). Bu yüzden sağlık otoriteleri öncelikle biyobenzerin yapısının karakterizasyonu ile orijinale benzerliğini gösteren çalışmaları ve ardından in vitro biyolojik aktivitesini gösteren çalışmaları talep etmektedir. Analitik ve klinik dışı çalışmaların sonucunda biyobenzerlerin orijinal biyolojik ilaç ile etkinlik, güvenlik ve immunojenite açısından benzer özellikler gösterdiğine dair klinik çalışmalar gerçekleştirilmelidir ^(372,373). Orijinal

biyolojik ilaç çalışmalarından farklı olarak biyobenzerlere ait en yoğun çalışmaların in vitro ve prelinik çalışmalarda yoğunlaştığını ve maliyetin büyük kısmının bu aşamalarda harcandığını söyleyebiliriz. Biyobenzerler için doz bulma, etki mekanizması ve diğer tedavilerle karşılaştırma gibi klinik çalışmalara gereksinim yoktur ⁽³⁷⁰⁾. Klinik araştırmalarda daha kısıtlı bütçe ile belirli endikasyonlar üzerinden etkinlik ve güvenlik araştırması yapılmakta ve orijinal molekülün diğer endikasyonlarına ekstrapolasyon yapılmaktadır yani çıkarımda bulunmaktadır. Diğer bir deyişle orijinal molekülün etkinliğinin gösterildiği diğer endikasyonlarda birebir karşılaştırmalı klinik araştırma olmadan endikasyon onayı almaktadır.

Avrupa Tıp Ajansı (EMA) ve Amerika Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) adalimumab biyobenzerlerini [Amgevita/Solymbic ve Imraldi (EMA); Amjevita (FDA) ve Cyltezo (EMA and FDA)], etanersept biyobenzerlerini [Benepali (EMA) ve Erelzi (EMA and FDA)] ve infliksimab biyobenzerlerini [Remsima/Inflectra ve Flixabi (EMA); Inflectra, Ixifi, ve Renflexis (FDA)] onayladı. Ülkemizde de infliksimab ve adalimumabın biyobenzerleri geri ödeme almıştır ⁽³⁷⁰⁾.

Günümüzdeki Pazar sonrası verileri psoriasisde orijinal molekülden biyobenzerlere geçişte etkinlik ve güvenlik anlamında kayıp olmadığı konusunda ümit verse de çoklu tedaviler arası geçişler açısından dikkatli olmak gerekir ⁽³⁷⁴⁾. Dünya Sağlık Örgütü, biyobenzerlerin takip edilebilir

olması için özgün kimlikleri olması gerekliliği üzerinde durmaktadır. Özellikle yan etki takibinde biyoteknolojik ilacın uluslararası patentsiz ismine "International Non-Proprietary Names" (INN) ek olarak marka adı, üretici firmanın ismi, lot numarası ve üretildiği ülke bilgilerinin de sağlanması istenmektedir. Ayrıca referans ürünle biyobenzer ürünün prospektüslerinde ürüne özgü güvenlik, pozoloji, kontrendikasyonlar, uyarılar ve yan etkilerin de ayrı ayrı belirtilmesi beklenmektedir. Bir ilacın değiştirilebilir olması, tedavi devam ederken tedavide kullanılan bir ilaçtan hekimin tercihi ile eşdeğer olan başka bir ilaca geçilebilmesidir. Yerine kullanılabilme ise hekim tarafından özellikle belirtilmediği sürece aynı INN ile adlandırılan ilaçların hekimin rızasına gerek duyulmadan eczane ya da hastanede birbirinin yerine verilebilmesidir ^(371,1). Biyobenzerlerin kullanımına yönelik ülkeler arasında farklılıklar gözlenebilmektedir. Örneğin bazı ülkelerde biyobenzerler ilk reçetelenecek tedavi iken bazı ülkelerde medikal endikasyonu varsa biyobenzer tercih edilebilmektedir ⁽³⁷⁵⁾. Her halikarda tercih yapılırken hekim insiyatfinde olması ve ürünün hekim bilgisi olmadan eczaneden otomatik değiştirilmesine izin verilmemesi gerekir.

Biyobenzerler tedavi maliyetini düşürerek geri ödeme sağlayan sağlık sistemlerinde önemli bir ekonomi sağlayabilirler. Böylece daha fazla hastanın tedaviye ulaşımı söz konusu olabilir. Biyobenzerlerin kullanımı ve takibi ile ilgili esasların ulusal sağlık otoriteleri tarafından uluslararası standartlara göre belirlenmesi, bu ürünlerin birbirinden ayrımının sağlanması ve bu ilaçların birbirinin yerine kullanım ve değiştirilebilme yetkisinin hekime bırakılması hasta sağlığı ve takibi açısından uygun olacaktır ⁽¹⁾.

PSORIASİSTE KOMBİNASYON TEDAVİLERİ

EROL KOÇ, EMEL BÜLBÜL BAŞKAN

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, ultraviyole B (UVB) veya psoralen ultraviyole A (PUVA) ile artırılabilir. Ancak uzun dönem sonuçlarında fototoksosite artışı kaçınılmazdır. PUVA ile fototoksosite gözlenmiş, ancak UVB ile gözlenmemiştir⁽²⁾. Tedaviye dirençli psoriasisste oral metotreksata kısa süreli siklosporin eklenebilir. Hepatotoksosite ve nefrotoksosite gibi yan etkiler daha düşük dozlarla daha kolay kontrol edilebilir⁽²³⁾. 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 metotreksattır⁽²³⁾.

Siklosporin

Siklosporin, topikal kortikosteroidler, antralin ve vitamin D analogları ile kombine edilebilir⁽²³⁾. Siklosporin güçlü immünsüpresif etkisinden dolayı kombinasyondan çok rotasyonel ve ardışık tedavinin temizleme aşamasında tercih edilir. Fototerapi ile siklosporinin kombinasyonu kontrendikedir. Asitretin ile kombinasyon ardışık tedavinin geçiş fazında kullanılabilir. Metotreksatla kombinasyon ise immünsüpresif etkinin artmasına yol açar. Biyolojik ajanlarla kombinasyonu da pek önerilmemektedir.

Retinoidler

Asitretinin fototerapi ile (hem UVB, hem PUVA) ile birlikte kullanımı, sinerjistik etkiye sahiptir⁽³⁷⁶⁾. Asitretin, etanersept ile kombine edilebilir

⁽²⁾. 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 olur⁽³⁷⁷⁾. Dar band UVB (dbUVB) tedavisi, tümör nekroz faktörü anti-(TNF) tedavilerden etanersept ve adalimumab ile kombine kullanılmış ve etkili bulunmuştur^(378,379).

Biyolojik Ajanlar

Biyolojik ajanlar için monoterapi olarak kullanıldığında izlenmesi önerilen tüm parametreler klasik sistemik tedavilerle kombinasyon tedavisi için de değerlendirilmelidir. Pratik bir rehber olarak, izlem aralığı en sıkı izlem gerektiren ilacın izlem aralığına göre tanımlanmalıdır. Sinerjik toksisite beklendiğinde, izlem aralığı kısaltılabilir ve izlemek üzere bazı parametrelerin eklenmesi gerekebilir. Geleneksel sistemik tedavilerden biri (metotreksat, asitretin) biyolojik ile monoterapinin etkinliğinin artırılması, optimal risk-yarar profilinin sağlanması, immünojenisite riskinin azaltılması ya da uzun süreli hastalık tedavi yönetimi amacıyla biyolojik tedaviye eklenebilir. Geleneksel sistemik tedavi önerilen en düşük doz ile başlanarak eklenmelidir; örneğin 5-10 mg/hafta metotreksat. Siklosporin ile kombinasyon güvenilirlik açısından uygun değildir. Başka bir biyolojik ilaca geçiş yapılabilir⁽³⁸⁰⁾. Etanersept ile metotreksatın, etanersept ile asitretinin kombinasyonları, etkinlik artışı yanında ek bir toksisite yaratmadan kullanılan uygun kombinasyonlardır^(114,381). 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 immünojenisiteyi azaltarak etkinliği artırır ⁽²³⁴⁾. Ustekinumab ile metotreksat kombinasyonunun anektodal olarak etkinliği artırdığı, özellikle psoriatik artritte etkinliği artırdığı bilinmektedir. Anti-TNF ajan ile fototerapi kombinasyonu fototoksistide artış doğuracağından sakıncalıdır ⁽²³⁴⁾. Ancak; etanersept ile dbUVB kombinasyonunun ve adalimumab ile dbUVB kombinasyonunun etkinliği artırdığına dair çalışmalar mevcuttur ^(378,379). Bir TNF antagonistine yetersiz cevap varsa diğer bir TNF antagonistine geçilebilir; bu ajana antikor gelişmesini önlemek için metotreksat eklenebilir; ya da ustekinumab tedavisine geçilebilir ⁽³⁷⁶⁾. Ustekinumab

ile tedavide anti-TNF tedavi ile aynı prosedür uygulanır. Kombine tedavide ustekinumaba topikal tedaviler ya da metotreksat eklenebilir. Psoriasisde tedavi kombinasyonlarını içeren kanıta dayalı literatür verilerine dayanan tablo; Tablo 1'de özetlenmiştir ⁽³⁸²⁾. IL-17 ve IL-23 inhibitörleri ile kombinasyon tedavilerine yönelik literatürler yeterli değildir ancak güvenlik konusunda endişe verici bir durum görünmemektedir ⁽³⁸³⁾. Kayıt çalışmaları kombinasyon tedavileri olan hastaların daha çok PsA eşlik eden hastalar olduğunu göstermektedir, ancak kombinasyon tedavilerinde güvenlikle ilgili olayların monoterapiye göre daha fazla görüldüğünü hatırlatalım ^(383,384).

Tablo 1. Psoriasisde tedavi kombinasyonları*

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

+: Faydalı, ?: Kanıt yok, (+)/(-): Olgu raporları ile faydalı/ya da değil, -: Önerilmez, UVB: Ultraviyole B, PUVA: Psoralen ultraviyole A, *Domm S, Mrowietz U: J Dtsch Dermatol Ges 2011'den uyarlanmıştır

Rotasyonel Tedavi

Sistemik tedaviler ve fototerapi, kümülatif toksisiteyi azaltması ve tedavi süresini kısaltması bakımından rotasyonel olarak önerilmektedir. Siklosporin ile metotreksatın rotasyonel tedavisi, yan etkileri azaltması bakımından önerilmektedir. Düşük dozlarda hem hepatotoksistenin hem de nefrotoksistenin önüne geçilmiş olur. Ancak fototerapi sonrasında siklosporin, fotokarsinojeniteyi artırabileceğinden pek önerilmez. Psoriasis tedavisinde standart tedavilerden biyolojilere, 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.

Konvansiyonel Sistemik Tedaviden Biyolojik Tedaviye Geçişlerde Öneriler

Güvenlik nedeniyle tedavi değişikliği yapıldı-

ğında, güvenlik parametreleri normal düzeye dönene kadar tedavisiz bir dönem gerekebilir. Etkisizlik nedeniyle tedavi değiştirilirken, tedavinin doğrudan değiştirilmesi ya da iki tedavinin birlikte uygulandığı bir periyotla geçiş düşünülebilir. Asitretin tedavisinden TNF antagonistlerine veya ustekinumaba geçiş arınma periyodu olmaksızın veya iki tedavinin birlikte uygulandığı bir periyotla geçilebilir. Ancak asitretin kullanmış olduğu için 3 yıl boyunca kontrasepsiyona devam edilmelidir. Siklosporin tedavisinden biyolojilere geçiş arınma periyodu olmaksızın yapılabilir. Siklosporin tedavisinden biyolojilere geçişte rebound riskini azaltmak için 2-8 haftalık kısa bir birlikte kullanım düşünülebilir. Bu süre minimumda tutulmalı ve siklosporin dozu mümkün olduğunca hızlı azaltılmalıdır. Metotreksat tedavisinden biyolojilere geçiş arınma periyodu olmaksızın yapılabilir. Metotreksat biyolojikler ile eş zamanlı olarak kullanılabilir ⁽³⁸⁰⁾.

Biyolojik Tedaviler Arasında Geçişler ile İlgili Öneriler

Etkisizlik sebebi ile biyolojik ajanlar arasında geçiş yapılmasına karar verilen durumlarda, arınma periyodu beklenmeden, planlanan diğer doz süresinde, standart yükleme dozu sonrasında idame dozu takip edilerek geçiş yapılması önerilir. Çalışmalarda diğer ajanlara idame dozunda geçişlerde yapılmış ve etkinlikte azalma olmadığı gözlenmiştir. Etkisizlik nedeniyle yapılan geçişlerde yeni ajana da beklenildiğinden daha zayıf yanıt görülebilir. Etkisizlik nedeniyle geçişlerde farklı bir sınıftan geçiş yapmak daha uygun görünmektedir. Ancak etkinlik azlığı nedeniyle geçiş yapılacaksa sınıf içinde farklı bir ajanı tercih etmek mümkündür. IL-15 inhibitörlerinden IL-23 inhibitörlerine geçiş ile ilgili veriler sınırlıdır, IL-17 inhibitörlerinden anti-tnf veya ustekinumaba geçişin etkili olduğuna dair gerçek yaşam verileri vardır⁽³⁸⁵⁾.

Biyolojik ajanlara bağlı güvenlik sorunları üniversal, ilaca veya ilaç sınıfına özgü olabilir. Örneğin anti-tnf sınıfına özgü güvenlik sorunları tüberküloz, konjestif kalp yetmezliği, multiple skleroz ve lupus eritematozus iken IL-17A inhibitörlerine bağlı olanlar kandidiyaz ve inflamatuar bağırsak hastalıklarıdır. Anti-tnf veya IL-17 inhibitörlerine bağlı lupus gelişmesi durumunda ustekinumaba geçiş yapılması tercih edilir, anti-tnf bağlı geliştirse aynı sınıf içinde farklı bir ajana geçişte düşünülebilir^(386,387). Paradoksal reaksiyon gelişimine bağlı geçişlerde, paradoksal reaksiyon gelişimi sınıf etkisi olarak düşünüldüğünden, farklı bir hedef molekülünü seçmek önerilir. Alopesi areata ise ilaca özgü yan etki olarak kabul edildiğinden aynı sınıftan farklı bir ajanla gelişmeyebilir⁽³⁸⁵⁾.

Güvenlik nedeniyle geçiş yapılması gerekiyor ise, güvenlik parametreleri normale dönene veya stabil olana kadar ilaçsız bir dönem gerekebilir. Adalimumabtan diğer biyolojik ajanlara geçişte adalimumabın planlanan bir sonraki dozunda uygulama yapılabilir (tipik olarak 2 hafta sonra). Etanerseptte diğer ajanlara geçişte etanerseptin planlanan bir sonraki dozunda uygulama yapılabilir (tipik olarak 1 hafta sonra). İnfliksimumabdan diğer ajanlara geçiş-özellikle etkisizlik durumlarında- mümkün olduğunca er-

ken, son infliksimumab dozundan 2-4 hafta sonra uygulanabilir. Ustekinumabdan diğer ajanlara geçiş, 8-12 hafta sonrasında yapılmalıdır. Ancak tedavi başarısızlığı durumunda 2-4 hafta gibi bir sürede mümkün olduğunca erken başlaması düşünülebilir⁽³⁸⁰⁾.

Biyolojik Tedaviye Ara Vermek veya Sonlandırmak ile İlgili Öneriler

Biyolojik tedaviye ara vermek genellikle önerilmemektedir. Orta ve şiddetli psoriasis hastalarında, hastalığın tekrarlanma riski olmadan veya tekrar başlanan tedavideki etkinlikte azalma riski açısından, biyolojik tedaviye aralık vermek oldukça güçtür. Biyolojik tedavinin sürekli, aralıksız bir tedavi protokolü ile uygulanması önerilmektedir. Ancak, örnek olarak minimum 1 yıl sonrasında, uzun süre korunan iyi bir yaşam kalitesi sonuçları ile temizlenme sağlandığı görüldü ise dikkatli takiple ve hasta ile hemfikir kalınarak biyolojik tedavinin sonlandırılması düşünülebilir. Hasta kararı ile, önceden hastalısız dönem geçirmiş veya stabil plak psoriasis olan hastalar, belirgin komorbiditesi olmayanlar, eklem tutulumu bulunmayanlar, yaşam kalitesi üzerine düşük etkisi olan hastalık, önceki doz azaltmaları veya tedavi aralıkları süreçlerinde hastalıkta kötüleşme yaşamayanlarda tedavi sonlandırılabilir. Ancak, biyolojik tedaviler sıklıkla orta-şiddetli psoriasis olan hastalarda tercih edildiğinden ve sistemik tedavilere yanıtızsızlık sonrasında kullanıldığından biyolojik ajanları kullanan hastalar yukardaki kriterleri genellikle karşılamazlar. Bununla birlikte, yanıtızsızlık sonrasında tedaviye yeniden başlama aşamasında bu hastalar için tedavi seçenekleri sınırlı sayıdadır⁽³⁸⁰⁾. Aralıklı tedavi ile biyolojiklere karşı antikor gelişme riski olabilmektedir. Bu özellikle monoklonal antikor yapısındaki biyolojik ajanların monoterapi kullanımında önem kazanmaktadır. Aralıklı tedavide enjeksiyon ve infüzyon reaksiyonları riskinin arttığı gözlemlenmiştir.

ÖZEL DURUMLARDA TEDAVİ ALGORİTMALARI

EMEL BÜLBÜL BAŞKAN

Doğurgan Çağda Gebe Kalmak İsteyen Kadınlarda/Gebelikte/Laktasyonda

Doğurgan çağda korunmayan ve gebe kalmak isteyen kadınlarda gebelik ve laktasyon dönemine benzer şekilde tedavi yaklaşımı önerilir. Hastaya gebelik sırasında %10-20 oranında psoriasisde kötüleşme olabileceği söylenmelidir. Bezer şekilde doğumdan sonraki ilk 6 hafta içinde de %50 oranında psoriasis tablosunda alevlenme görülebilir⁽³⁸⁸⁾. Bu dönemlerde psoriasis tedavi ajanlarına karşı potansiyel problem doğabileceği unutulmamalıdır ve özellikle sistemik tedavi endikasyonu doğduğunda potansiyel riskler anlatılmalı ve hasta onamı alındıktan sonra tedaviye başlanmalıdır.

Doğurgan çağda ve korunmayan kadın hastada konsepsiyonun ne zaman gerçekleşeceği tahmin edilemeyeceğinden ve birçok ilaca ait riskler özellikle ilk trimestirde yüksek olduğundan bu döneme özellikle dikkat edilmelidir. Topikal yüksek potentli steroidler ve topikal kalsipotriol kullanımı bu dönemde önerilmez ancak 3. trimestirden itibaren kullanılabilirler. Kalsipotriol ve kalsipotrienin topikal olarak emilimi az olsa da güvenliği ile ilgili veri bulunmadığından kullanımı konusunda çekinceler vardır^(388,389).

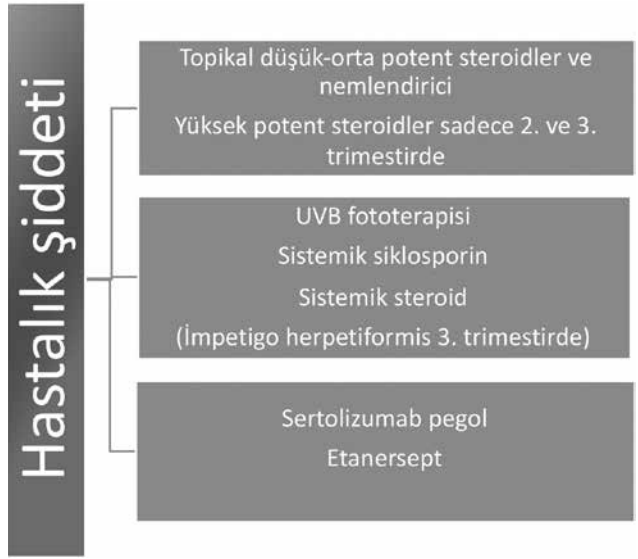
Teratojenik etkisi iyi bilinen retinodlerin gerek topikal gerekse sistemik kullanımı gebeliğin hiç bir döneminde ve laktasyon döneminde önerilmez.

Mutajenik, teratojenik ve abortojenik olan metotreksatta hem gebelik hem de laktasyon döneminde kaçınılması gereken ajanlardan biridir. Psoralen ultraviyole A (PUVA) tedavisi de mutajenik potansiyeli nedeniyle hem gebelik hem de laktasyon döneminde tercih edilmemelidir. Ancak topikal PUVA tedavisinin özellikle 3. trimestirden itibaren göreceli olarak daha güvenli olabileceği ileri sürülmektedir⁽³⁹⁰⁾. Bu dönemlerde topikal tedaviden sonra en uygun tedavi ultraviyole B (UVB) fototerapisidir. Ancak UVB fototerapisine yanıt alınamayan durumlarda özellikle 3. trimestirde görülen impetigo herpetiformis tablosu varlığında sistemik steroidler kullanılabilir. Ancak sistemik steroidlerin ilk trimestirde kullanıldığında yarık damak/dudak tablosu, diğer dönemlerde de düşük doğum ağırlığı ve büyüme gelişme geriliği yapabileceği unutulmamalıdır⁽³⁹¹⁾. Ayrıca tedavi kesilirken rebound tablosu da gelişebilmektedir⁽³⁸⁹⁾. Laktasyon döneminde kullanırken yarı ömrü nedeniyle alımından 4 saat sonrasına kadar emzirmeden kaçınılması gerekir.

Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) gebelik C kategorisinde olmasına rağmen siklosporin dirençli olgularda bu dönemde kullanılacak diğer bir seçenektir. Teratojen değildir ancak transplant olgularında düşük doğum ağırlığı ve prematürite ile ilişkili bulunmuştur⁽³⁹²⁾. Laktasyon döneminde süte geçiş oranı değişkenlik gösterdiğinden kullanımı önerilmez⁽³⁸⁹⁾.

Gebelik ve laktasyonda anti-tümör nekroz faktörü kullanımına dair literatürde farklı öneriler bulunmaktadır. FDA gebelik B kategorisinde olmalarına rağmen VACTERL (vertebral anomali, anal atrezi, kardiyak anomaliler, trakeaözofagial fistül, özofagial atrezi, renal anomaliler, ekstremitte anomalileri) gibi anomalilerle görülebileceğine dair bildirimler^(393,394) bulunmakla beraber kesin bir kanaata ulaşmak için yeterli veri ortaya çıkmamıştır⁽³⁸⁹⁾. Biyolojik kullanımına dair çinkeler embriyotoksite veya teratojeniteden çok plasental geçişi ile infantta enfeksiyon riski yaratabilmesidir⁽³⁹⁵⁾. Monoklonal antikor yapısında ve uzun yarılanma ömürlü biyolojiklerin 16. haftadan itibaren plasentalardan geçtiği bilinmektedir. Doğumdan sonraki 6 ay içinde infant kanında antikorlar saptanmıştır. Gebeliğin son trimestrinde bu grup tedavilerin kullanımı ile yenidoğanda canlı aşılara bağlı enfeksiyon riski bildirildiğinden aşı protokolü gözden geçirilmelidir. Gebelikte tercihen minimal plasental geçiş gösteren ajanlar tercih edilmelidir^(236,133). Bunlar arasında sertolizumab en çok tercih edilen ajandır. Etanersept ise adalimumab ve infliksimabtan daha düşük plasental geçişi ile iyi bir alternatiftir ve gebeliğin 30. haftasına kadar kullanılabilir. Ustekinumab ve sekukinumab FDA gebelik kategorileri B olmasına rağmen güvenliğine dair literatür verileri daha sınırlı kalmaktadır. Iksekizumab, brodalumab, apremilast ve IL-23 inhibitörleri ile ilgili gebelik güvenliğine dair veriler ise yetersizdir⁽³⁹⁶⁾.

Biyolojik kullanılan gebelerden doğan bebeklerde canlı aşılar konusunda pediatri ile görüşülerek aşı şeması revize edilmelidir⁽¹³³⁾. Biyolojik ajanların laktasyonda kullanımı orta derecede güvenli olarak kabul edilmektedir ve bu antikorların infantın gastrointestinal sisteminde enzimatik etki ile parçalandığı düşünülmektedir⁽³⁹⁷⁾.



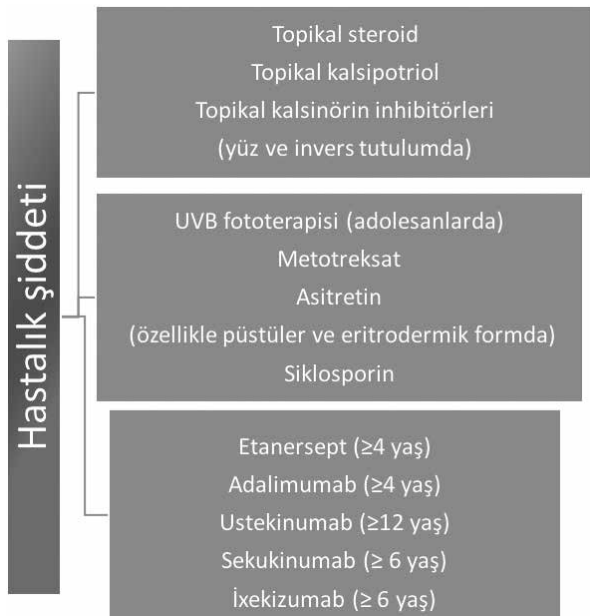
Pediyatrik Psoriasisde

Çocuk psoriasis olgularında tedavi yaklaşımlarına yönelik literatür verileri yetişkinlere nazaran daha azdır ve güvenlik verileri sıklıkla kısa dönem kullanımına aittir⁽³⁹⁸⁾. Pediyatrik olgularda topikal tedavi seçenekleri arasında özellikle yüz ve invers bölge tutulumunda takrolimus kullanımının etkinliğine dair bildirimler vardır^(399,400). Dar band ultraviyole B fototerapisi adolesan hastalarda güvenli bir seçenek olmakla beraber uzun dönemde karsinogenez riski göz ardı edilmemelidir ve açık tenli sarışın çocuklarda kullanımında dikkatli olunmalıdır⁽⁴⁰¹⁾. Ayrıca kabin ortamına bağlı olarak anksiyete de tedaviyi güçleştirebilir⁽⁴⁰²⁾. Guttat psoriasisde antibiyotik kullanımına dair veriler çelişkilidir⁽³⁹⁸⁾.

Pediyatrik olgularda özellikle püstüler ve eritrodermik psoriasis formlarında sistemik olarak kullanılabilen asitretin tedavisinin (0.2-0.5 mg/kg/gün) uzun dönemde iskelet sistemi üzerine toksik etki gösterebileceği unutulmamalıdır⁽⁴⁰³⁾. Pediyatrik olgularda 0,2-0,7 mg/kg/gün dozlarında metotreksat etkili bulunmuştur⁽¹²⁰⁾. Siklosporin tedavisinin (3-5 mg/kg/gün) bir yıla kadar pediyatrik olgularda etkili ve güvenli olduğu bildirilse de henüz kanıt derecesi yeterli değildir⁽⁴⁰⁴⁾. Sistemik konvansiyonel tedavilerin hiçbiri pediyatrik psoriasis olgularında onaylı olmasa da kısa süreli ve aralıklı tedavilerde kullanılmaktadır. Örneğin olguların %80'ninden fazlası iki yıl sonra metotreksat tedavisini yan etkileri nedeniyle bırakmaktadır.

Diğer tedavilere dirençli olgularda anti tümör nekroz faktörü ajanlar arasında en çok kanıt etanersepte aittir ve 4 yaş üzeri çocuklarda 0,8 mg/kg/hafta dozlarında kısa süreli etkili olduğu ve hatta romatoid artrit olgularında 8 yıla kadar güvenle kullanıldığı bildirilmiştir ^(405,170). 2015 yılında Avrupa İlaç Ajansı adalimumabı 4 yaş ve üzeri orta şiddetli pediatrik psoriasis hastalarının tedavisinde onaylamıştır ⁽⁴⁰⁶⁾ ve 0.8 mg/kg dozunda (maksimum 40 mg) 16. haftada oldukça etkili bulunmuştur. Ustekinumab tedavisi 12 yaş ve üzeri adolesanlarda 60 kg'a kadar 0.75 mg/kg, 100 kg'a kadar 45 mg, 100 kg üzeri 90 mg pozolojide önerilmektedir ⁽¹³³⁻³⁹⁷⁾. Çok yakın bir zamanda sekukinumab 6 yaş ve üzeri pediatrik psoriasis olgularında 50 kg. altında 75 mg ve 50 kg üzerinde 150 mg dozda Avrupa Birliği tarafından onaylanmıştır. Yine yakın bir zamanda ixekizumab 6 yaş ve üzeri pediatrik psoriasis olgularında FDA onayını almıştır (<25 kg için 40 mg başlangıç dozu ve 20 mg ile idame, 25-50 kg için 80 mg başlangıç dozu ve 40 mg ile idame ve >50 kg için 80 mg başlangıç dozu ve 160 mg ile idame).

Diğer biyolojik ajanlarla ilgili pediatrik kullanımına dair çalışmalar henüz tamamlanmamıştır ⁽⁴⁰⁷⁾. Biyolojik kullanım şeması yetişkinlerdekine benzemektedir ve yetişkinlerdeki gibi tarama testleri yapılması önerilir, ancak bu yaş grubunda özellikle aşılama protokollerine özellikle canlı aşı uygulamalarının zamanlamasına dikkat edilmelidir.



Obez Hastada

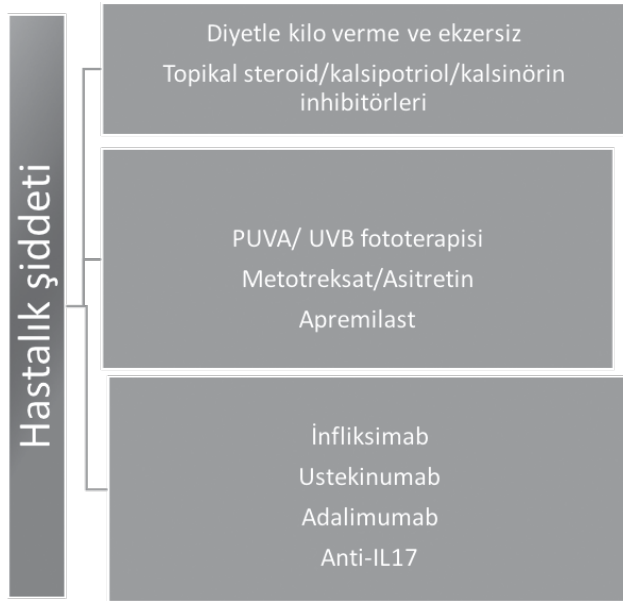
Psoriasis ile obezite arasında multifaktöriyel bir ilişki vardır ve vücut kitle indeksi 30'un üzerinde olan obez hastalarda tedaviye yanıt daha düşüktür ⁽⁴⁰⁸⁾. Dahası obez hastalarda ilaca bağlı yan etkiler daha sık görülmektedir. Obez hastalarda kiloya göre ayarlanabilen tedavilerde (metoksipsoralen, infliksimab gibi) etkinlik azalması beklenmemektedir. Obez hastalarda sadece düşük kalorili diyetin 4 hafta uygulanması ile psoriasis semptomlarında azalma gözlenmiştir ⁽⁴⁰⁹⁾. Dolayısıyla obez hastalarda tedaviye başlamadan önce sağlıklı beslenme ve egzersiz hatta diyet uygulamaları da önerilmelidir.

Psoriasis yönetminde lipid yüksekliği nedeniyle asitretin tedavisi, hepatotoksite riskinde artış nedeniyle metotreksat tedavisi ve nefrotoksite riskinde artış nedeniyle siklosporin tedavisi sınırlı kalmaktadır. Metotreksat tedavisi alan obez psoriasis hastalarında hepatosteatore riski ve özellikle diyabet eşlik ediyorsa karaciğer sirozu gelişme riski artmaktadır ^(410,411). Bundan dolayı metotreksat kullanan hem obez hem de diyabet eşlik eden hastalarının dikkatli izlenmesi ve kümülatif dozu beklemeden daha erken bir dönemde karaciğer biyopsisi ile takibi önerilir ⁽⁴⁰⁸⁾. Siklosporin tedavisi sırasında doz hesaplaması ideal kiloya göre yapılmaktadır ancak tedavi süresi ve doza bağlı olarak nefrotoksite riski artış gösterir ve hiperkolesterolemi ve hipertrigliseridemi gibi diğer yan etkilere de yol açabilmektedir ⁽⁴¹²⁾.

Anti tümör nekroz faktörü (TNF) tedavileri sırasında hastalar sebebi tam bilinmemekle birlikte 1,5-2,5 arasında kilo alabilmektedir fakat bu durum anti-TNF tedavinin kullanılmasına engel değildir ⁽⁴¹³⁾. Literatür verileri ve deneyimler sabit doz biyolojik kullanımının ideal veya kilo fazlası olanlarda morbid obezlerden daha iyi klinik yanıt sağladığını göstermektedir. Obez hastalarda kiloya göre dozu ayarlanan infliksimab tedavisi ile etkinlikte değişiklik olmadığı gösterilmiştir ⁽⁴¹⁴⁾, sabit doz uygulaması yapılan adalimumab ile de etkinlikte anlamlı bir azalma gözlenmemektedir ⁽²⁰²⁾. Ustekinumab tedavisinde kiloya göre iki farklı doz uygulandığından etkinlikte değişim belirgin değildir ⁽²³⁸⁾. Etanersept tedavisinde ise obez hastalarında etkinlikte bariz bir

azalma gözlenmiştir ^(415,416). Anti-IL17 kullanan hastalarda da etkinlikte anlamlı bir kayıp gözlenmemiştir ⁽¹³³⁾. IL-23 inhibitörlerine ait literatür verileri henüz yoktur.

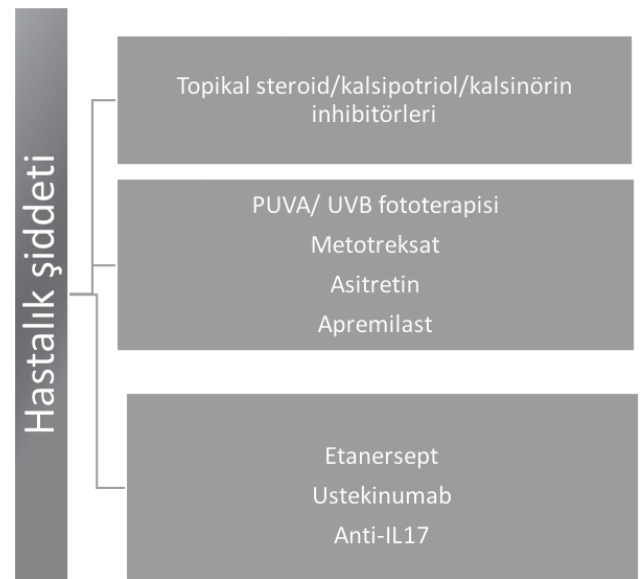
Ülkemizde endikasyonu olmamakla beraber apremilast biyolojiklerden farklı olarak çalışmalarında kullananların %12'sinde %5-10 kilo kaybına yol açmıştır ve obez hastalar için tercih sebebi olabilir.



Yaşlı Hastada

Yaşlı hastalarda psoriasis tedavisi potansiyel problem taşır. Yaşlı deride kaşıntı ve kuruluk hastalık köbnerizasyonu açısından risk taşır ⁽⁴¹⁸⁾. Bu grup hastayı tedavi edebilmek için yaşa bağlı değişikliklerin iyi bilinmesi gerekir. Örneğin; yaşlıların aynı anda birden çok hastalığı ve ilaç kullanımı vardır ve bu durum ilaçların yan etkilerinin ve ilaç etkileşimlerinin görülme olasılığını arttırır ⁽⁴¹⁷⁾. Yaşlılıkta birçok organın fonksiyonel kapasitesi azalır, vücudun su içeriği azalırken yağ içeriği artar ^(419,420). Yaşlılıkta en önemli farmakokinetik değişiklik böbreklerin atılım kapasitesinde azalmadır ⁽⁴²¹⁾. Bu açıdan bakıldığında yaşlı hastalar renal yetmezlikli olarak kabul edilebilir. Bundan dolayı yaşlılarda doz ayarlaması bireysel olarak yapılmalı, düşük dozdan başlanarak ve yan etkiler izlenerek doz artımı yapılmalıdır. Sistemik yan etkilerden kaçınmak için yaşlılarda daha sıklıkla topikal tedaviler tercih edilmekle beraber uygulama zorluğu ve kutanöz yan etkiler hasta uyumunu güçleştirebilir

⁽⁴²²⁾. Asitretin tedavisi hipertrigliseridemi ve deri kuruluşuna neden olsa da yaşlılarda uygun bir tedavi seçeneğidir. Renal fonksiyonlarda azalma nedeniyle metotreksat tedavisi uygulanırken dozu yetişkinlerden düşük tutulmalıdır ve mielosüpresyon riskinde artış olabileceği akılda tutulmalıdır. Ancak metotreksat tedavisinin kardiovasküler komorbiditeler üzerinde olumlu etkisi vardır ^(417,419). Yaşlılarda siklosporin tedavisi hipertansiyon, renal disfonksiyon ve ilaç etkileşimleri önemli problemlerdir. Renal fonksiyonlarda azalmadan dolayı tedaviye başlamadan önce bu grup hastada glomerüler filtrasyon oranının bakılması ve bozuk olması halinde tedaviye başlanmaması önerilir ^(422,423). Organ yetmezliği ve komorbiditeleri olan hastalarda apremilast biyolojik tedaviye geçmeden önce kullanılacak ajanlardan biridir. Biyolojik tedavi uygulanan yaşlı hastalar yetişkinlerle karşılaştırıldığında enfeksiyon ve malignite riskinde gibi advers olaylarda artışa rastlanmamıştır ⁽⁴²⁴⁾. Ancak bu grup hastada daha sık rastlanan komorbiditeler, immün yaşlanma ve kognitif işlevlerde bozukluk dışında enfeksiyon, operasyon gibi travmaların riski artış gösterdiğinden anti- TNF ajanlar arasında yarı ömrü kısa olan etanersept ilk tercih edilebilir. IL12/23 ve IL17 inhibitörleri de güvenlik profili nedeniyle etanerseptten sonra tercih edilebilecek ajanlardır ⁽⁴²⁵⁾.



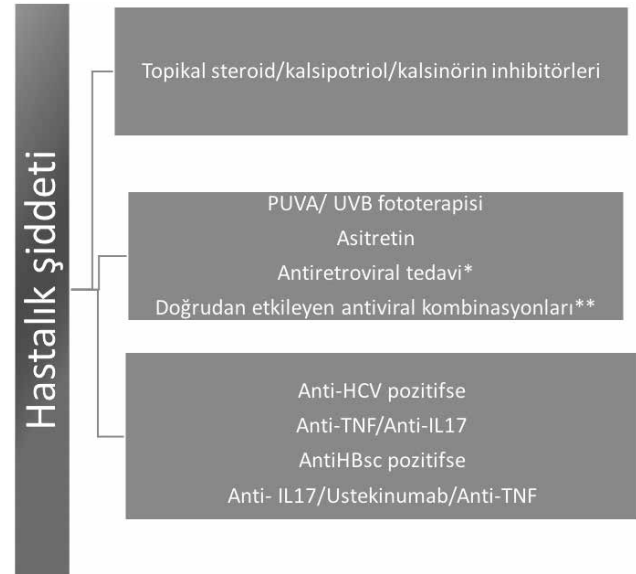
Viral enfeksiyonlarda

Kronik viral hastalıkların varlığında psoriasis tedavisi sınırlıdır. Psoriasis tedavisinde kullanılan

birçok ajanın immünbaskılayıcı özelliğinden dolayı enfeksiyonu alevlendirme ve İnsan bağışıklık yetmezliği virüsü (HIV) enfeksiyonunda oportunistik enfeksiyonlara yol açma riski taşımaktadır. Ayrıca HIV enfeksiyonu varlığında ortaya çıkan psoriasis tablosu geleneksel tedavilere dirençlidir (426). Bu durumda topikal tedaviler dışında en çok tercih edilebilecek tedavi dar band fototerapisidir. Psoralen ultraviyole A tedavisi hepatit C enfeksiyonunda bir yıla kadar minimal hepatotoksisite ile kullanılabilir (427). HIV hastalarında tek başına antiretroviral tedavi alan hastaların psoriasis tablolarında düzelme görüldüğünden CD4 düzeyi 350/mm³ altında olmayan HIV hastalarında bile kullanımı önerilmektedir (428-430). Asitretin immün baskılayıcı özelliği olmamasından dolayı sistemik tedavi gereksinimi olan hastalarda öncelikle tercih edilir ve uzun dönem tedavi ile kronik hepatit olgularında anlamlı bir hepatotoksisite gözlenmemiştir (431). Asitretin tedavisine dirençli seçili HIV olgularında antiretroviral tedavi ile beraber konvansiyonel veya biyolojik ajanlar denenebilir ancak mutlaka enfeksiyon hastalıkları uzmanı onayı ile yakın izlem altında kullanılmalıdır (426,432).

Kronik hepatit enfeksiyonu olan hastalarda hepatotoksisite nedeniyle metotreksat ve immünbaskılama nedeniyle mikofenolat mofetil kesin kontrendike, siklosporin tedavisi ise rölatif olarak kontrendikedir (433). Hepatit B taşıyıcılarında profilaktik lamivudin tedavisi virüs reaktivasyonu baskılayabilmektedir. Bundan dolayı immün baskılayıcı veya herhangi bir biyolojik başlamadan 2-4 hafta önce lamivudin tedavisi başlanmalı ve tedavi bitiminden 3-6 ay sonrasına kadar devam ettirilmelidir (434). Tek başına kor antijeni pozitifliğinde reaktivasyon riski düşüktür ve viral yük kontrol edildikten sonra gastroenteroloji uzmanına danışarak sonuca göre antiviral korumalı ya da korumasız biyolojik tedaviye geçilebilir (133,396).

Hepatit C enfeksiyonunda anti-IL17 inhibitörleri güvenli görünse de yeterli veri yoktur ve mümkünse biyolojik tedavi başlamadan önce hepatit C tedavisi uygulanmalı ardından biyolojik tedaviye geçilmelidir (133). Ustekinumab kullanımı ile hepatit B veya C aktivasyonu ile ilgili çelişkili sonuçlar mevcuttur (435).



*HIV pozitif hastalarda, **HCV pozitif hastalarda

Covid-19 Pandemisinde

Psoriasis hastalarının Covid-19 enfeksiyonuna karşı yatkınlığı olup olmadığını net olarak belirlemek için henüz erken olmakla birlikte kayıt sistemlerinden toplanan veriler ve kronik immun aracılı hastalıkların seyrine ait bildirimler tek başına özellikle biyolojik tedaviden ötürü enfeksiyon ilişkili mortalite ve morbidite riskinde artış olmadığını göstermektedir (436-138). Covid 19 enfeksiyonu için kötü prognostik faktörler olan örneğin diyabet, obezite, ileri yaş, erkek cinsiyet ve kardiyovasküler hastalıklar gibi durumların psoriasis hastalarına da eşlik edebilen durumlar olabilmesi nedeniyle sistemik tedavi adayı her hasta komorbiditeleri de göz önüne alınarak bireysel olarak değerlendirilmelidir. Her hasta sosyal mesafe, maske ve hijyen kuralları açısından eğitim alması önerilir. Tedaviye başlamadan önce eğer şüpheli bir anamnez ya da klinik bulgu yoksa her hastadan Covid 19 pcr veya antikor testlerinin rutin olarak bakılması önerilmektedir. Konvansiyoneller arasında immün baskılamaya yol açmaması nedeniyle asitretin ya da henüz ülkemizde endikasyonu olmayan apremilast daha güvenli seçeneklerdir (438,138). Biyolojikler arasında güvenlik verileri açısından bariz bir fark olmamakla birlikte IL-17 ve henüz ülkemizde bulunmayan IL-23 inhibitörlerini öncelikli tercih eden yazarlar bulunmaktadır (138).

Genel yaklaşım pandemi döneminde kontrolsüz aktif psoriazisin dramatik sonuçları olabileceğinden özellikle biyolojik alan hastalarda tedaviye ara verilmemesi ancak enfeksiyon riski yüksek olan konvansiyonel tedavi altındaki hastalarda, hastalığın mevcut durumuna ve seyrine göre konvansiyonel ilacın dozunun azaltılması ya da tedaviye ara verilmesidir.

Covid 19 enfeksiyonuna yakalan psoriasis hastasında sistemik tedavilere ara verilmesi ve psoriasis tedavisinin enfeksiyon iyileştikten 2-4 hafta sonra tekrar başlatılması uygundur ^(228,439).

1. Akyol M, Alper S, Atakan N, Başkan EB, Güner MA, Koç E, Onsun N, Özarmağan G, Şentürk N, Yaylı S. Türkiye Psoriasis Tedavi Kılavuzu. *Turkderm* 2016; 50: Özel Sayı.1-56.
2. Pathirana D, Ormerod AD, Saiag P, Smith C, Spuls PI, Nast A, et al. European S3-guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2009 Oct;23 Suppl 2:1-70. Erratum in: *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010;24(1):117-8.
3. Nast A, Rosumeck S, Sammain A, Erdmann R, Sporbeck B, Rzany B. S3-guidelines for the treatment of psoriasis vulgaris—methods report. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2011 Jun;9 Suppl 2:e64-84. doi:10.1111/j.1610-0379.2011.07682.x.
4. Mrowietz U, Steinz K, Gerdes S. Psoriasis: to treat or to manage? *Experimental Dermatology*. 2014;23:705-709.
5. Menter A, Strober BE, Kaplan DH, Kivelevitch D, Prater EF, Stoff B, et al. Joint AAD-NPF guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with biologics. *J Am Acad Dermatol*. 2019 Apr;80(4):1029-1072.
6. Hsu C-C, Brian AS. The Delphi technique: making sense of consensus. *Pract Assess Res Evaluation* 2007; 12: 1-8.
7. 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.
8. 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.
9. Nast A, Schmitt J: Physician Global Assessment (PGA) and Psoriasis Area and Severity Index (PASI): why do both? A systematic analysis of randomized controlled trials of biologic agents for moderate to severe plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2013;68:1040-1.
10. Radtke MA, Reich K, Spehr C, Augustin M: Treatment goals in psoriasis routine care. *Arch Dermatol Res* 2015;307:445-9.
11. Strober B, Ryan C, van de Kerkhof P, van der Walt J, Kimball AB, Barker J, Blauvelt A, Re-Categorization of Psoriasis Severity: Delphi Consensus from the International Psoriasis Council, *Journal of the American Academy of Dermatology* (2019), doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2019.08.026>.
12. 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.
13. 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.
14. Reich K, Mrowietz U: Treatment goals in psoriasis. *J Dtsch Dermatol Ges* 2007;5:566-74.
15. Daudén E, Puig L, Ferrándiz C, et al: Consensus document on the evaluation and treatment of moderate-to-severe psoriasis: Psoriasis Group of the Spanish Academy of Dermatology and Venereology. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016;30(Suppl 2):1-18.
16. Grine L, de la Brassinne M, Ghislain PD, et al. A Belgian consensus on the definition of a treat-to-target outcome set in psoriasis management. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34(4):676-684. doi:10.1111/jdv.16104
17. Armstrong AW, Siegel MP, Bagel J, et al. From the medical board of the national psoriasis foundation: treatment targets for plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2017; 76: 290–298.
18. 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.
19. Elmets CA, Korman NJ, Prater EF, et al. Joint AAD-NPF Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with topical therapy and alternative medicine modalities for psoriasis severity measures. *J Am Acad Dermatol* 2020 Jul 30;S0190-9622(20)32288-X.
20. Carrascosa JM1, Vanaoclocha F, Borrego L, et al. Update of the topical treatment of psoriasis *Actas Dermosifiliogr* 2009;100(3):190-200.
21. Chiricozzi A, Pimpinelli N, Ricceri F, et al. Treatment of psoriasis with topical agents: recommendations from a Tuscany consensus *Dermatol Ther* 2017;30(6):1-10.
22. Ibrahim S, Amer A, Nofal H, Abdellatif A. Practical compendium for psoriasis management. *Dermatol Ther* 2020;33(2):e13243.
23. American Academy of Dermatology Work Group, Menter A, Korman NJ, et al: 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.
24. Hendriks AG, Keijsers RR, de Jong EM, Seyger MM, van de Kerkhof PC. Combinations of classical time-honoured topicals in plaque psoriasis: a systematic review. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013;27(4):399-410.
25. Mason AR, Mason J, Cork M, Dooley G, Hancock H. Topical treatments for chronic plaque psoriasis. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;3:CD005028.
26. Pasch MC. Nail psoriasis: a review of treatment options. *Drugs* 2016;76(6):675-705.
27. Lebwohl M. Vitamin D and topical therapy. *Cutis* 2002;70(5 Suppl):5-8.
28. Tanghetti E, Lebwohl M, Gold LS. Tazarotene revisited: safety and efficacy in plaque psoriasis and its emerging role in treatment strategy. *J Drugs Dermatol* 2018;17(12):1280-7.
29. Darley CR, Cunliffe WJ, Green CM, Hutchinson PE, Klaber MR, Downes N. Safety and efficacy of calcipotriol ointment (Dovonex) in treating children with psoriasis vulgaris. *Br J Dermatol* 1996;135:390-3.
30. Rademaker M, Agnew K, Andrews M. Psoriasis in those planning a family, pregnant or breast-feeding. The Australasian Psoriasis Collaboration. *Australas J Dermatol* 2018;59(2): 86-100.
31. Singer S, Berneburg M. Phototherapy. *J Dtsch Dermatol Ges* 2018 Sep;16(9):1120-1129. doi: 10.1111/ddg.13646.
32. Hönigsman H, Tanew A, Morison WL. Photo(chemo)therapy for psoriasis. In: Krutmann J, Hönigsmann H, Elmets CA (eds), *Dermatological Phototherapy and Photodiagnostic Methods*, 2nd edition, Springer-Verlag, Berlin, 2009, p.79-101.
33. Morita A. Current developments in phototherapy for psoriasis. *J Dermatol* 2018 Mar; 45(3):287-292. doi: 10.1111/1346-8138.14213.
34. Boswell K, Cameron H, West J et al. Narrowband ultraviolet B treatment for psoriasis is highly economical and causes significant savings in cost for topical treatments. *Br J Dermatol* 2018; 179: 1148-1156.
35. Foerster J, Dawe R. Phototherapy achieves significant cost savings by the delay of drug-based treatment in psoriasis. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2020;36:90-96.
36. Coven TR, Burack LH, Gilleaudeau R, Keogh M, Ozawa M, Krueger JG. Narrowband UV-B produces superior clinical and histopathological resolution of moderate-to-severe psoriasis in patients compared with broadband UV-B. *Arch Dermatol*. 1997;133(12):1514-1522.
37. Walters IB, Burack LH, Coven TR, Gilleaudeau P, Krueger JG. Suberythemogenic narrow-band UVB is markedly more effective than conventional UVB in treatment of psoriasis vulgaris. *J Am Acad Dermatol*. 1999;40(6 Pt 1):893-900.
38. Storbeck K, Holzle E, Schurer N, Lehmann P, Plewig G. Narrow-band UVB (311 nm) versus conventional broadband UVB with and without dithranol in phototherapy for psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 1993;28(2 Pt 1):227-231.
39. Armstrong AW, Read CR. Pathophysiology, clinical presentation, and treatment of psoriasis a review. *JAMA* 2020; 323(19):1945-1960. doi:10.1001/jama.2020.4006
40. Fujita H, Terui T, Hayama K et al. Japanese guidelines for the management and treatment of generalized pustular psoriasis: The new pathogenesis and treatment of GPP. *J Dermatol* 2018; 45: 1235-1270.
41. Chen X, Yang M, Cheng Y, et al. Narrow-band ultraviolet B phototherapy versus broad-band ultraviolet B or psoralen-ultraviolet A photochemotherapy for psoriasis. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 10: CD009481
42. 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.
43. 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.
44. Racz E, Prens EP. Phototherapy and Photochemotherapy for Psoriasis. *Dermatol Clin* 2015; 33: 79-89.
 45. Mehta D, Lim HW. Ultraviolet B phototherapy for psoriasis: Review of practical guidelines. *Am J Clin Dermatol* (2016) 17:125-133.
 46. Ibbotson SH. A Perspective on the use of NB-UVB phototherapy vs. PUVA photochemotherapy. *Front Med (Lausanne)*. 2018 Jul 2;5:184. doi: 10.3389/fmed.2018.00184.
 47. 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.
 48. 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(8225): 853-7.
 49. Dawe RS, Cameron H, Yule S, Man I, Wainwright NJ, Ibbotson SH, et al. A randomized controlled trial of narrowband ultraviolet B vs. bath-psoralen plus ultraviolet A photochemotherapy for psoriasis. *Br J Dermatol*. (2003) 148:1194–204. doi: 10.1046/j.1365-2133.2003.05482.x
 50. Snellman E, Klimenko T, Rantanen T. Randomized half-side comparison of narrowband UVB and trimethylpsoralen bath plus UVA treatments for psoriasis. *Acta Dermato Venereol*. (2004) 84:132–7. doi: 10.1080/00015550310022916
 51. Salem SAM, Barakat, MAET, Morcos, CMZM. Bath psoralen+ultraviolet A photochemotherapy vs. narrow band-ultraviolet B in psoriasis: a comparison of clinical outcome and effect on circulating T-helper and Tsuppressor/ cytotoxic cells. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. (2010) 26:235–42. doi: 10.1111/j.1600-0781.2010.00525.x
 52. Markham T, Rogers S, Collins P. Narrowband UV-B (TL-01) phototherapy vs oral 8-methoxypsoralen psoralen-UV-A for the treatment of chronic plaque psoriasis. *Arch Dermatol*. (2003) 139:325–8. doi: 10.1001/archderm.139.3.325
 53. Ahlehof O, Skov L, Gislason G, et al. Cardiovascular outcomes and systemic antiinflammatory drugs in patients with severe psoriasis: 5-year follow-up of Danish nationwide cohort. *JEADV* 2015; 29: 1128-34.
 54. Wu JJ, Sundaram M, Clouter M et al. The risk of cardiovascular events in psoriasis patients treated with tumor necrosis factor inhibitors versus phototherapy: An observational cohort study *J Am Acad Dermatol* 2018; 79: 60-8.
 55. Rungopiroman W, Mason KJ, Lunt M et al. Risk of major cardiovascular events in patients with psoriasis receiving biologic therapies: A prospective cohort study. *JEADV* 2020; 34: 769-78.
 56. 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.
 57. Parlak N, Kundakçı N, Parlak A, Akay BN. Narrowband ultraviolet B phototherapy starting and incremental dose in patients with psoriasis: comparison of percentage dose and fixed dose protocols *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2015; 31: 90-7.
 58. 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.
 59. 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.
 60. 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.
 61. Boztepe G, Akinci H, Sahin S, Karaduman A, 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.
 62. 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.
 63. Elmets CA, Lim HW, Stoff B et al. Joint American Academy of Dermatology eNational Psoriasis Foundation guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with phototherapy. *J Am Acad Dermatol* 2019;81:775-804.
 64. Yanovsky RL, Huang KP, Buzney EA. Optimizing narrowband UVB phototherapy regimens for psoriasis. *Dermatol Clin* 2020; 38:1-10.
 65. Pathirana D, Ormerod AD, Saiag P, et al. European S3-guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009; 23 (Suppl 2): 52-5.
 66. 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.
 67. 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.
 68. Callis Duffin K, Yeung H, Takeshita J, Krueger GG, Robertson AD, Troxel AB, et al. Patient satisfaction with treatments for moderate-to-severe plaque psoriasis in clinical practice. *Br J Dermatol* 2014; 170: 672-80.
 69. 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.
 70. Ozdemir M, Engin B, Baysal I, Mevlitoğlu I. A randomised comparison of acitretin-narrow-band TL-01 phototherapy and acitretin-psoralen plus ultraviolet A for psoriasis. *Acta Derm Venereol* 2008; 88: 589-93.
 71. Cather JC, Vrowley JJ. Use of biologic agents in combination with other therapies for the treatment of psoriasis. *Am J Clin Dermatol* 2014; 15: 467-78.
 72. Meola T Jr, Soter NA, Lim HW. Are topical corticosteroids useful adjunctive therapy for the treatment of psoriasis with ultraviolet radiation? A review of the literature. *Arch Dermatol*. 1991;127(11):1708-13.
 73. Wolf P, Hofer A, Weger W, Posch-Fabian T, Gruber-Wackernagel A, Legat FJ. 311 nm ultraviolet B-accelerated response of psoriatic lesions in adalimumab-treated patients. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2011;27(4):186–9.
 74. Wolf P, Weger W, Legat FJ, Posch-Fabian T, Gruber-Wackernagel A, Inzinger M, et al. Treatment with 311-nm ultraviolet B enhanced response of psoriatic lesions in ustekinumab-treated patients: a randomized individual trial. *Br J Dermatol* 2012;166(1):147-53
 75. Geller S, Xu H, Lebwohl M, et al. Malignancy risk and recurrence with psoriasis and its treatments: A concise update. *Am J Clin Dermatol* (2018) 19:363-375.
 76. Raone B, Patrizi A, Gurioli C et al. Cutaneous carcinogenic risk evaluation in 375 patients treated with narrowband-UVB phototherapy. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2018;34:302-306.
 77. Lin T-L, Wu C-Y, Chang Y-T et al. Risk of skin cancer in psoriasis patients receiving long-term narrowband ultraviolet phototherapy: Results from a Taiwanese population-based cohort study. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2019; 1-8.
 78. Stern RS, Study PF-U. The risk of squamous cell and basal cell cancer associated with psoralen and ultraviolet A therapy: a 30-year prospective study. *J Am Acad Dermatol*. 2012;66(4): 553-562.
 79. Stern RS, PUVA Follow up Study. The risk of melanoma in association with long-term exposure to PUVA. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44: 755-61.
 80. Stern RS, Nichols KT, Vakeva LH. Malignant melanoma in patients treated for psoriasis with methoxsalen (psoralen) and ultraviolet A radiation (PUVA). The PUVA Follow-Up Study. *N Engl J Med* 1997; 336: 1041-5
 81. Murase JE, Heller MM, Butler DC. Safety of dermatologic medications in pregnancy and Lactation Part I. Pregnancy. *J Am Acad Dermatol* 2014; 70: 401. e1-14
 82. Holme SA, Anstey AV (2004) Phototherapy and PUVA photochemotherapy in children. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 20: 69-75.
 83. Fortina AB, Bardazzi F, Berti S et al. Treatment of severe psoriasis in children: recommendations of an Italian expert group. *Eur J Pediatr* (2017) 176: 1339-1354.
 84. Pavlovsky M, Baum S, Shpiro D, Pavlovsky L, Pavlotsky F. Narrow band UVB: is it effective and safe for paediatric psoriasis and atopic dermatitis? *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011; 25: 727-9.
 85. Pugashetti R, Koo J. Phototherapy in pediatric patients: choosing the appropriate treatment option. *Semin Cutan Med Surg*. 2010; 29: 115-20.
 86. Eichenfield LF, Paller ES, Tom WL et al. Pediatric psoriasis: Evolving perspectives. *Pediatric Dermatology*. 2018;35:170-181.
 87. Powell JB, Gach JE. Phototherapy in the elderly. *Clin Exp Dermatol* 201; 40: 605-10.
 88. Hung R, Ungureanu S, Edwards C, Gambles B, Anstey AV. Home phototherapy for psoriasis: a review and update. *Clin Exp Dermatol* 2015; 40: 827-2.
 89. Koek MB, Buskens E, van Weelden H, Steegmans PH, Bruijnzeel-Koomen CA, Sigurdsson V. Home versus outpatient ultraviolet B phototherapy for

- mild to severe psoriasis: pragmatic multicentre randomised controlled non-inferiority trial (PLUTO study). *BMJ*. 2009;338:b1542
90. Pahlajani N, Katz BJ, Lozano AM, Murphy F, Gottlieb A. Comparison of the efficacy and safety of the 308 nm excimer laser for the treatment of localized psoriasis in adults and in children: a pilot study. *Pediatr Dermatol* 2005; 22: 161-5.
 91. Al-Mutairi N, Al-Haddad A. Targeted phototherapy using 308 nm XeCl monochromatic excimer laser for psoriasis at difficult to treat sites. *Lasers Med Sci*. 2013;28(4):1119-1124.
 92. Fumimori T, Tsuruta D, Kawakami T, Ohata C, Furumura M, Hashimoto T. Effect of monochromatic excimer light on palmoplantar pustulosis: a clinical study performed in a private clinic by a dermatological specialist. *J Dermatol*. 2013; 40(12):1004-1007.
 93. Han L, Somani AK, Huang Q, et al. Evaluation of 308-nm monochromatic excimer light in the treatment of psoriasis vulgaris and palmoplantar psoriasis. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2008;24(5):231-236.
 94. Gu X, Shen M, Zhao S et al. Combination of targeted UVB phototherapy and calcipotriene versus targeted UVB alone in psoriasis: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Dermatol Treat* 2020; 28;1-5. doi: 10.1080/09546634.2020.1770177.
 95. Park KK, Swan J, Koo J. Effective treatment of etanercept and phototherapy-resistant psoriasis using the excimer laser. *Dermatol Online J* 2012; 18: 2.
 96. Nast A, Amelunxen L, Augustin M, et al. S3 Guideline for the treatment of psoriasis vulgaris, update - Short version part 1 - Systemic treatment. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2018;16(5):645-669.
 97. 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(3):451-485. doi:10.1016/j.jaad.2009.03.027
 98. Cronstein B. How does methotrexate suppress inflammation? *Clin. Exp. Rheumatol* 2010; 28(Suppl. 61): 521-3.
 99. Friedman B, Cronstein B. Methotrexate Mechanism in Treatment of Rheumatoid Arthritis *Joint Bone Spine* 2019; 86(3): 301-307. doi: 10.1016/j.jbspin.2018.07.004.
 100. Meehphansan J, Ruchusatsawat K, Sindhupak W, Thorner PS, Wongpiya-bovorn J: Effect of methotrexate on serum levels of IL-22 in patients with psoriasis. *Eur J Dermatol* 2011;21:501-4.
 101. Baran W, Batycka-Baran A, Zychowska M et al. Folate supplementation reduces the side effects of methotrexate therapy for psoriasis. *Expert Opin. Drug Saf*. 2014; 13: 1015-21.
 102. Bath RK, Brar NK, Forouhar FA, Wu GY. A review of methotrexate-associated hepatotoxicity. *J Dig Dis* 2014; 15: 517-524.
 103. Rademaker M, Gupta M, Andrews M, et al. The Australasian Psoriasis Collaboration View on Methotrexate for Psoriasis in the Australasian Setting *Australas J Dermatol*. 2017; 58(3): 166-170. doi: 10.1111/ajd.12521
 104. NICE. Psoriasis: assessment and management of psoriasis. NICE guidelines [CG153]. London: Royal College of Physicians (UK) CTI – National Institute for Health and Clinical Excellence: Guidance; 2012 [updated 2014]024]. Available from: <http://www.nice.org.uk/guidance/cg153/evidence/full-guideline-18835153>.
 105. Weinstein GD, Frost P: Methotrexate for psoriasis. A new therapeutic schedule. *Arch Dermatol* 1971;103: 33-8.
 106. Nyfors A, Brodthagen H: Methotrexate for psoriasis in weekly oral doses without any adjunctive therapy. *Dermatologica* 1970;140: 345-55.
 107. 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.
 108. Nast A , Sporbeck B , Rosumeck S et al: Which antipsoriatic drug has the fastest onset of action? Systematic review on the rapidity of the onset of action . *J Invest Dermatol* 2013 ; 133 :1963 – 70 .
 109. 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.
 110. Clark CM, Kirby B, Morris AD, et al: Combination treatment with methotrexate and ciclosporin for severe recalcitrant psoriasis. *Br J Dermatol* 1999; 141: 279-82.
 111. 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.
 112. 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.
 113. Lowenthal KE, Horn PJ, Kalb RE: Concurrent use of methotrexate and acitretin revisited. *J Dermatolog Treat* 2008; 19: 22-6.
 114. 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.
 115. 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.
 116. Cheng HS, Rademaker M: Monitoring methotrexate-induced liver fibrosis in patients with psoriasis: utility of transient elastography *Psoriasis: Targets and Therapy* 2018;8 21-29
 117. MacDonald A, Burden AD: Noninvasive monitoring for methotrexate hepatotoxicity. *Br J Dermatol* 2005; 152: 405-8.
 118. 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.
 119. Raaby L, Zachariae C, Østensen M, et al: Methotrexate Use and Monitoring in Patients With Psoriasis: A Consensus Report Based on a Danish Expert Meeting *Acta Derm Venereol* . 2017 Apr 6; 97(4): 426-432.
 120. 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.
 121. Pannu AK. Methotrexate Overdose in Clinical Practice *Curr Drug Metab*. 2019; 20(9):714-719. doi: 10.2174/1389200220666190806140844.
 122. Gelfand JM, Armstrong AW, Bell S, Anesi GL, Blauvelt A, Calabrese Cet al. National Psoriasis Foundation COVID-19 Task Force Guidance for Management of Psoriatic Disease During the Pandemic: Version 1. *J Am Acad Dermatol*. 2020 Dec;83(6):1704-1716. doi: 10.1016/j.jaad.2020.09.001
 123. Zito PM, Mazzoni T. Acitretin. Documents. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan.2020 Feb 11. PMID: 30137855 Free Books &
 124. Ortiz N O G, Nijhawan RI, Weinberg J M. Acitretin. *Dermatologic Therapy* 2013;;26(5) 390-399.
 125. Omerold AD, Campalani E, Goodfield MJD. British Association of Dermatologists Guidelines On The Efficacy And Use Of Acitretin. *British Journal of Dermatology* 2010;162:952-963.
 126. Guenter LC, Kunynetz R, Lynde CW, Sibbald G, Toole J, Vender R, Zip C. Acitretin use in Dermatology. *Journal of Cutaneous Medicine and Surgery* 2017; 21(3S): 2S-12S.
 127. Özarmağan G. Sistemik Retinoidler. *Türkiye Psoriasis Tedavi Kılavuzu-2016*. *Arch Turk Dermatol Venereology* 2016; 50(Suppl 1):22-25.
 128. Chiricozzi A, Panduri S, Dini V, Tonini A, Gualtieri B, Romanelli M. Optimizing acitretin use in patients with plaque psoriasis . *Dermatologic Therapy*. 2017;30:e12453. <https://doi.org/10.1111/dth.12453>
 129. Kelly JB, Foley P, Strober BE. Current and Future Oral Systemic Therapies for Psoriasis . *Dermatol Clin* 2015; 33:91-109 .
 130. Pathirana D, Ormerod AD, Saisag P. et al. European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. *J EADV* 2009; 23(Suppl.2):5-70.
 131. Nast A, Amelunxen L, Augustin M. et al: S3 Guideline for the treatment of psoriasis vulgaris, Update. *JDDG* 2012; (Supl. 2):S1-S95.
 132. Kaushik, S.B., Leibold, M.G.: Psoriasis: Review of Safety and efficacy of approved systemic psoriasis therapies. *Int J Dermatol*.2019;58:649-658.
 133. Kaushik SB, Leibold MG. Psoriasis: Which therapy for which patient. Focus on special populations and chronic infections . *J Am Acad Dermatol* January 2019 ; 80 (1): 43-53.
 134. Kaushik SB, Leibold MG. . Psoriasis: Which therapy for which patient Comorbidities and preferred systemic agents. *J Am Acad Dermatol* January 2019 ; 80 (1); 27-40.
 135. Nast A, Amelunxen L, Augustin M. Et al. S3 Guideline for the treatment of psoriasis vulgaris, update-Short version part 2-Special patient populations and treatment situations. *Journal of German Society of Dermatology*. 2018;806-813.
 136. Wine-Lee L, Keller S, Wilck MB et al. From the Medical Board of the National Psoriasis Foundation: Vaccination in adult patients on systemic therapy for psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2013;69(6):1003-1013.

137. Abdelmalek M, Spencer J. Retinoids and Wound Healing. *Dermatologic Surgery*. 2006; 31:1219-1230.
138. Ricardo JW, Lipner SR. Considerations for safety in the use of systemic medications for psoriasis and atopic dermatitis during the COVID-19 pandemic. *Dermatol Ther*. 2020 May 27:e13687. doi: 10.1111/dth.13687.
139. Wang C, Marius M, Baker C, Foley P. COVID-19 and the use of immunomodulatory and biologic agents for severe cutaneous disease: An Australian/New Zealand consensus statement. *Australasian Journal of Dermatology* (2020) 61, 210–216
140. Oral cyclosporin in psoriasis: a systematic review on treatment modalities, risk of kidney toxicity and evidence for use in non-plaque psoriasis. A Maza. H Montaudie, E Sbidian, et al. *J EADV* 2011, 25 (Suppl. 2), 19–27
141. Nast A, Gisondi P, Ormerod AD, et al. European S3 Guideline on the systemic treatment of psoriasis vulgaris - update 2015 - short version in cooperation with EADV and IPC. *J EADV* 2015; 29:27-29
142. Nast A, Amelunxen L, Augustin M, et al. S3 Guideline for the treatment of psoriasis vulgaris; update - short version - Part 1 Systemic treatment. *J Dtsch Dermatol Ges* 2018; May 16(5):645-
143. Gisondi P, Cazzaniga S, Chimenti S et al. Metabolic abnormalities associated with initiation of systemic treatment for psoriasis: evidence from the Italian Psocare Registry. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013 ; 27: 30-41.4
144. Paziana K, Del Monaco M, Cardonick E, et al. Cyclosporin used during pregnancy. *Drug Saf* 2013; 36:279-284
145. Neoral Pregnancy Registry for psoriasis and Rheumatoid Arthritis. Gift of Life Institute Philadelphia PA, 2013
146. Sticherling M, Augustin M, Boehncke W-H et al. Therapy of psoriasis in childhood and adolescence – a German expert consensus. *J Dtsch Dermatol Ges* 2011; 9:815–23.
147. V. DiLernia, L. Stingeni, V. Boccaletti, P.G. et al. Effectiveness and safety of cyclosporine in pediatric plaque psoriasis: a multicentric retrospective analysis. DOI: 10.3109/09546634.2015.1120852
148. Pereira, T., Vieira, A., Fernandes, J. Cyclosporin A treatment in severe childhood psoriasis. *J Eur Acad Dermatol* 2006; 20: 651-6.
149. Cyclosporine A as a first-line therapy in Covid-19 pneumonia. *Rheumatologia Clinica* doi:10.1015/j.rheuma.2020.03.001
150. Cernia V, Goldust M, Feliciani M Covid-19 infection in psoriasis patient treated with cyclosporin. *Dermatologic Therapy*. DOI: 10.1111/dth.13739
151. Erol Koç. Türkiye Psoriasis Tedavi Kılavuzu-2016. *Turkderm, Arch Turk Dermatol Venerology* 2016; 50(Suppl 1):29-32.
152. Smith et al. British Association of Dermatologists guidelines for biologic therapy for psoriasis 2020 – a rapid update. doi: 10.1111/BJD.19039
153. Menter et al. Joint AAD-NPF guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with biologics. *J Am Acad Dermatol* 2019, 80 (4), 1035-1038.
154. Smith CH, Jabbar-Lopez ZK, Yiu ZZ et al. British Association of Dermatologists guidelines for biologic therapy for psoriasis 2017. *Br J Dermatol* 2017; 177:628–36.
155. Sanz-Bueno J, Vanaclocha F, Garcia-Doval I, et al. Risk of reactivation of hepatitis B virus infection in psoriasis patients treated with biologics: a retrospective analysis of 20 cases from the BIOBADADERM database. *Actas Dermosifiliogr*. 2015; 106(6):477-482.
156. Kamata M, Tada Y. Safety of biologics in psoriasis. *J Dermatol*. 2018; 45(3):279-286.
157. Ndzi EN, Nkenfou CN, Gwom LC, Fainguem N, Fokam J, Pefura Y. The pros and cons of the QuantiFERON test for the diagnosis of tuberculosis, prediction of disease progression, and treatment monitoring. *Int J Mycobacteriol*. 2016; 5(2):177- 184.
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 Apr; 96(1):146–51.
159. Chong BF, Wong HK. Immunobiologics in the treatment of psoriasis. *Clin Immunol*. 2007 May; 123(2):129–38.
160. Nestorov I, Zitnik R, DeVries T, Nakanishi AM, Wang A, Banfield C. Pharmacokinetics of subcutaneously administered etanercept in subjects with psoriasis. *Br J Clin Pharmacol*. 2006 Oct; 62(4):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 Apr; 56(4):598–603.
162. Woolcott N, Hawkins N, Mason A, et al. Etanercept and efalizumab for the treatment of psoriasis: a systematic review. *Health Technol Assess*. 2006 Nov; 10(46):1–233, i-iv.
163. Lucka TC, Pathirana D, Sammain A, et al. Efficacy of systemic therapies for moderate-to-severe psoriasis: a systematic review and meta-analysis of long-term treatment. *J EADV* 2012, 26, 1331–1344
164. Puig L, Carrascosa JM, Carretero G, et al. Spanish Evidence-Based Guidelines on the Treatment of Psoriasis With Biologic Agents, 2013. Part 1: On Efficacy and Choice of Treatment *Actas Dermosifiliogr*. 2013; 104(8): 694–709
165. Puig L, Lopez A, Vilarrasa E, Garcia I. Efficacy of biologics in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials with different time points. *J EADV* 2014, 28, 1633–1653
166. Carrascosa JM, van Doorn MBA, Lahfa M, Nestle FO, Jullien D, Prinz JC. Clinical relevance of immunogenicity of biologics in psoriasis: Implications for treatment strategies. *J EADV* 2014, 28, 1424–1430
167. Smith CH, Anstey AV, Barker JN, et al. British Association of Dermatologists' guidelines for biologic interventions for psoriasis 2009. *Br J Dermatol*. 2009 Nov; 161(5):987-1019.
168. van Lümig PPM, Driessen RJB, Berends MAM et al. Safety of treatment with biologics for psoriasis in daily practice: 5-year data. *J EADV* 2012, 26, 283–291
169. Jourabchi N, Adelzadeh L, Wu JJ. The risk of deep fungal infections during biologic therapy for psoriasis. *J EADV* 2014, 28, 1277–1285
170. 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.
171. Driessen RJ, van de Kerkhof PC, de Jong EM. Etanercept combined with methotrexate for high-need psoriasis. *Br J Dermatol*. 2008 Aug; 159(2):460–3.
172. Gisondi 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 Jun; 158(6):1345-9.
173. 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 Jun; 164(6):1383-6.
174. Mrowietz U, de Jong EMGJ, Kragballe K, Langley R, Nast A, Puig L, Reich K, Schmitt J, Warren RB. A consensus report on appropriate treatment optimization and transitioning in the management of moderate-to-severe plaque psoriasis. *J EADV* 2014, 28, 438–453
175. Gürer MA. İnfliksımab. Türkiye Psoriasis Tedavi Kılavuzu-2016. *Turkderm – Arch Turk Dermatol Venerology* 2016; 50(Suppl 1):37-9.
176. Arsiwala S. İnfliksımab: efficacy in psoriasis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2013; 79 Suppl 7:S25-S34.
177. Mitoma H, Horiuchi T, Tsukamoto H, Ueda N. Molecular mechanisms of action of anti-TNF-α agents - Comparison among therapeutic TNF-α antagonists. *Cytokine*. 2018; 101:56-63.
178. 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(1):31.e1-31.e315.
179. Reich K, Wozel G, Zheng H, van Hoogstraten HJ, Flint L, Barker J. Efficacy and safety of infliximab as continuous or intermittent therapy in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: results of a randomized, long-term extension trial (RESTORE2). *Br J Dermatol*. 2013; 168(6):1325-1334.
180. 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(4):534-542.
181. Reich K, Nestle FO, Papp K, et al. Infliximab induction and maintenance therapy for moderate-to-severe psoriasis: a phase III, multicentre, double-blind trial. *Lancet*. 2005; 366(9494):1367-1374.
182. Yang HZ, Wang K, Jin HZ, et al. Infliximab monotherapy for Chinese patients with moderate to severe plaque psoriasis: a randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial. *Chin Med J (Engl)*. 2012; 125(11):1845-1851.
183. 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(5):1109-1117.
184. 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(5):954-960.

185. 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(6):1161-1168.
186. Bissonnette R, Poulin Y, Guenther L, Lynde CW, Bolduc C, Nigen S. Treatment of palmoplantar psoriasis with infliximab: a randomized, double-blind placebo-controlled study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011;25(12):1402-1408.
187. Rich P, Griffiths CE, Reich K, et al. Baseline nail disease in patients with moderate to severe psoriasis and response to treatment with infliximab during 1 year. *J Am Acad Dermatol*. 2008;58(2):224-231.
188. Antoni CE, Kavanaugh A, Kirkham B, et al. Sustained benefits of infliximab therapy for dermatologic and articular manifestations of psoriatic arthritis: results from the infliximab multinational psoriatic arthritis controlled trial (IMPACT) [published correction appears in *Arthritis Rheum*. 2005 Sep;52(9):2951]. *Arthritis Rheum*. 2005;52(4):1227-1236.
189. Falto-Aizpurua LA, Martin-Garcia RF, Carrasquillo OY, Nevares-Pomales OW, Sánchez-Flores X, Lorenzo-Rios D. Biological therapy for pustular psoriasis: a systematic review. *Int J Dermatol*. 2020;59(3):284-296.
190. Fotiadou C, Lazaridou E, Sotiriou E, Kyrgidis A, Apalla Z, Ioannides D. Scalp psoriasis and biologic agents: a retrospective, comparative study from a tertiary psoriasis referral centre. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016;30(12):2091-2096.
191. Stinco G, Errichetti E. Erythrodermic psoriasis: current and future role of biologicals. *BioDrugs*. 2015;29(2):91-101.
192. Koç E. Psoriasisle kombinasyon tedavileri. *Turkderm - Arch Turk Dermatol Venerology* 2016;50(Suppl 1):48-51.
193. Koç E. Psoriasisle biyolojik ajan kullanımı. *Turkderm - Arch Turk Dermatol Venerology* 2016;50(Suppl 1):29-32.
194. Subedi S, Gong Y, Chen Y, Shi Y. Infliximab and biosimilar infliximab in psoriasis: efficacy, loss of efficacy, and adverse events. *Drug Des Devel Ther*. 2019;13:2491-2502.
195. Kalb RE, Fiorentino DF, Leibold MG, et al. Risk of Serious Infection With Biologic and Systemic Treatment of Psoriasis: Results From the Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR). *JAMA Dermatol*. 2015;151(9):961-969.
196. Ricardo JW, Lipner SR. Considerations for safety in the use of systemic medications for psoriasis and atopic dermatitis during the Covid-19. *Dermatol Ther* 2020;33:e13687.
197. EMA/CHMP/148113/2016 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) 25 February 2016.
198. Vena GA, Cassano N. Drug focus: adalimumab in the treatment of moderate to severe psoriasis. *Biologics* 2007 Jun; 1(2): 93-103.
199. Anolik JH, Owen T, Barnard J. Anti-tumor necrosis factor therapy in rheumatoid arthritis alters B lymphocyte dynamics. *Arthritis Rheum* 2005;52:677.
200. Tracey D, Klareskog L, Sasso EH, et al. Tumor necrosis factor antagonist mechanisms of action: a comprehensive review. *Pharmacol Ther* 2008;117:244-79.
201. Lafuente-Urrez RF, Perez-Pelegay J. Impact of obesity on the effectiveness of adalimumab for the treatment of psoriasis: A retrospective study of 30 patients in daily practice. *Eur J Dermatol* 2014;24:217-23.
202. Menter A, Tying 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.
203. 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;66:241-251.
204. 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.
205. 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.
206. 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.
207. Papp K, Menter A, Poulin Y, et al. 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* 2013 May;27(5):634-642.
208. Mease PJ, Ory P, Sharp JT, et al: Adalimumab for long-term treatment of psoriatic arthritis: 2-year data from the Adalimumab Effectiveness in Psoriatic Arthritis Trial (ADEPT). *Ann Rheum Dis* 2009;68:702-9.
209. C Leonardi, Langley RG, Papp K, et al. Adalimumab for treatment of moderate to severe chronic plaque psoriasis of the hands and feet: efficacy and safety results from REACH, a randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *Arch Dermatol*. 2011;147(4):429-436.
210. Poulin Y, Crowley JJ, Langley RG, et al. Efficacy of adalimumab across subgroups of patients with moderate-to-severe chronic plaque psoriasis of the hands and/or feet: post hoc analysis of REACH. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014;28(7):882-890.
211. Elewski BE, Okun MM, Papp K, et al. Adalimumab for nail psoriasis: Efficacy and safety from the first 26 weeks of a phase 3, randomized, placebo-controlled trial. *J Am Acad Dermatol*. 2018 Jan;78(1):90-99.
212. Mazzilli S, Zangrilli A, Bavetta M, et al. Is weekly dose of adalimumab a simple approach for resistant psoriasis? *J Dermatolog Treat*. 2018 May;29(3):233-234.
213. Humira (Adalimumab) Sağlık Bakanlığı onaylı kısa ürün bilgisi 12.5.2017.
214. 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.
215. Leonardi C, Papp K, Strober B, et al. Comprehensive long-term safety of adalimumab from 18 clinical trials in adult patients with moderate to severe plaque psoriasis. *Br J Dermatol*. 2019 Jan;180(1):76-85.
216. Domm S, Cinatl J, Mrowietz U: The impact of treatment with tumor necrosis factor- α antagonists on the course of chronic viral infections: a review of the literature. *Br J Dermatol* 2008;159:1217-28.
217. Snast I, Atzmony L, Braun M, et al. Risk for hepatitis B and C virus reactivation in patients with psoriasis on biologic therapies: a retrospective cohort study and systematic review of the literature. *J Am Acad Dermatol*. 2017;77(1):88-97.
218. Antonella F, Clara De S, Paolo G, et al. Management of patients with psoriasis treated with biological drugs needing a surgical treatment. *Drug Dev Res* 2014 Nov;75 Suppl 1:S24-6.
219. Papp K, Thaci D, Marcoux D, et al. Efficacy and safety of adalimumab every other week versus methotrexate once weekly in children and adolescents with severe chronic plaque psoriasis: a randomized, double-blind, phase 3 trial. *Lancet* 2017;390(10089):40-49.
220. Akiyama S, Hamdeh S, Micic D, et al. Prevalence and clinical outcomes of COVID-19 in patients with autoimmune diseases: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 2020;0:1-8.
221. 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.
222. Delgado Frías E, Díaz González JF. [Certolizumab Pegol]. *Reumatol Clin* 2011;6S3:7-11.
223. Gottlieb AB, Blauvelt A, Thaci D, et al. Certolizumab Pegol for the Treatment of Chronic Plaque Psoriasis: Results Through 48 Weeks From 2 Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Studies (CIMPASI-1 and CIMPASI-2). *J Am Acad Dermatol* 2018;79(2):302-314.
224. Leibold M, Blauvelt A, Paul C, et al. Certolizumab Pegol for the Treatment of Chronic Plaque Psoriasis: Results Through 48 Weeks of a Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Etanercept- And Placebo-Controlled Study (CIMPACT). *J Am Acad Dermatol* 2018;79(2):266-276.
225. Blauvelt A, Paul C, Van de Kerkhof P, et al. Long-term safety of certolizumab pegol in plaque psoriasis: pooled analysis over 3 years from three phase 3, randomized, placebo-controlled studies. *Br J Dermatol* 2020 Jun 12. Doi:10.1111/bjd.19314.
226. Mariette X, Förger F, Abraham B, et al. Lack of placental transfer of certolizumab pegol during pregnancy: results from CRIB, a prospective, post-marketing, pharmacokinetic study. *Ann Rheum Dis* 2018;77(2):228-233.
227. Clowse MEB, Förger F, Hwang C, et al. Minimal to no transfer of certolizumab pegol into breast milk: results from CRADLE, a prospective, postmarketing, multicenter, pharmacokinetic study. *Ann Rheum Dis* 2017;76(11):1890-1896.
228. Price KN, Frew JW, Hsiao JL, Shi VY. COVID-19 and immunomodulator/immunosuppressant use in dermatology. *J Am Acad Dermatol*. 2020 May;82(5):e173-e175. doi:10.1016/j.jaad.2020.03.046.
229. Nast A, Smith C, Spuls PI, et al. Euroguiderm Guideline for the systemic treatment of Psoriasis Vulgaris. 2020 July. <https://www.edf.one/dam/>

- jcrc80dd166-c66f-4548-a7ed-754f5e2687d0/Living_Euroguiderm_guideline_pсориаzis_vulgaris.pdf
230. Kimball AB, Papp KA, Wasfi Y, et al: Long term efficacy of ustekinumab in patients with moderate-to-severe psoriasis treated for up to 5 years in the PHOENIX 1 study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013;27:1535-45.
 231. 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):1-95
 232. Croxtall JD: Ustekinumab: a review of its use in the management of moderate to severe plaque psoriasis. *Drugs*. 2011;71:1731-53.
 233. 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.
 234. 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.
 235. Langley R., et al. Poster presented at the EADV, Prague, Czech Republic 27-31 Sep 2012. P976.
 236. Nast A, Gisondi P, Ormerod AD, et al: European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris - Update 2015 - Short version-E-DF in cooperation with EADV and IPC. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015c;29:2277-94.
 237. 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
 238. 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.
 239. 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.
 240. Kimball AB, Gordon KB, Fakharzadeh 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.
 241. Clemmensen A, Spon M, Skov L, Zachariae C, Gniadecki R: Responses to ustekinumab in the anti-TNF agent-naïve vs. anti-TNF agent-exposed patients with psoriasis vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011;25:1037-40.
 242. Takahashi N, Noda S, Taniguchi T, Adachi M. Efficacy comparison of ustekinumab between anti-tumor necrosis factor- drug-naïve and anti-tumor necrosis factor- drug-resistant Japanese psoriasis cases. *Int J Dermatol* 2015;54:1194-8.
 243. Landells I, Marano C, Hsu MC, et al: Ustekinumab in adolescent patients age 12 to 17 years with moderate-to-severe plaque psoriasis: results of the randomized phase 3 CADMUS study. *J Am Acad Dermatol* 2015;73:594-603.
 244. Warren RB, Smith CH, Yiu ZZ, et al: Differential Drug Survival of Biologic Therapies for the Treatment of Psoriasis: A Prospective Observational Cohort Study from the British Association of Dermatologists Biologic Interventions Register (BADBIR). *J Invest Dermatol* 2015;135:2632-40.
 245. Gniadecki R, Bang B, Bryld LE, Iversen L, Lasthein S, Skov L: Comparison of long-term drug survival and safety of biologic agents in patients with psoriasis vulgaris. *Br J Dermatol* 2015;172:244-52.
 246. No authors listed: Abstracts of the Third International Congress on Psoriasis. July 1-4, 2010. Paris, France. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010;24 (Suppl 4):1-83.
 247. Hugh J, Van Voorhees AS, Nijhawan RI, et al: From the Medical Board of the National Psoriasis Foundation: The risk of cardiovascular disease in individuals with psoriasis and the potential impact of current therapies. *J Am Acad Dermatol* 2014;70:168-77.
 248. Papp K, Gottlieb AB, Naldi L, et al: Safety surveillance for ustekinumab and other psoriasis treatments from the psoriasis longitudinal assessment and registry (PSOLAR). *J Drugs Dermatol* 2015;14:706-14.
 249. Meng Y, Dongmei L, Yanbin P, et al: Systematic review and meta-analysis of ustekinumab for moderate to severe psoriasis. *Clin Exp Dermatol* 2014;39:696-707.
 250. Molina-Leyva A, Husein-Elahmed H, Naranjo-Sintes R, Ruiz-Carrascosa JC: Safety and effectiveness of ustekinumab for treatment of moderate to severe psoriasis: a prospective study in a clinical setting. *J Drugs Dermatol* 2014;13:971-4.
 251. Egeberg A, Ottosen MB, Gniadecki R, Broesby-Olsen S, Dam TN, Bryld LE. Safety, efficacy and drug survival of biologics and biosimilars for moderate-to-severe plaque psoriasis. *Br J Dermatol*. 2018 ;178(2):509-519
 252. Menter A., Papp K.A., Gooderham M., Pariser D.M., Augustin M., Kerdel F.A., Fakharzadeh S., Goyal K., Calabro S., Langholff W., et al. Drug survival of biologic therapy in a large, disease-based registry of patients with psoriasis: Results from the Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR) *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol*. 2016;30:1148–1158.
 253. Lynde CW, Poulin Y, Vender R, et al. Interleukin 17A: Toward a new understanding of psoriasis pathogenesis. *JAAD* 2014;71(1):141-150.
 254. Cosentyx [prescribing information]. East Hanover, NJ: Novartis Pharmaceutical Corp; June 2020
 255. Verxant (Sekukinumab) Sağlık Bakanlığı onaylı kısa ürün bilgisi 28.5.2019.
 256. Langley RG, Elewski BE, Lebwohl M, et al: Secukinumab in plaque psoriasis - results of two phase 3 trials. *N Engl J Med* 2014;371:326-38.
 257. Thaçi D, Blauvelt A, Reich K, et al: Secukinumab is superior to ustekinumab in clearing skin of subjects with moderate to severe plaque psoriasis: CLEAR, a randomized controlled trial. *J Am Acad Dermatol* 2015;73:400-9.
 258. Reich K, Sullivan J, Arenberger P, et al. Effect of secukinumab on the clinical activity and disease burden of nail psoriasis: 32-week results from the randomized placebo-controlled TRANSFIGURE trial. *Br J Dermatol*. 2019 Nov;181(5):954-966.
 259. Gottlieb A, Sullivan J, van Doorn M, et al. Secukinumab shows significant efficacy in palmoplantar psoriasis: results from GESTURE, a randomized controlled trial. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76(1):70-80.
 260. Kircik L, Fowler J, Weiss J, et al. Efficacy of secukinumab for moderate-to-severe head and neck psoriasis over 52 weeks: pooled analysis of four phase 3 studies. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2016;6(4):627-638.
 261. Gottlieb AB, Langley RG, Philipp S, et al. Secukinumab improves physical function in subjects with plaque psoriasis and psoriatic arthritis: results from two randomized, phase 3 trials. *J Drugs Dermatol*. 2015;14(8):821-833.
 262. Weng HJ, Wang TS, et al. Clinical experience of secukinumab in the treatment of erythrodermic psoriasis: a case series. *Br J Dermatol*. 2018;178(6):1439-1440.
 263. Mugheddu C, Atzori L, Lappi A, et al. Successful secukinumab treatment of generalized pustular psoriasis and erythrodermic psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31(9):e420-e421.
 264. Reich K, Blauvelt A, Armstrong A, et al. Secukinumab, a fully human anti-interleukin-17A monoclonal antibody, exhibits minimal immunogenicity in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis. *Br J Dermatol*. 2017 Mar;176(3):752-758.
 265. Ohtsuki M, Morita A, Abe M, et al. Secukinumab efficacy and safety in Japanese patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: subanalysis from ERASURE, a randomized, placebo-controlled, phase 3 study. *J Dermatol*. 2014;41(12): 1039-1046.
 266. Kammüller M, Tsai TF, Griffiths CEM, et al. Inhibition of IL-17A by secukinumab shows no evidence of increased Mycobacterium tuberculosis infections. *Clin Transl Immunology*. 2017 Aug; 6(8): e152.
 267. Elewski BE, Baddley JW, Deodhar AA, et al. Association of secukinumab treatment with tuberculosis reactivation in patients with psoriasis, psoriatic arthritis or ankylosing spondylitis. *JAMA Dermatol*. doi:10.1001/jamadermatol.2020.3257
 268. C.H. Smith, ZK. Jabbar-Lopez, ZZ. Yiu, et al. British Association of Dermatologists guidelines for biologic therapy for psoriasis 2017. *British Journal of Dermatology* 2017;177: pp628–636.
 269. Syed YY. İkskizumab: A Review in Moderate to Severe Plaque Psoriasis. *Am J Clin Dermatol*. 2017;18:147-58.
 270. Markham A. İkskizumab: First global approval. *Drugs* 2016;76:901-5.
 271. Gordon KB, Blauvelt A, Papp KA, et al. Phase 3 Trials of İkskizumab in Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis. *N Engl J Med*. 2016;375(4):345-56.
 272. Leonardi C, Reich K, Foley P, et al. Efficacy and Safety of İkskizumab Through 5 Years in Moderate-to-Severe Psoriasis: Long-Term Results from the UNCOVER-1 and UNCOVER-2 Phase-3 Randomized Controlled Trials. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2020;10(3):431-47.
 273. Griffiths CE, Reich K, Lebwohl M, et al. Comparison of İkskizumab with etanercept or placebo in moderate-to-severe psoriasis (UNCOVER-2 and UNCOVER-3): results from two phase 3 randomised trials. *Lancet*. 2015;386(9993):541-51.
 274. Lebwohl MG, Gordon KB, Gallo G, Zhang L, Paul C. İkskizumab sustains high level of efficacy and favourable safety profile over 4 years in patients with moderate psoriasis: results from UNCOVER-3 study. *J Eur Acad Der-*

- matol Venereol. 2020;34(2):301-9.
275. Fleming P. İksekizumab and psoriasis: an important entry into the therapeutic landscape. *Br J Dermatol.* 2018;178(3):585-586.
 276. Guenther L, Potts Bleakman A, Weisman J, et al. İksekizumab Results in Persistent Clinical Improvement in Moderate-to-Severe Genital Psoriasis During a 52 Week, Randomized, Placebo-Controlled, Phase 3 Clinical Trial. *Acta Derm Venereol.* 2020;100(1):adv00006.
 277. Blauvelt A, Papp K, Gottlieb A, et al. A head-to-head comparison of İksekizumab vs. guselkumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: 12-week efficacy, safety and speed of response from a randomized, double-blinded trial. *Br J Dermatol.* 2020;182(6):1348-58.
 278. Reich K, Pinter A, Lacour JP, et al. Comparison of İksekizumab with ustekinumab in moderate-to-severe psoriasis: 24-week results from IXORA-S, a phase III study. *Br J Dermatol.* 2017;177(4):1014-23.
 279. Paller AS, Seyger MMB, Alejandro Magariños G, et al. Efficacy and safety of İksekizumab in a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study in paediatric patients with moderate-to-severe plaque psoriasis (IXORA-PEDS). *Br J Dermatol.* 2020;10.1111/bjd.19147.
 280. Ryan C, Menter A, Guenther L, et al. Efficacy and safety of İksekizumab in a randomized, double-blinded, placebo-controlled phase IIIb study of patients with moderate-to-severe genital psoriasis. *Br J Dermatol.* 2018;179(4):844-52.
 281. Langley RG, Rich P, Menter A, et al. Improvement of scalp and nail lesions with İksekizumab in a phase 2 trial in patients with chronic plaque psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015;29(9):1763-70.
 282. Menter A, Warren RB, Langley RG, et al. Efficacy of İksekizumab compared to etanercept and placebo in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis and non-pustular palmoplantar involvement: results from three phase 3 trials (UNCOVER-1, UNCOVER-2 and UNCOVER-3). *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017;31(10):1686-92.
 283. Saeki H, Nakagawa H, Nakajo K, Ishii T, Morisaki Y, Aoki T, Cameron GS, Osuntokun OO; Japanese İksekizumab Study Group. Efficacy and safety of İksekizumab treatment for Japanese patients with moderate to severe plaque psoriasis, erythrodermic psoriasis and generalized pustular psoriasis: Results from a 52-week, open-label, phase 3 study (UNCOVER-J). *J Dermatol.* 2017 Apr;44(4):355-62.
 284. Blegvad C, Skov L, Zachariae C. İksekizumab for the treatment of psoriasis: an update on new data since first approval. *Expert Rev Clin Immunol.* 2019;15(2):111-121.
 285. Reich K, Leonardi C, Langley RG, et al. Inflammatory bowel disease among patients with psoriasis treated with İksekizumab: A presentation of adjudicated data from an integrated database of 7 randomized controlled and uncontrolled trials [published correction appears in *J Am Acad Dermatol.* 2017 Aug;77(2):390-390.e1]. *J Am Acad Dermatol.* 2017;76(3):441-448.e2.
 286. Bilal J, Berlinberg A, Bhattacharjee S, Trost J, Riaz IB, Kurtzman DJB. A systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of the interleukin (IL)-12/23 and IL-17 inhibitors ustekinumab, secukinumab, İksekizumab, brodalumab, guselkumab and tildrakizumab for the treatment of moderate to severe plaque psoriasis. *J Dermatolog Treat.* 2018;29(6):569-78.
 287. Wu KK, Li MP, Lee EB, Wu JJ. Risk of Herpes zoster with IL-17 inhibitor therapy for psoriasis and other inflammatory conditions. *Dermatolog Treat.* 2020;31(4):359-65.
 288. Tomalin LE, Russell CB, Garcet S, et al. Short-term transcriptional response to IL-17 receptor- α antagonism in the treatment of psoriasis. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;S0091-6749(19):32599.
 289. Guttman-Yassky E, Krueger JG. IL-17C: a unique epithelial cytokine with potential for targeting across the spectrum of atopic dermatitis and psoriasis. *J Invest Dermatol.* 2018;138(7):1467-1469.
 290. Salinger DH, Endres CJ, Martin DA, Gibbs MA. A semi-mechanistic model to characterize the pharmacokinetics and pharmacodynamics of brodalumab in healthy volunteers and subjects with psoriasis in a first-in-human single ascending dose study. *Clin Pharmacol Drug Dev.* 2014;3(4):276-283.
 291. Endres CJ, Salinger DH, Köck K, et al. Population pharmacokinetics of brodalumab in healthy adults and adults with psoriasis from single and multiple dose studies. *J Clin Pharmacol.* 2014;54(11):1230-1238.
 292. European Medicines Agency. Summary of product characteristics: Kyndethum 210 mg solution for injection in pre-filled syringe. 2017. <http://www.ema.europa.eu>.
 293. Papp KA, Reich K, Paul C, et al. A prospective phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study of brodalumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis. *Br J Dermatol.* 2016;175(2):273-286.
 294. Lebowl M, Strober B, Menter A, et al. Phase 3 studies comparing brodalumab with ustekinumab in psoriasis. *N Engl J Med.* 2015;373(14):1318-1328.
 295. Facheris P, Valenti M, Pavia G, Guanziroli E, Narcisi A, Borroni RG, Costanzo A. Brodalumab: A new way to inhibit IL-17 in psoriasis. *Dermatol Ther.* 2020 May;33(3):e13403. doi: 10.1111/dth.13403. Epub 2020 Apr 27. PMID: 32285564 Review.
 296. Yamasaki K, Nakagawa H, Kubo Y, Ootaki K. Japanese Brodalumab study group. Efficacy and safety of brodalumab in patients with generalized pustular psoriasis and psoriatic erythroderma: results from a 52-week, open-label study. *Br J Dermatol.* 2017;176(3):741-751. 33.
 297. Nakagawa H, Niuro H, Ootaki K. Japanese brodalumab study group. Brodalumab, a human anti-interleukin-17-receptor antibody in the treatment of Japanese patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: efficacy and safety results from a phase II randomized controlled study. *J Dermatol S*
 298. Yeung J, Gooderham MJ, Grewal P, et al. Management of Plaque Psoriasis With Biologic Therapies in Women of Child-Bearing Potential Consensus Paper. *J Cutan Med Surg.* 2020;24(1_suppl):35-145.
 299. Chiricozzi A, Antonioli L, Panduri S, Fornai M, Romanelli M, Blandizzi C. Risankizumab for the treatment of moderate to severe psoriasis. *Expert Opin Biol Ther.* 2019 Jan;19(1):1-8.
 300. Amin M, Darji K, No DJ, Wu JJ. Review of phase III trial data on IL-23 inhibitors tildrakizumab and guselkumab for psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017 Oct;31(10):1627-1632.
 301. Blauvelt A, Papp KA, Griffiths CE, Randazzo B, Wasfi Y, Shen YK, Li S, Kimball AB. Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the continuous treatment of patients with moderate to severe psoriasis: Results from the phase III, double-blinded, placebo- and active comparator-controlled VOYAGE 1 trial. *J Am Acad Dermatol.* 2017 Mar;76(3):405-417.
 302. Gordon KB, Blauvelt A, Foley P, Song M, Wasfi Y, Randazzo B, Shen YK, You Y, Griffiths CEM. Efficacy of guselkumab in subpopulations of patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: a pooled analysis of the phase III VOYAGE 1 and VOYAGE 2 studies. *Br J Dermatol.* 2018 Jan;178(1):132-139.
 303. Griffiths CEM, Papp KA, Kimball AB, Randazzo B, Song M, Li S, et al. Long-Term Efficacy of Guselkumab for the Treatment of Moderate-to-Severe Psoriasis: Results from the Phase 3 VOYAGE 1 Trial Through Two Years. *J Drugs Dermatol.* 2018 Aug 1;17(8):826-832.
 304. Reich K, Griffiths CEM, Gordon KB, Papp KA, Song M, Randazzo B, et al. Maintenance of clinical response and consistent safety profile with up to 3 years of continuous treatment with guselkumab: Results from the VOYAGE 1 and VOYAGE 2 trials. *J Am Acad Dermatol.* 2020 Apr;82(4):936-945.
 305. Yiu ZZ, Warren RB. Guselkumab for psoriasis: a critical appraisal of Phase III studies. *Immunotherapy.* 2018 Jan;10(1):67-75.
 306. Nakamura M, Lee K, Jeon C, Sekhon S, Affli L, Yan D, Lee K, Bhatani T. Guselkumab for the Treatment of Psoriasis: A Review of Phase III Trials. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2017 Sep;7(3):281-292.
 307. Reich K, Armstrong AW, Foley P, Song M, Wasfi Y, Randazzo B, Li S, Shen YK, Gordon KB. Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the treatment of patients with moderate to severe psoriasis with randomized withdrawal and retreatment: Results from the phase III, double-blind, placebo- and active comparator-controlled VOYAGE 2 trial. *J Am Acad Dermatol.* 2017 Mar;76(3):418-431.
 308. Langley RG, Tsai TF, Flavin S, Song M, Randazzo B, Wasfi Y, Jiang J, Li S, Puig L. Efficacy and safety of guselkumab in patients with psoriasis who have an inadequate response to ustekinumab: results of the randomized, double-blind, phase III NAVIGATE trial. *Br J Dermatol.* 2018 Jan;178(1):114-123.
 309. Zhu Y, Marini JC, Song M, Randazzo B, Shen YK, Li S, et al. Immunogenicity of Guselkumab Is Not Clinically Relevant in Patients with Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis. *J Invest Dermatol.* 2019 Aug;139(8):1830-1834.e6.
 310. Gordon KB, Reich K, Crowley JJ, Korman NJ, Murphy FT, Poulin Y, et al. Disease activity and treatment efficacy using patient-level Psoriasis Area and Severity Index scores from tildrakizumab phase 3 clinical trials. *J Dermatolog Treat.* 2020 Apr 30:1-10.
 311. Frampton JE. Tildrakizumab: A Review in Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis. *Am J Clin Dermatol.* 2019 Apr;20(2):295-306.
 312. Papp KA, Reich K, Blauvelt A, Kimball AB, Gooderham M, Tying SK, et al. Efficacy of tildrakizumab for moderate-to-severe plaque psoriasis: pooled analysis of three randomized controlled trials at weeks 12 and 28. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2019 Jun;33(6):1098-1106.
 313. Pithadia DJ, Reynolds KA, Lee EB, Liao W, Wu JJ. Tildrakizumab in the treatment of psoriasis: latest evidence and place in therapy. *Ther Adv Chronic Dis.* 2019 Aug 12;10:2040622319865658.

314. Blauvelt A, Sofen H, Papp K, Gooderham M, Tyring S, Zhao Y, et al. Tildrakizumab efficacy and impact on quality of life up to 52 weeks in patients with moderate-to-severe psoriasis: a pooled analysis of two randomized controlled trials. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019 Dec;33(12):2305-2312.
315. Kimball AB, Papp KA, Reich K, Gooderham M, Li Q, Cichanowitz N, et al. Efficacy and safety of tildrakizumab for plaque psoriasis with continuous dosing, treatment interruption, dose adjustments and switching from etanercept: results from phase III studies. *Br J Dermatol*. 2020 Jun;182(6):1359-1368.
316. Reich K, Warren RB, Iversen L, Puig L, Pau-Charles I, Igarashi A, et al. Long-term efficacy and safety of tildrakizumab for moderate-to-severe psoriasis: pooled analyses of two randomized phase III clinical trials (reSURFACE 1 and reSURFACE 2) through 148 weeks. *Br J Dermatol*. 2020 Mar;182(3):605-617.
317. Haugh IM, Preston AK, Kivelevitch DN, Menter AM. Risankizumab: an anti-IL-23 antibody for the treatment of psoriasis. *Drug Des Devel Ther*. 2018 Nov 12;12:3879-3883.
318. Blair HA. Risankizumab: A Review in Moderate to Severe Plaque Psoriasis. *Drugs*. 2020 Jul 6. doi: 10.1007/s40265-020-01357-1.
319. Cline A, Feldman SR. Risankizumab for psoriasis. *Lancet*. 2018 Aug 25;392(10148):616-617.
320. Strober B, Menter A, Leonardi C, Gordon K, Lambert J, Puig L, et al. Efficacy of risankizumab in patients with moderate- to-severe plaque psoriasis by baseline demographics, disease characteristics and prior biologic therapy: an integrated analysis of the phase III UltIMMa-1 and UltIMMa-2 studies. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020 Apr 22. doi: 10.1111/jdv.16521.
321. Blauvelt A, Leonardi CL, Gooderham M, Papp KA, Philipp S, Wu JJ, et al. Efficacy and Safety of Continuous Risankizumab Therapy vs Treatment Withdrawal in Patients With Moderate to Severe Plaque Psoriasis: A Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol*. 2020 Apr 8;156(6):1-11.
322. Papp KA, Blauvelt A, Bukhalo M, Gooderham M, Krueger JG, Lacour JP, et al. Risankizumab versus Ustekinumab for Moderate- to-Severe Plaque Psoriasis. *N Engl J Med*. 2017 Apr 20;376(16):1551-1560.
323. Gordon KB, Strober B, Lebwohl M, Augustin M, Blauvelt A, Poulin Y, et al. Efficacy and safety of risankizumab in moderate-to-severe plaque psoriasis (UltIMMa-1 and UltIMMa-2): results from two double-blind, randomised, placebo-controlled and ustekinumab-controlled phase 3 trials. *Lancet*. 2018 Aug 25;392(10148):650-661.
324. Reich K, Gooderham M, Thaçi D, Crowley JJ, Ryan C, Krueger JG, et al. Risankizumab compared with adalimumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis (IMMvent): a randomised, double-blind, active-comparator-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2019 Aug 17;394(10198):576-586.
325. Al-Janabi A, Warren RB. Risankizumab vs. adalimumab for moderate-to-severe plaque psoriasis: a critical appraisal. *Br J Dermatol*. 2020 Jan 3. doi: 10.1111/bjd.18856.
326. Witjes H, Khatri A, Diderichsen PM, Mandema J, Othman AA. Meta-Analyses of Clinical Efficacy of Risankizumab and Adalimumab in Chronic Plaque Psoriasis: Supporting Evidence of Risankizumab Superiority. *Clin Pharmacol Ther*. 2020 Feb;107(2):435-442.
327. Warren RB, Blauvelt A, Poulin Y, et al. Efficacy and safety of risankizumab vs. secukinumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis (IMMerge): Results from a phase 3, randomised, open-label, efficacy assessment-blinded clinical trial [published online ahead of print, 2020 Jun 28]. *Br J Dermatol*. 2020;10.1111/bjd.19341. doi:10.1111/bjd.19341
328. Elston DM. COVID, Biologics, and Psoriasis Therapy. *J Am Acad Dermatol*. 2020 Dec;83(6):1577-1578. doi: 10.1016/j.jaad.2020.09.005.
329. Sadeghinia A, Daneshpazhooh M. Immunosuppressive drugs for patients with psoriasis during the COVID-19 pandemic era. A review. *Dermatol Ther*. 2020 Nov 3:e14498. doi: 10.1111/dth.14498.
330. Tian F, Chen Z, Xu T. Efficacy and safety of tofacitinib for the treatment of chronic plaque psoriasis: a systematic review and meta-analysis. *J Int Med Res*. 2019 Jun;47(6):2342-2350. doi: 10.1177/0300060519847414.
331. Azevedo A, Torres T. Tofacitinib: A New Oral Therapy for Psoriasis Clin Drug Investig 2018; 38:101-112 <https://doi.org/10.1007/s40261-017-0596-y>
332. Ghoreschi K, Laurence A, O'Shea JJ. Janus kinases in immunecell signaling. *Immunol Rev*. 2009; 228(1): 273-87.
333. Karaman MW, Herrgard S, Treiber DK, et al. A quantitative analysis of kinase inhibitor selectivity. *Nat Biotechnol*. 2008;26(1):127-32.
334. Krueger J, Clark JD, Sua' rez-Fari~nas M, et al. Tofacitinib attenuates pathologic immune pathways in patients with psoriasis: a randomized phase 2 study. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 137: 1079-1090. doi: 10.1016/j.jaci.2015.12.1318.
335. Ghoreschi K, Jesson MI, Li X, et al. Modulation of innate and adaptive immune responses by tofacitinib (CP-690,550). *J Immunol*. 2011;186 (7): 4234-43.
336. Borie DC, O'Shea JJ, Changelian PS. JAK3 inhibition, a viable new modality of immunosuppression for solid organ transplants. *Trends Mol Med*. 2004;10(11):532-41.
337. Strober B, Buonanno M, Clark JD, et al. Effect of tofacitinib, a Janus kinase inhibitor, on haematological parameters during 12 weeks of psoriasis treatment. *Br J Dermatol*. 2013;169(5):992-9.
338. Papp KA, Menter A, Strober B, et al. Efficacy and safety of tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, in the treatment of psoriasis: a Phase 2b randomized placebo-controlled dose-ranging study. *Br J Dermatol*. 2012; 167(3): 668-77.
339. Mamolo C, Harness J, Tan H, Menter A. Tofacitinib (CP-690,550), an oral Janus kinase inhibitor, improves patient-reported outcomes in a Phase 2b, randomized, double-blind, placebo-controlled study in patients with moderate-to-severe psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014;28(2):192-203.
340. Menter A, Papp KA, Tan H, Tyring S, Wolk R, Buonanno M. Efficacy of tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, on clinical signs of moderate-to-severe plaque psoriasis in different body regions. *J Drugs Dermatol*. 2014;13(3):252-6.
341. Bachelez H, van de Kerkhof PC, Strohal R, et al. Tofacitinib versus etanercept or placebo in moderate-to-severe chronic plaque psoriasis: a Phase 3 randomised non-inferiority trial. *Lancet*. 2015;386(9993):552-61.
342. Huttmacher MM, Papp K, Krishnaswami S, et al. Evaluating dosage optimality for tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, in plaque psoriasis, and the influence of body weight. *CPT Pharmacomet Syst Pharmacol*. 2017; 6(5): 322-30.
343. XELJANZ_ (tofacitinib) [package insert]: Pfizer Laboratories Div Pfizer Inc.; NY, NY; 2015. Available from: <http://labeling.pfizer.com/ShowLabeling.aspx?id=959>.
344. Di Lerna V, Bardazzi F. Profile of tofacitinib citrate and its potential in the treatment of moderate-to-severe chronic plaque psoriasis. *Drug Des Dev Ther*. 2016;10:533-9.
345. Chiricozzi A, Faleri S, Saraceno R, et al. Tofacitinib for the treatment of moderate-to-severe psoriasis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2015;11(4):443-55.
346. Asahina A, Etoh T, Igarashi A, et al. Oral tofacitinib efficacy, safety and tolerability in Japanese patients with moderate to severe plaque psoriasis and psoriatic arthritis: A randomized, double-blind, Phase 3 study. *J Dermatol*. 2016;43(8):869-80.
347. Kim J, Tomalin L, Lee J, et al. Reduction of inflammatory and cardiovascular proteins in the blood of psoriasis patients; differential responses between tofacitinib and etanercept after 4 weeks of treatment. *J Investig Dermatol*. 2017. doi:10.1016/j.jid.2017.08.040.
348. Fleming P, Roubille C, Richer V, et al. Effect of biologics on depressive symptoms in patients with psoriasis: a systematic review. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;29(6):1063-70.
349. Del Rosso JQ, Kircik L. Oral apremilast for the treatment of plaque psoriasis. *J Clin Aesthetic Dermatol*. 2016;9:43-8.
350. Gooderham M, Papp K. Selective phosphodiesterase inhibitors for psoriasis: focus on apremilast. *Bio Drugs Clin Immunother Biopharm Gene Ther*. 2015;29:327-39.
351. Keating, G. M. Apremilast: A review in psoriasis and psoriatic arthritis. *Adis Drug Evaluation Drugs* (2017) 77:459-472.
352. Schafer PH, Parton A, Capone L, Cedzik D, Brady H, Evans JF, et al. Apremilast is a selective PDE4 inhibitor with regulatory effects on innate immunity. *Cell Signal*. 2014;26:2016-29.
353. Perez-Aso M, Montesinos MC, Mediero A, Wilder T, Schafer PH, Cronstein B, et al. Apremilast, a novel phosphodiesterase 4 (PDE4) inhibitor, regulates inflammation through multiple cAMP downstream effectors. *Arthritis Res Ther*. 2015;17:249.
354. Papp K, Reich K, Leonardi CL, Kircik L, Chimenti S, Langley RG, et al. Apremilast, an oral phosphodiesterase 4 (PDE4) inhibitor, in patients with moderate to severe plaque psoriasis: results of a phase III, randomized, controlled trial (Efficacy and safety trial evaluating the effects of apremilast in psoriasis [ESTEEM] 1). *J Am Acad Dermatol*. 2015;73:37-49.
355. Paul C, Cather J, Gooderham M, Poulin Y, Mrowietz U, Ferrandiz C, et al. Efficacy and safety of Apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis over 52 weeks: a phase III, randomized controlled trial (ESTEEM 2). *Br J Dermatol*. 2015;173:1387-99.

356. Bissonnette R, Pariser DM, Wasel NR, Goncalves J, Day RM, Chen R, et al. Apremilast, an oral phosphodiesterase-4 inhibitor, in the treatment of palmoplantar psoriasis: results of a pooled analysis from phase II PSOR-005 and phase III Efficacy and Safety Trial Evaluating the Effects of Apremilast in Psoriasis (ESTEEM) clinical trials in patients with moderate to severe psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2016;75:99-105.
357. Crowley J, Thaçi D, Joly P, Peris K, Papp KA, Goncalves J, et al. Long-term safety and tolerability of apremilast in patients with psoriasis: pooled safety analysis for ≥ 156 weeks from 2 phase 3, randomized, controlled trials (ESTEEM 1 and 2). *J Am Acad Dermatol*. 2017;77(2):310-317.
358. Rich P, Gooderham M, Bachelez H, Goncalves J, Day RM, Chen R, et al. Apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, in patients with difficult-to-treat nail and scalp psoriasis: results of 2 phase III randomized, controlled trials (ESTEEM 1 and ESTEEM 2). *J Am Acad Dermatol*. 2016;74:134-42.
359. Cutolo M, Myerson GE, Fleischmann RM, Lioté F, Díaz-González F, Van den Bosch F, et al. A phase III, randomized, controlled trial of Apremilast in patients with psoriatic arthritis: results of the PALACE 2 trial. *J Rheumatol*. 2016;43:1724-34.
360. Edwards CJ, Blanco FJ, Crowley J, Birbara CA, Jaworski J, Aelion J, et al. Apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, in patients with psoriatic arthritis and current skin involvement: a phase III, randomised, controlled trial (PALACE 3). *Ann Rheum Dis*. 2016;75:1065-73.
361. Reich K, Gooderham M, Green L, Bewley A, Zhang Z, Khanskaya, et al. The efficacy and safety of apremilast, etanercept and placebo in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: 52-week results from a phase IIIb, randomized, placebo-controlled trial (LIBERATE). *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31:507-17.
362. Vujic, I., Herman, R., Sanlorenzo, M., Posch, C., Monshi, B., Rappersberger, K., Richter, L. Apremilast in psoriasis – a prospective real-world study *JEADV* 2018, 32, 254-259.
363. Afra TP, Fazmi M, Dogra S. Apremilast in Psoriasis And Beyond: Big Hopes On A Small Molecule. *Ind Dermatol Online J*. 2019;10(1):1-12.
364. Haebich G, Kalavala M. Successful treatment of refractory palmoplantar pustulosis with apremilast. *Clin Exp Dermatol*. 2017 ;42(2):471-473.
365. AbuHilal M, Walsh S, Shear N. Use of apremilast in combination with other therapies for treatment of chronic plaque psoriasis: a retrospective study. *J Cutan Med Surg*. 2016;20:313-6.
366. Vakharia PP, Orrel KA, Lee D, et al. Apremilast and suicidality: A retrospective analysis of three large databases: The FAERS, Eudra Vigilance and a large single-centre US patient population. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017;13(10).e463-e464.
367. Reddy SP, Shah VV, Wu JJ. Apremilast for a psoriasis patient with HIV and hepatitis C. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31(11):e481-e482.
368. Gualtierotti R, Parisi M, Ingegioni F. Perioperative management of patients with inflammatory rheumatic diseases undergoing major orthopaedic surgery: a practical overview. *Adv Ther* 2018;35(4):439-456.
369. Carrascosa JM, Jacobs I, Petersel D, Strohal R. Biosimilar Drugs for Psoriasis: Principles, Present, and Near Future. *Dermatol Ther (Heidelb)* 2018; 8:173-194
370. US Food and Drug Administration. Scientific considerations in demonstrating biosimilarity to a reference product: guidance for industry. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM291128.pdf> (2015). Accessed 9 Feb 2017.
371. Kuhlmann M, Covic A. The protein science of biosimilars. *Nephrol Dial Transplant*. 2006;21(Suppl 5):v4-8
372. Expert Committee on Biological Standardization. Guidelines on evaluation of similar biotherapeutic products (SBPs). http://www.who.int/biologicals/areas/biological_therapeutics/BIO_THERAPEUTICS_FOR_WEB_22APRIL2010.pdf (2009).
373. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2015/01/WC500180219.pdf (2014).
374. Reynolds, K. A., Pithadia, D. J., Lee, E. B., Han, G., & Wu, J. J. (2020). Are biosimilars approved for use in psoriasis safe enough to replace leading biologic therapies? A review. *Expert Opinion on Drug Safety*. doi:10.1080/14740338.2020.1737674
375. Cohen AD, Wu JJ, Puig L, et al. Biosimilars for psoriasis: worldwide overview of regulatory guidelines, uptake and implications for dermatology clinical practice. *Br J Dermatol*. 2017;177:1495-502.
376. Tran B, Feldman SR: Insight into psoriasis management: commercial perspectives for the U.S. psoriasis market. *J Dermatolog Treat* 2011;22:18-26.
377. 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.
378. 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.
379. Bagel J: Adalimumab plus narrowband ultraviolet B light phototherapy for the treatment of moderate to severe psoriasis. *J Drugs Dermatol* 2011;10:366-71.
380. Mrowietz U, de Jong EM, Kragballe K, et al: A consensus report on appropriate treatment optimization and transitioning in the management of moderate-to-severe plaque psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014;28:438-53.
381. Gisondi 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.
382. Domm S, Mrowietz U: Combination therapy in the treatment of psoriasis. *J Dtsch Dermatol Ges* 2011;9:94-8
383. Nakamura M, Koo J. Safety considerations with combination therapies for psoriasis. *Expert Opin Drug Saf*. 2020 Apr;19(4):489-498. doi: 10.1080/14740338.2020.1722640. Epub 2020 Feb 3. PMID: 31985309.
384. Bonomo L, Abittan BJ, Hashim PW, Karki C, Mason M, Lebwohl M. Combination Use of Systemic Therapies in Psoriasis: Baseline Characteristics from the Corrona Psoriasis Registry. *J Drugs Dermatol*. 2019 Aug 1;18(8):731-740. PMID: 31424705.
385. Ya-Chu Tsai & Tsen-Fang Tsai (2020): Switching biologics in psoriasis - practical guidance and evidence to support. *Expert Review of Clinical Pharmacology*, DOI: 10.1080/17512433.2020.1767590
386. Williams VL, Cohen PR. TNF alpha antagonist-induced lupus-like syndrome: report and review of the literature with implications for treatment with alternative TNF alpha antagonists. *Int J Dermatol*. 2011 May;50(5):619-625.
387. Wehrmann C, Sondermann W, Körber A. Secukinumab-induced subacute-cutaneous lupus erythematosus. *Hautarzt*. 2018 Jan;69(1):64-66.
388. Weatherhead S, Robson SC, Reynolds NJ: Management of psoriasis in pregnancy. *BMJ* 2007;334:1218-20.
389. 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.
390. Pham CT, Koo JY: Plasma levels of 8-methoxypsoralen after topical paint PUVA. *J Am Acad Dermatol* 1993;28:460-6.
391. Reinisch JM, Simon NG, Karow WG, Gandelman R: Prenatal exposure to prednisone in human and animals retards intrauterine growth. *Science* 1978;202:436-8.
392. Lamarque V, Leleu MF, Monka C, Krupp P: Analysis of 629 pregnancy outcomes in transplant recipients with Sandimmune. *Transplant Proc* 1997;29:2480.
393. Carter JD, Valeriano J, Vasey FB: Tumor necrosis factor-alpha inhibition and VATER association: a causal relationship. *J Rheumatol* 2006;33:1014-7.
394. Carter JD, Ladhani A, Ricca LR, Valeriano J, Vasey FB: A safety assessment of tumor necrosis factor antagonists during pregnancy: a review of the Food and Drug Administration database. *J Rheumatol* 2009;36:635-41.
395. Pottinger E, Woolf RT, Exton LS, et al. Exposure to biological therapies during conception and pregnancy: a systematic review. *Br J Dermatol*. 2018;178:95-102
396. Amin M, No DJ, Egeberg A, Wu JJ. Choosing First-Line Biologic Treatment for Moderate-to-Severe Psoriasis: What Does the Evidence Say?. *Am J Clin Dermatol*. 2018;19(1):1-13. doi:10.1007/s40257-017-0328-3
397. Plachouri KM, Georgiou S. Special aspects of biologics treatment in psoriasis: management in pregnancy, lactation, surgery, renal impairment, hepatitis and tuberculosis. *J Dermatolog Treat*. 2019;30(7):668-673. doi:10.1080/09546634.2018.1544413
398. 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.
399. 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.

400. Steele JA, Choi C, Kwong PC: Topical tacrolimus in the treatment of inverse psoriasis in children. *J Am Acad Dermatol* 2005;53:713-6.
401. 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.
402. Jury CS, McHenry P, Burden AD, Lever R, Bilstrand D: Narrowband ultraviolet B (UVB) phototherapy in children. *Clin Exp Dermatol* 2006;31:196-9.
403. Brecher AR, Orlow SJ: Oral retinoid therapy for dermatologic conditions in children and adolescents. *J Am Acad Dermatol* 2003;49:171-82.
404. Harper JL, Ahmed I, Barclay G, et al: Cyclosporin for severe childhood atopic dermatitis: short course versus continuous therapy. *Br J Dermatol* 2000;142:52-8.
405. Lovell DJ, Reiff A, Ilowite NT, et al: Safety and efficacy of up to eight years of continuous etanercept therapy in patients with juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2008;58:1496-504.
406. Sanclemente G, Murphy R, Contreras J, Garcia H, Bonfill Cosp X: Anti-TNF agents for paediatric psoriasis. *CochraneDatabase Syst Rev* 2015;CD010017.
407. Lansang P, Bergman JN, Fiorillo L, Joseph M, Lara-Corrales I, Marcoux D, McCuaig C, Pope E, Prajapati VH, Li SZ, Landells I, Management of Pediatric Plaque Psoriasis using Biologics. *Am Acad Dermatol* 2020 Jan;82(1):213-221.
408. Bremmer 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.
409. 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.
410. 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.
411. 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.
412. Griffiths CE, Dubertret L, Ellis CN, et al: Cyclosporin in psoriasis clinical practice: an international consensus statement. *Br J Dermatol* 2004;150(Suppl 67):11-23.
413. Gisondi P, Cotena C, Tessari G, Girolomoni G: Anti-tumour necrosis factor- α therapy increases body weight in patients with chronic plaque psoriasis: a retrospective cohort study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008;22:341-4.
414. Reich K, Gottlieb AB, Kimball A, Li S: Consistency of infliximab response across subgroups of patients with psoriasis: integrated results from randomized clinical trials. *J Am Acad Dermatol* 2006;54(Suppl 1):AB215.
415. 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(Suppl 2):101-11.
416. 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(Suppl 1):AB220.
417. 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.
418. Potts, G. A., Hurley, M. Y. Psoriasis in the Geriatric Population. *Clinics in Geriatric Medicine* 2013; 29(2), 373-395.
419. 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.
420. Bressler R, Bahl JJ: Principles of drug therapy for the elderly patient. *Mayo Clin Proc* 2003;78:1564-77.
421. Turnheim K: Drug dosage in the elderly: is it rational? *Drugs Aging* 1998;13:357-79.
422. Parslew R, Trauslen J: Efficacy and local safety of a calcipotriol/betamethasone dipropionate ointment in elderly patients with psoriasis vulgaris. *Eur J Dermatol* 2005;15:37-9.
423. Lebwohl M, Ellis C, Gottlieb A, Koo J, et al: Cyclosporine consensus conference: with emphasis on the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1998;39:464-75.
424. Di Lernia V, Goldust M. An overview of the efficacy and safety of systemic treatments for psoriasis in the elderly. *Expert Opin Biol Ther.* 2018 Aug;18(8):897-903.
425. Sandhu, V. K., Ighani, A., Fleming, P., Lynde, C. W. Biologic Treatment in Elderly Patients With Psoriasis: A Systematic Review. *Journal of Cutaneous Medicine and Surgery*, Mar/Apr 2020;24(2):174-186
426. 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.
427. 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.
428. Duvic M, Crane MM, Conant M, Mahoney SE, Reveille JD, Lehrman SN: Zidovudine improves psoriasis in human immunodeficiency virus-positive males. *Arch Dermatol* 1994;130:447-51.
429. 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.
430. 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.
431. Roenigk HH Jr, Callen JP, Guzzo CA, et al: Effects of acitretin on the liver. *J Am Acad Dermatol* 1999;41:584-8.
432. Papanicolaou V, Rallis E, Kirsten L, Kyriakos K: Ustekinumab for the treatment of HIV psoriasis. *J Dermatolog Treat* 2012;23:398-9.
433. 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.
434. 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.
435. Chiu HY, Chen CH, Wu MS, Cheng YP, Tsai TF: The safety profile of ustekinumab in the treatment of patients with psoriasis and concurrent hepatitis B or C. *Br J Dermatol* 2013;169:1295-303.
436. Megna M, Ruggiero A, Marasca C, Fabbrocini G. Biologics for psoriasis patients in the COVID-19 era: more evidence, less fears. *Journal of Dermatological Treatment* 2020; DOI: 10.1080/09546634.2020.1757605
437. Balogh EA, Heron C, Feldman SR, Huang W. SECURE-Psoriasis: a de-identified registry of psoriasis patients diagnosed with COVID-19. *Journal of Dermatological Treatment* 2020, DOI: 10.1080/09546634.2020.1753996
438. Gisondi P, Zaza G, Del Giglio M, Rossi M, Iacono V, Girolomoni G. Risk of hospitalization and death from COVID-19 infection in patients with chronic plaque psoriasis receiving a biological treatment and renal transplanted recipients in maintenance immunosuppressive treatment, *Journal of the American Academy of Dermatology* (2020), doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.04.085>.
439. Torres T, Puig L. Managing Cutaneous Immune-Mediated Diseases During the COVID-19 Pandemic. *Am J Clin Dermatol.* 2020 Jun;21(3):307-311. doi: 10.1007/s40257-020-00514-2.

VERXANT[®] İLE PSORIASİSTE
**BÜTÜNSSEL TEDAVİ VE
UZUN SÜRELİ İYİLEŞME**^{1,2}

Psoriatik hastalığı kontrol altına alın¹⁻⁵



- Deri lezyonlarında ve psoriasisin inatçı tiplerinde **hızlı, güçlü ve uzun süreli etkililik**¹⁻⁴



- Eklem semptomlarında **hızlı ve uzun süreli rahatlama**⁵⁻⁸
- Kalıcı eklem hasarının **önlenmesine** destek⁹



- Yaşam kalitesinde **hızlı ve uzun süreli iyileşme**^{2,10}



1. Verxant Kısa Ürün Bilgisi. 2. Bissonnette R, et al. J Eur Acad Dermatol Venereol 2018;32(9):150-17514. 3. Langley RG, et al. N Engl J Med 2014;371(4):326-38. 4. Bagel J, et al. J Am Acad Dermatol 2017;77(4):667-674. 5. McInnes IB, et al. Rheumatology 2017;56:1993-2003. 6. McInnes IB, et al. Lancet Rheumatol 2020;2:e227-35. 7. McInnes IB, et al. Lancet 2015;386:1137-1146. 8. Baraliakos X, et al. Ann Rheum Dis 2019;78(2):A195. 9. Mease P, et al. 2019 ACR/ARP Annual Meeting, November 11, 2019, Abstract 1554. 10. Feldman SR, et al. J Dermatolog Treat 2020 Jan 31-7.

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlilik bilgisinin hızlı olarak bildirilmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlamaktadır. Herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne [www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0312 218 30 00, 0800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99] ve/veya ilgili firma yetkililerine bildirmeniz gerekmektedir.

Verxant® (Secukinumab) Kısa Ürün Bilgisi özeti

VERXANT® 150 mg SC enjeksiyon için liyofilize toz içeren flakon. **Önemli Not:** Reçetelemeden önce, tam Kısa Ürün Bilgisi'ni değerlendirin. **Bileşim:** Secukinumab 150 mg **Endikasyonlar:** Plak psoriasis: Siklosporin, metotreksat veya PUVA gibi geleneksel sistemik tedavilere yanıt vermeyen, tolere edemeyen ya da bu tür tedavilerin kontrendike olduğu erişkin hastalarda orta veya şiddetli derecede seyreden plak psoriasis. Psoriatik artrit: Tek başına ya da metotreksat ile kombinasyon halinde, önceki hastalığı modifiye edici anti-romatizmal ilaç tedavisine yanıtı yetersiz olduğu durumlarda aktif psoriatik artritli erişkin hastaların tedavisinde. Ankilozan spondilit: Erişkinlerde konvansiyonel tedaviye yetersiz yanıt veren aktif ankilozan spondilitin tedavisinde endikedir. **Pozoloji:** Plak psoriasis: Önerilen doz subkutan enjeksiyon yoluyla 300 mg secukinumab olup başlangıç dozları hafta 0, 1, 2, 3 ve 4'te uygulanır ve bunu aylık idame dozları takip eder. 300 mg doz, 150 mg'lık iki subkutan enjeksiyon halinde verilir. Psoriatik artrit: Eşzamanlı orta ila şiddetli plak psoriasisli olan ya da anti-TNF alfa tedavisine yetersiz yanıt veren hastalarda [IRI] önerilen doz subkutan enjeksiyon ile 300 mg olup başlangıç dozları hafta 0, 1, 2, 3 ve 4'te uygulanır ve bunu aylık idame dozları takip eder. 300 mg'lık doz subkutan enjeksiyon ile 150 mg olup başlangıç dozları hafta 0, 1, 2, 3 ve 4'te uygulanır ve bunu aylık idame dozları takip eder. **Uygulama şekli:** Verxant, subkutan enjeksiyon yoluyla uygulanır. Eğer mümkünse, psoriasis görülen deri alanlarının enjeksiyon bölgesi olarak kullanımdan kaçınılmalıdır. **Çözelti tozu, kullanılmadan önce sulandırılarak kullanıma hazırlanmalıdır. Kontrendikasyonlar:** Etkin maddeye ya da yardımcı maddelerin herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda ve klinik olarak önemli, aktif enfeksiyonu olan hastalarda (örn, aktif tüberküloz) kontrendikedir. **Özel kullanım uyarıları ve önlemleri:** Enfeksiyonlar: Kronik enfeksiyonu ya da tekrarlayan enfeksiyon öyküsü olan hastalarda dikkatli olunmalıdır. Hasta eğer ciddi enfeksiyon geliştirirse, yakından takip edilmelidir ve enfeksiyon düzelen kadar Verxant uygulanmamalıdır. Latent tüberkülozu olan hastalarda Verxant tedavisine başlamadan önce anti-tüberküloz tedavisi düşünülmelidir. Enflamatuvar bağırsak hastalığı: Crohn hastalığı ve ülseratif kolit dahil enflamatuvar bağırsak hastalığı olan kişilerde reçete edilirken dikkatli olunmalıdır. Hastalar yakından izlenmelidir. Aşırı duyarlılık reaksiyonları: Klinik çalışmalarda, Verxant alan hastalarda nadir anafilaktik reaksiyon vakaları gözlemlenmiştir. Anafilaktik ya da başka bir ciddi alerjik reaksiyon ortaya çıkarsa, Verxant uygulaması derhal durdurulmalı ve uygun tedavi başlatılmalıdır. Aşılara: Canlı aşılara ile bir arada uygulanmamalıdır. **Gebelik:** Gebelik kategorisi 'C' dir. **Laktasyon:** Emziren bebeklerde secukinumab kaynaklı advers reaksiyon potansiyeli nedeniyle, emzirmenin bebek için faydaları ve Verxant tedavisinin anne için faydaları göz önünde bulundurularak, tedavi süresince ve tedaviden sonra 20 haftaya kadar süreye emzirmenin durdurulup durdurulmayacağına veya Verxant tedavisinin durdurulup durdurulmayacağına karar verilmelidir. **İstenmeyen etkiler:** Çok yaygın (≥1/10): Üst solunum yolu enfeksiyonları. Yaygın (≥1/100 ila <1/10): Oral herpes, rinore, diyare. Yaygın olmayan (≥1/1,000 ila <1/100): Oral kandidiyaz, tinea pedis, otitis eksterna, nötrojeni, konjonktivit, ürtiker. Seyrek: Anafilaktik reaksiyon. **Doz aşımı ve tedavisi:** Doz aşımı durumunda hastanın advers reaksiyonlara dair belirtiri ve işaretler açısından izlenmesi ve derhal uygun semptomatik tedavinin başlatılması önerilir. **Ambalajın içeriği:** Gri kaplama kauçuk tıpalı ve beyaz flip-off bileşimli alüminyum kapaklı, 150 mg secukinumab içeren renksiz cam flakon. **Saklama koşulları:** Buzdolabında 2-8°C'de saklayınız. Raf ömrü: 36 ay. Çözelti hazırlandıktan sonra kimyasal ve fiziksel stabilitesinin 2-8°C'de 24 saat devam ettiği gösterilmiştir. Mikrobiyolojik açıdan, sulandırılarak kullanıma hazırlama metodu mikrobiyal kontaminasyona engel olmadıkça, infüzyon çözeltisinin hemen kullanılması gerekir. **Ruhsat sahibi:** FARMANOVA Sağlık Hizmetleri Limited Şirketi, Süryapı & Akel İş Merkezi, Rüzgarlıbağ Mah. Şehit Sinan Eroğlu Cad. No:6, 34805, Kavacık - Beykoz / İstanbul **Üretim yeri:** Novartis Pharma Stein AG, Schaffhauserstrasse, CH-4332 Stein, İsviçre **Ruhsat tarihi ve numarası:** 25.04.2017 - 2017/293 **KDV dahil perakende satış fiyatı 1 flakon: 2.111,21 TL** (19.02.2020 itibarıyla). **Reçete ile satılır.** Daha geniş bilgi için firmamıza başvurunuz. **KUB'un yenilenme tarihi:** 28.03.2019

Copellor® hastalarınıza tam iyileşme olanağı sağlar^{1,2}

Copellor® Tedavisiyle 12. Haftada Elde Edilen PASI 75, PASI 90 ve PASI 100 Yanıtları^{1,2}

UNCOVER ÇALIŞMALARINDA GÖSTERİLDİĞİ ÜZERE COPELLOR® İLE TEDAVİ EDİLEN HASTALARIN ÇOĞUNLUĞUNDA TAM YA DA TAMA YAKIN İYİLEŞME ELDE EDİLMİŞTİR.^{1,2}

PASI 75



EN FAZLA

9/10

HASTA

PASI 90



EN FAZLA

7/10

HASTA

PASI 100



EN FAZLA

4/10

HASTA

Referanslar: 1. Gordon KB, et al. N Engl J Med. 2016;375:345-356. 2. Griffiths CE, et al. Lancet. 2016;386:541-551.

Yan etki bildirimleri, 24 saat içinde farmakovijilans departmanına, 0216 554 00 00 numaralı telefondan 2'yi tuşlayarak ulaşacağınız Yan Etki Bildirim Hattı aracılığıyla veya pharmacovigilance_turkey@lilly.com adresine e-posta yoluyla yapılabilir.

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlilik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir.

COPELLOR® Kısa Ürün Bilgisi Özeti

Tıbbi ürünün ticari adı: COPELLOR® 80 mg/1 ml enjeksiyonluk çözelti içeren kullanıma hazır kalem. **Etkin madde:** İxekizumab **Kantitatif Bileşimi:** Her kullanıma hazır kalem 1 ml içinde 80 mg ixekizumab içerir. **Ticari formun, ambalajın içeriği:** Tip I berrak cam enjektör içinde 1 ml çözelti. Enjektör tek kullanımlık, tek dozluk kalem içerisine yerleştirilir. 3 kullanıma hazır kalem içeren ambalajlar. **Ruhsatlandırılmış endikasyonu:** COPELLOR® siklosporin, metotreksat veya PUVA gibi sistemik tedavilere yanıt vermeyen, tolere edemeyen ya da bu tür tedavilerin kontrendike olduğu erişkin hastalardaki orta derece veya şiddetli plak Psoriasis tedavisinde endikedir. **Pozoloji ve Uygulama Şekli:** Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi: COPELLOR® Psoriasis tanısı ve tedavisinde deneyimli bir hekimin rehberliği ve gözetimi altında kullanılmalıdır. Önerilen doz 0. haftada subkütan enjeksiyonla 160 mg (80 mg'lık iki enjeksiyon), ardından 2, 4, 6, 8, 10 ve 12. haftalarda 80 mg (tek enjeksiyon) ve sonrasında da 4 haftada bir 80 mg (tek enjeksiyon) idame dozu şeklindedir. 16 ila 20 haftalık tedaviye yanıt göstermeyen hastalarda, tedavinin sonlandırılması düşünülmelidir. Başlangıçta kısmi yanıt gösteren bazı hastalar, 20 haftadan sonra tedaviye devam edilmediğinde iyileşebilir. **Uygulama şekli:** COPELLOR® subkütan enjeksiyon olarak uygulanır. Enjeksiyon yapılacak bölgeler değiştirilebilir. Mümkünse, Psoriasis görülme cilt bölgelerine enjeksiyon yapmaktan kaçınılmalıdır. **Çözelti/şırınga çalkalanmamalıdır. Başlıca Yan Etkiler ve Alınması Gereken Önlemler:** En sık bildirilen advers ilaç reaksiyonları (ADR'ler) enjeksiyon bölgesi reaksiyonları ve üst solunum yolu enfeksiyonu (en sık nazofarenjit) olmuştur. Çok yaygın: Üst solunum yolu enfeksiyonu, enjeksiyon bölgesi reaksiyonları (En sık gözlenen enjeksiyon bölgesi reaksiyonları eritem ile ağrı olmuştur. Bu reaksiyonlar ağırlıklı olarak orta ila yüksek şiddette olup COPELLOR®'un kesilmesine neden olmamıştır.) Yaygın: Tinea enfeksiyonu, orofarengeal ağrı, bulantı. **Başlıca etkileşimleri, geçimsizlikler:** COPELLOR® ile diğer immüno modülatör ajanlar ya da fototerapi kombinasyonunun güvenliliği değerlendirilmemiştir. Formal in-vivo ilaç-ilac etkileşim çalışması yapılmamıştır. CYP450 enzimlerinin düzenlenmesinde IL-17'nin rolü bildirilmemiştir. Dozun bireysel olarak ayarlandığı (örn. varfarin) dar terapötik indekse sahip CYP450 substratı ve benzeri tip tıbbi ürünlerle tedavi edilen hastalarda ixekizumab tedavisinin başlatılmasında terapötik izlem dikkate alınmalıdır. **Kontrendikasyonları:** Etkin maddede veya yardımcı maddelerden herhangi birine karşı ciddi aşırı duyarlılık, klinik olarak önemli aktif enfeksiyonlar (örn. aktif tüberküloz). **Uyarılar ve Dikkat Edilmesi Gereken Durumlar:** Klinik olarak anlamlı kronik enfeksiyonu olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır. Bu tür bir enfeksiyon gelişmesi halinde, dikkatle izlem yapılmalı ve hasta standart enfeksiyon tedavisine yanıt vermediği takdirde veya enfeksiyon ciddi hale gelirse COPELLOR® kesilmelidir. Enfeksiyon düzeleneye kadar COPELLOR® tedavisi tekrar başlatılmamalıdır. COPELLOR® aktif tüberküloz (Tbc) olan hastalara verilmemelidir. Latent Tbc hastalarında COPELLOR® tedavisine başlamadan önce anti-Tbc tedavi düşünülmelidir. Ciddi bir aşırı duyarlılık reaksiyonu oluşursa, COPELLOR® uygulaması derhal kesilmeli ve uygun tedaviye başlanmalıdır. Enflamatuvar bağırsak hastalığı olan hastalar yakından izlenmelidir. Canlı aşılarla birlikte kullanılmamalıdır. Üreme yeteneği (fertilite): İxekizumabın insan fertilitesi üzerindeki etkisi değerlendirilmemiştir. Hayvan çalışmalarında fertilitéyle ilgili doğrudan veya dolaylı herhangi bir zararlı etki gösterilmemiştir. **Gebelik ve Laktasyon:** Gebelik Kategorisi: C İxekizumabın gebe kadınlarda kullanımıyla ilgili yeterli klinik veri bulunmamaktadır. Çocuk doğurma potansiyeline sahip olan kadınlar tedavi boyunca ve tedaviden sonra en az 10 hafta etkili bir kontrasepsiyon metodu kullanmalıdır. Önlene yönelik bir tedbir olarak, gebelikte COPELLOR® kullanımından kaçınılması tercih edilmektedir. İxekizumabın insanlarda anne sütüne geçip geçmediği ya da alımdan sonra sistemik emilime uğrayıp uğramadığı bilinmemektedir. Emzirmeye ara verilmesi veya COPELLOR® kullanımından kaçınılması konusunda emzirmenin çocuğa sağladığı yarar ile tedavinin kadına getirdiği yarar dikkate alınarak değerlendirilmelidir. **Araç ve Makine Kullanma Yeteneği Üzerindeki Etkileri:** COPELLOR® araç ve makine kullanımı üzerinde etki göstermemekte veya ihmal edilebilir etki göstermektedir. **Doz aşımı:** Klinik çalışmalarda doz sınırlayıcı toksisite olmaksızın 180 mg'a varan dozlar subkütan olarak uygulanmıştır. Subkütan yoldan, klinik çalışmalarda tek bir uygulama olarak 240 mg'ı bulan doz aşımalarında ciddi advers olay olmadığı bildirilmiştir. Doz aşımı durumunda, hastanın advers reaksiyon belirtisi ve bulgularının önünden izlenmesi ve uygun semptomatik tedaviye derhal başlanması önerilmektedir. **Saklama Koşulları:** Buzdolabında (2 °C – 8 °C'de) saklayınız. COPELLOR® 30°C'yi aşmayan sıcaklıklarda buzdolabı dışında 5 güne kadar saklanabilir. Dondurmayınız. Işıktan korumak için orijinal ambalajında saklayınız. **Raf ömrü:** 24 ay **Ruhsat Sahibinin İsmi ve Adresi:** Lilly İlaç Ticaret Limited Şirketi Acıbadem Mah. Çeçen Sokak Akasya Acıbadem Kent Etabı A Blok Kat:3 34660 Üsküdar / İstanbul. **Ruhsat Tarihi ve Numarası:** 02.04.2018 - 2018/174 **Yasal Sınıflandırma:** Reçete ile satılır. **KDV Dahil Perakende Satış Fiyatı ve Fiyatın Geçerlilik Tarihi:** 11.923,75 TL – 22.12.2020 Üretim Yeri ve Adresi: Eli Lilly and Company Lilly Technology Center, Indiana/ABD **KÜB Yenilenme Tarihi:** 29/05/2019 Daha geniş bilgi için firmamıza başvurunuz.PP-IX-TR-0315. www.lilly.com.tr

PP-IX-TR-0533

Lilly

www.lilly.com.tr


copellor®
(ixekizumab)