

Türkiye Psoriasis Tedavi Kılavuzu-2016

Turkish Guideline for the Treatment of Psoriasis-2016

Türkderm

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

Danışma Kurulu / Editorial Board

İmtiyaz Sahibi
Owner President
Ertuğrul H. Aydemir, İstanbul, Türkiye

Editör / Editor
Ekin Şavk, Aydın, Türkiye

Biyoistatistik Danışmanı
Biostatistical Consultant
Mustafa Şenocak, İstanbul, Türkiye

İngilizce Dil Editörü
English Language Editors
İlke Erkeskin, İstanbul, Türkiye

Tülin Akan, Ankara, Türkiye
Aynur Akyol, Ankara, Türkiye
Nuran Allı, Ankara, Türkiye
Sibel Alper, İzmir, Türkiye
Erkan Alpsoy, Antalya, Türkiye
Nilgün Atakan, Ankara, Türkiye
Ertuğrul H. Aydemir, İstanbul, Türkiye
GülsevİM Azizlerli, İstanbul, Türkiye
Can Baykal, İstanbul, Türkiye
Seher Bostancı, Ankara, Türkiye
Vahide Baysal Akkaya, Isparta, Türkiye
Zeynep Demirçay, İstanbul, Türkiye
Cuyan Demirkesen, İstanbul, Türkiye
Meral Ekşioğlu, Ankara, Türkiye
Sezer Erboz, İzmir, Türkiye
Tülin Ergun, İstanbul, Türkiye

Ayla Gülekon, Ankara, Türkiye
Ali Tahsin Güneş, İzmir, Türkiye
Ali Rıza Gür, Ankara, Türkiye
Oya Gürbüz, İstanbul, Türkiye
Mehmet Ali Güreç, Ankara, Türkiye
Yavuz Harmanyeri, İstanbul, Türkiye
Güliz İkizoğlu, Mersin, Türkiye
Nilsel İlter, Ankara, Türkiye
Mukaddes Kavala, İstanbul, Türkiye
Rebiay Kıran, Kocaeli, Türkiye
Agop Kotogyan, İstanbul, Türkiye
Zafer Kurumlu, Ankara, Türkiye
M. Cem Mat, İstanbul, Türkiye
Hamdi R. Memişoğlu, Adana, Türkiye
İnci Mevlitoğlu, Konya, Türkiye

Güzin Özarmağan, İstanbul, Türkiye
Sedat Özçelik, Sivas, Türkiye
Fezal Özdemir, İzmir, Türkiye
Şebnem Özkan, İzmir, Türkiye
Günseli Öztürk, İzmir, Türkiye
Deniz Seçkin, Ankara, Türkiye
Sedef Şahin, Ankara, Türkiye
Oktay Taşkapan, İstanbul, Türkiye
Şükran Tunalı, Bursa, Türkiye
Ahmet Yaşar Turanlı, Samsun, Türkiye
Serap Utaş, Kayseri, Türkiye
Soner Uzun, Adana, Türkiye
İdil Ünal, İzmir, Türkiye
Şahin Yazar, Antalya, Türkiye
Ertan Yılmaz, Antalya, Türkiye

Özel Sayı Editörü / Supplement Editor
Erol Koç, İstanbul, Türkiye

Yazışma Adresi / Address for Correspondence

TÜRKDERM

Cerrahpaşa Mahallesi Kocamustafapaşa Caddesi No:106 D:1 Cerrahpaşa, Fatih, İstanbul, Türkiye
Tel./Faks: +90 212 589 63 36 e-posta: semrademirel@turkderm.org.tr

Türkderm'de yayınlanan yazı fotoğraf ve şekillerin yayın hakkı Deri ve Zührevi Hastalıklar Derneği'nin yazılı izni ile Galenos Yayınevi Tic.Ltd.Şti.'ne aittir. İzin alınmadan kullanılamaz, mikrofilme çekilemez, teksir veya başka bir teknikte çoğaltılamaz. İlanların sorumluluğu ilan sahiplerine aittir. Türkderm dergisi Mart, Haziran, Eylül ve Aralık aylarında olmak üzere yılda dört sayı yayınlanır. Haziran ve Aralık aylarında olmak üzere yılda iki kez özel sayı yayınlanır. Türkderm basın meslek ilkelerine uymaya söz vermiştir.

The publishing rights for photographs and figures printed in the Turkderm Journal are the property of Galenos Publishing Industry and Marketing Company Ltd, with the written permission of the Association of Dermatology and Venereal Diseases. They may not be used, microfilmed, or reproduced by duplication or any other technique without obtaining previous permission. Responsibility for notices lies with the notice owners. The Turkderm Journal is published in four editions annually, in March, June, September and December. Two special editions are published in June and December. Turkderm is committed to abide by the principles of the publishing profession.

⊗ Bu dergide kullanılan kağıt ISO 9706: 1994 standardına uygundur. (Requirements for Permanence)
National Library of Medicine biyomedikal yayınlarda asitsiz kağıt (acid-free paper/alkalin kağıt) kullanılmasını önermektedir.

⊗ The paper used to print this journal conforms to ISO 9706: 1994 standard (Requirements for Permanence). The National Library of Medicine suggests that biomedical publications be printed on acid-free paper (alkaline paper).

Dergide yayınlanan makalelerin, dergi standartlarına uygunluğunun kontrolü, dizimi, İngilizce makale ve özetlerin, kaynakların kontrolü, düzeltilmesi, derginin yayına hazır hale getirilmesi ve baskısı Galenos Yayınevi Tic. Ltd. Şti. tarafından gerçekleştirilmiştir.

Reviewing the articles' conformity to the publishing standards of the Journal, typesetting, reviewing and editing the manuscripts and abstracts in English and publishing process are realized by Galenos.



Yayınevi / Publishing House

Molla Gürani Mah. Kaçamak Sk. No: 21 34093 Fındıkzade-İstanbul-Türkiye
Tel.: +90 212 621 99 25 Fax: +90 212 621 99 27 E-mail: info@galenos.com.tr
Baskı: Özgün Ofset Matbaacılık Reklamcılık San. ve Tic. Ltd. Şti.
Aytekin Sk. Yeşilce Mh. No:21 34418 4.Levent-İstanbul-Türkiye
Tel.: +90 212 280 00 09 (pbx)
Basım Tarihi: Ağustos 2016 Yayın Türü: Yerel Süreli Yayın
ISSN 1019-214X Online ISSN 1308-6294



www.turkderm.org.tr

2016
Cilt-VOLUME 50

Türkderm

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

Amaç ve Kapsam

Türkderm Dergisi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Derneği'nin bilimsel içerikli süreli yayın organı olup, deri hastalıkları konulu, yayın dili Türkçe ve İngilizce olan, bağımsız ve önyargısız çift-kör hakemlik (peer-review) ilkelerine dayanan uluslararası, periyodik bir dergidir. Türkderm Dergisi Mart, Haziran, Eylül ve Aralık aylarında olmak üzere yılda 4 sayı çıkar. Ayrıca Haziran ve Aralık aylarında 2 özel sayı yayınlar.

Türkderm Dergisi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Derneği'nin bilimsel içerikli süreli yayın organı olup, deri hastalıkları konulu, yayın dili Türkçe olan, özet yayın dili hem Türkçe ve hem İngilizce olan, bağımsız ve önyargısız çift-kör hakemlik (peer-review) ilkelerine dayanan uluslararası, periyodik bir dergidir. Türkderm Dergisi Mart, Haziran, Eylül ve Aralık aylarında olmak üzere yılda 4 sayı çıkar. Ayrıca Haziran ve Aralık aylarında 2 özel sayı yayınlar.

Türkderm Dergisi, **Emerging Sources Citation Index (ESCI), Excerpta Medica/EMBASE, EBSCO Database, CINAHL, Index Copernicus, DOAJ, Gale/Cengage Learning, Türk Medline-Ulusal Atf İndeksi, Türkiye Atf Dizini ve TÜBİTAK/ULAKBİM Türk Tıp Dizini** tarafından indekslenmektedir.

Abone İşlemleri

Türkderm Dergisi ülkemizde görev yapan dermatoloji uzman ve akademisyenlerine ücretsiz olarak dağıtılmaktadır. Derginin tüm sayılarına ücretsiz olarak www.turkderm.org.tr adresinden tam metin ulaşılabilir. Dergiye abone olmak isteyen kişiler Deri ve Zührevi Hastalıklar Derneği'ne başvurmalıdır.

Adres :TÜRKDERM

Cerrahpaşa Mahallesi Kocamustafapaşa Caddesi No:106 D:1 Cerrahpaşa, Fatih, İstanbul, Türkiye

Tel./Faks :+90 212 589 63 36

E-posta :esavk@edu.tr

Web Sayfası :www.turkderm.org.tr

Baskı İzinleri

Baskı izinleri için başvurular Editör ofisine yapılmalıdır.

Editör :Prof. Dr. Ekin Şavk

Adres :TÜRKDERM

Cerrahpaşa Mahallesi Kocamustafapaşa Caddesi No:106 D:1 Cerrahpaşa, Fatih, İstanbul, Türkiye

Tel./Faks :+90 212 589 63 36

E-posta :esavk@edu.tr

Web Sayfası :www.turkderm.org.tr

Reklam

Reklam ile ilgili başvurular Yayınevi'ne yapılmalıdır.

Yayınevi :Galenos Yayınevi Tic .Ltd. Şti.

Adres :Molla Gürani Cad. 22/2 34093 Fındıkzade, İstanbul, Türkiye

Tel. :+90 212 621 99 25

Faks :+90 212 621 99 27

E-posta :info@galenos.com.tr

Web Sayfası :www.galenos.com.tr

Yazarlara Bilgi

Yazarlara Bilgi dergi sayfalarında ve www.turkderm.org.tr web sayfasında yayınlanmaktadır.

Materyal Sorumluluk Reddi

Türkderm Dergisi'nde yayınlanan tüm yazılarda görüş ve raporlar yazar(lar)ın görüşüdür ve Editör, Editöryel Kurul üyeleri ya da Yayıncı'nın görüşü değildir; Editör, Editöryel Kurul üyeleri ve Yayıncı bu yazılar için herhangi bir sorumluluk kabul etmemektedir.

Dergimizde acid-free kağıt kullanılmaktadır.

50

CİLT-VOLUME

2016

www.turkderm.org.tr



İçindekiler

- 01 Türkiye Psoriasis Tedavi Kılavuzu-2016**
Türkiye Psoriasis Tedavi Kılavuzu Hazırlama Grubu
Melih Akyol, Sibel Alper, Nilgün Atakan, Emel Bülbül Başkan, Mehmet Ali Gürer, Erol Koç, Nahide Onsun, Güzin Özarmağan, Nilgün Şentürk, Savaş Yaylı, Sivas, İstanbul, Ankara, Bursa, Samsun, Trabzon, Türkiye
- 02 PSORİASİS GİRİŞ**
Mehmet Ali Gürer, Ankara, Türkiye
- 04 HASTALIK ŞİDDETİNİN TANIMLANMASI**
Emel Bülbül Başkan, Bursa, Türkiye
- 07 TOPIKAL TEDAVİ**
Savaş Yaylı, Trabzon, Türkiye
- 13 FOTOTERAPİ**
Melih Akyol, Sivas, Türkiye
- 18 METOTREKSAT**
Nilgün Şentürk, Samsun, Türkiye
- 22 SİSTEMİK RETİNOİDLER**
Güzin Özarmağan, İstanbul, Türkiye
- 26 SİKLOSPORİN**
Nahide Onsun, İstanbul, Türkiye
- 29 PSORİASİSTE BİYOLOJİK AJAN KULLANIMI**
Erol Koç, İstanbul, Türkiye
- 33 ETANERSEPT**
Sibel Alper, İstanbul, Türkiye
- 37 İNFLİKSİMAB**
Mehmet Ali Gürer, Ankara, Türkiye
- 40 ADALİMUMAB**
Nilgün Atakan, Ankara, Türkiye
- 43 USTEKİNUMAB**
Erol Koç, İstanbul, Türkiye
- 46 SEKUKİNUMAB**
Nilgün Atakan, Ankara, Türkiye
- 48 PSORİASİSTE KOMBİNASYON TEDAVİLERİ**
Erol Koç, İstanbul, Türkiye
- 52 ÖZEL DURUMLARDA TEDAVİ ALGORİTMALARI**
Emel Bülbül Başkan, Bursa, Türkiye

Psoriasis toplumda %2-3 oranında sıkça görülen, iyileşme ve alevlenme dönemleriyle seyreden, kronik, enflamatuvar bir hastalıktır. Etiyolojisinde birçok faktör suçlanmaktadır. Genetik ve çevresel faktörler hastalık patogenezinde birlikte rol alırlar. Psoriasisde anormal keratinosit diferansiyasyonu ile beraber olan epidermal hiperproliferasyon ile sonuçlanan kompleks immünolojik reaksiyon vardır.

Psoriasisin immünoopatogenezinde; keratinositler ve dendritik hücreler gibi immün sistem elemanlarının aktivasyonunu takiben, özellikle deriye göç eden T hücrelerinin aktivasyonu, interlökin (IL)-12 ve 23 gibi sitokinlerin etkisiyle Th1 ve Th17 gibi bazı fonksiyonel T hücre subpopülasyonlarının gelişimi vardır. Bunlar da tümör nekrozu faktörü-alfa, IL-17 ve 22 gibi pro-enflamatuvar sitokinlerin salgılanmasına yol açarlar. Adezyon molekülleri ve diğer mediyatörlerin salgılanmasıyla psoriasisdeki enflamatuvar sürecin artmasına yol açarlar. Bu döngünün sonucunda tipik epidermal mikroapse oluşumu ile sonuçlanan aşkar nötrofil göçü ortaya çıkar. Artmış proliferatif aktivite ve keratinositlerin anormal maturasyonu, psoriasis için karakteristik olan hiper ve parakeratoza yol açar.

Psoriasisde deri tutulumu tipiktir. Eritemli zeminde beyaz sedefi renkte skuamlarla tipik klinik görüntüsü ile tanı konması kolaydır. Ayrıca deri tutulumu yanında tırnak ve eklem tutulumu ile de seyretmektedir. Ayrıca metabolik sendrom, kardiyovasküler hastalık, artrit, enflamatuvar barsak hastalığı gibi bazı ko-morbiditelerin psoriasisle eşlik etmesi altta yatan enflamatuvar sürecin birçok organa zarar verdiğinin kanıtı olarak karşımıza çıkmaktadır. Ayrıca başkaca daha önemli bir konu da psoriasisin hastaların yaşam kalitesini ciddi derecede olumsuz etkilemesidir. Yapılan araştırmalarda psoriasisde hastaların yaşam kalitesinin fiziksel ve psikolojik değerlendirmelerde kanser ve diyabet gibi diğer temel kronik hastalıklar kadar etkilendiğini ortaya koymuştur. Yapılan çalışmalarda psoriasisli hastalarda özgüven eksikliği, anksiyete, depresyon, kendini değersiz hissetme gibi durumlarla kişinin aile ve sosyal yaşamında ve iş hayatında bozulmalar olduğunu ortaya çıkarmıştır. Psoriasisde yaşam kalitesinde düşme ve fizikososyal eksiklik nedeniyle uygun etkili tedaviye ve uzun süreli hastalık kontrolüne ihtiyaç duyulduğu kesindir. Bu ve benzer sebeplerle psoriasis hastalarının tedavi ile ilgili ortak sorunları, tedaviye güvenlerinin kalmamış olmasıdır. Hastalar genellikle tedavi olmak istemezler, verilen tedavileri yetersiz bulurlar ve bir şekilde kendi başlarının çaresine bakarlar. Bu davranış modelinde; uygulanan tedavilerin zor, zahmetli ve yan etkilerinin olmasının da rolü olduğu açıktır. Hastaların sadece %25'i kendilerine uygulanan tedavilerden memnun iken, geri kalan büyük çoğunluğu tedaviyi yetersiz bulmaktadır.

Psoriasisde tedavi seçenekleri arasında topikal tedaviler, sistemik konvansiyonel tedaviler olarak bilinen metotreksat, asitretin ve siklosporin, fototerapi (psoralen ultraviyole A, dar band ultraviyole B) bulunmaktadır. Ayrıca psoriasisin immünoopatogenezinin son yıllarda daha net olarak ortaya konmasıyla birlikte biyolojik tedaviler olarak bilinen monoklonal antikorlar ya da reseptör füzyon proteinleri hastalığı kontrol altına almada iyi seçilmiş olgularda çok iyi bir seçenek olarak karşımıza çıkmakta ve özellikle hastaların bozulmuş yaşam kalitelerini yükselterek sosyal yaşamın içine tekrar sokmakta oldukça başarılı görünmektedir.

Ortaya çıkardığımız bu kılavuz, Türkiye'deki dermatoloji uzmanlarına yönelik psoriasisde uygun tedavinin seçimi konusunda bir yol gösterici olmayı hedeflemektedir. Daha önce 2012 yılında yine aynı dergide yayımlanan bu kılavuz, 2016 yılı itibarıyla yeni bilgiler eklenerek ve daha da genişletilerek siz değerli meslektaşlarımızın yararlanması için güncellenmiştir. Bu kılavuzla birlikte hastaya uygun tedavi seçiminde göz önünde bulundurulması gereken hastalık şiddetinin belirlenmesi, tedavi fazlarının tanımlanması ve tedavi hedeflerinin tanımlanması yapılmış, tedavi seçenekleri tarafsız irdelenmiş, özel durum algoritmaları ele alınmış ve bunun sonucunda kullanılacak tedavi yöntemleri güncel kılavuzlar, meta-analitik çalışmalar ve Türkiye'deki deneyimlerden de yararlanılarak ortaya konmuştur.

Türkiye Psoriasis Tedavi Kılavuzu Hazırlama Grubu Adına Prof. Dr. Erol KOÇ

KISALTMALAR

PAŞİ=PAŞİ: Psoriasis Alan Şiddet İndeksi=Psoriasis Area Severity Index

DYKİ=DLQI: Dermatoloji Yaşam Kalite İndeksi=Dermatology Life Quality Index

DGD=PGA: Doktorun Global Değerlendirmesi=Physicians Global Assessment

VYA=BSA: Vücut yüzey alanı=Body surface area

HRQoL: Sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi

MTX: Metotreksat

ADA: Adalimumab

Anti-TNF: Anti-tümör nekroz faktörü

ETA: Etanersept

INH: İzoniyazid

İGST: İnterferon gama salınım testi

İNF: İnfliksimab

LTBE: Latent tüberküloz enfeksiyonu

RiF: Rifampisin

TB: Tüberküloz

TDI=PPD: Protein purifiye derivate=Tüberkülin deri testi

BCG: Basil Calmet Guerrin

TNF-alfa: Tümör nekroz faktörü-alfa

CRP: C-reaktif protein

NYKB: New York Kalp Birliği

PUVA: Psoralen ultraviyole A

UVB: Ultraviyole B

dbUVB: Dar band ultraviyole B

MED: Minimal eritem dozu

MS: Multipl skleroz

FDA: Food Drug Administration (Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi)

DSÖ=WHO: Dünya Sağlık Örgütü=World Health Organization

EMEA: European Medicine Agency

HBV: Hepatit B virüs enfeksiyonu

HCV: Hepatit C virüs enfeksiyonu

HIV: Human immunodeficiency virus

NSAİ: Nonsteroid anti-enflamatuvar

IgG: İmmünglobulin G

IL: İnterlökin

Th: T helper hücresi

IFN: İnterferon

MACE: Major Cardiovascular Events=Majör kardiyovasküler olaylar

ALT: Alanin aminotransferaz

AST: Aspartat aminotransferaz

GGT: Gama glutamil transferaz

LDH: Laktat dehidrojenaz

ALP: Alkalen fosfataz

KC: Karaciğer

PIIINP: Prokollajen III aminoterminal peptid

TE: Transient elastografi

TÜRKİYE PSORİASİS TEDAVİ KILAVUZU-2016

Türkiye Psoriasis Tedavi Kılavuzu Hazırlama Grubu

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

Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Sivas, Türkiye
*İstanbul Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
**Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
***Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye
****Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
*****Bahçeşehir Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
*****Bezmialem Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
*****İstanbul Üniversitesi Çapa Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
*****Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Samsun, Türkiye
*****Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Trabzon, Türkiye

Öz

Psoriasis; kronik, tekrarlayıcı, etiyojisi kesin olarak bilinmeyen, enflamatuvar, hiperproliferatif bir deri hastalığıdır. Deri tutulumu yanında sıklıkla eklem tutulumu ile seyretmekte ancak metabolik sendrom, kardiyovasküler hastalık, psikolojik/psikiyatrik bozukluklar, enflamatuvar barsak hastalığı gibi komorbiditelerin psoriasis eşlik etmesi, altta yatan enflamatuvar sürecin birçok organa zarar verdiğini göstermektedir. Bunun yanı sıra psoriasis, hastaların yaşam kalitelerini de önemli derecede etkilemektedir. Psoriasis hastalarında yaşam kalitesi, fiziksel psikolojik değerlendirmelerde kanser ve diyabet gibi diğer temel kronik hastalıklar kadar etkilenmektedir. Hastalığın kendisi ve tedavisi itibarıyla kişinin iş hayatında, günlük yaşamında zaman ve iş gücü kaybı nedeni ile büyük performans kaybına neden olmaktadır. Psoriasisin topikal ya da sistemik birçok tedavi seçeneği vardır. Hafif şiddetli psoriasis olgularında topikal tedaviler yeterli ve başarılı olurken, orta ve şiddetli olgularda artmış enflamatuvar etki nedeniyle komorbiditeleri engellemek ve artrit ile başa çıkabilmek için sistemik tedaviye gecikmeden başlanması önerilmektedir. Topikal tedavi genel olarak hafif psoriasisli olgularda tek başına, orta ya da şiddetli olgularda ise sistemik tedaviye ya da fototerapiye ek olarak kullanılır. Sistemik tedavi endikasyonları ise eritrodermik psoriasis, jeneralize püstüler psoriasis, psoriatik artrit ve topikal tedaviler ya da fototerapiye yanıtız-uyumsuz, yaşam kalitesinde ciddi azalmaya neden olan orta-şiddetli plak psoriasisdir. Psoriasisin patofizyolojisinde immünolojinin rolünün giderek daha iyi anlaşılması psoriasisin oluşumundaki moleküler mekanizmaları etkileyen yeni kuşak biyolojik tedavilerin geliştirilmesini sağlamıştır. Günümüzde psoriasis tedavisinde sistemik olarak siklosporin, metotreksat veya acitretin; biyolojik tedavi olarak etanercept, infliximab, adalimumab veya ustekinumab kullanılmaktadır. Bu kılavuz Türkiye'deki dermatoloji uzmanları için psoriasis hastalarında uygun tedavinin seçimi konusunda kanıt dayalı bir yol gösterici olmayı hedeflemektedir. Bu kılavuzla hastaya uygun tedavi seçimi göz önünde bulundurulması gereken hastalık şiddetinin belirlenmesi, tedavi fazlarının ve tedavi hedeflerinin tanımlanması yapılmış ve uygun tedavi yöntemleri hakkında güncel kılavuzlar, meta-analitik çalışmalar ve Türkiye'deki deneyimler ışığında konsensus önerileri ortaya konulmuştur. 2012 yılında yayımlanan bu kılavuz, 2016 yılında yeni bilgiler eklenerek yeniden gözden geçirilmiştir.

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

Summary

Psoriasis is a common, chronic, recurrent, inflammatory disease of the skin with unknown etiology. In addition to skin involvement, joint involvement is often seen in psoriasis; however as comorbidities including metabolic syndrome, cardiovascular diseases, psychological/psychiatric disorders and inflammatory bowel disease accompany psoriasis, the inflammatory process underlying has been shown to damage several organs. It is also known that the risk of mortality is increased in patients with severe psoriasis. What's more, psoriasis significantly affects the patients quality of life. According to physical/psychological examinations, the quality of life is affected from psoriasis as much as other chronic diseases like cancer or diabetes. Psoriasis leads to massive performance loss because of time and work loss at business and daily life as a result of either disease itself or its treatment. Psoriasis has several treatment modalities either topical or systemic. Topical treatment is sufficient and successful for mild psoriasis but early systemic therapy is recommended for moderate and severe psoriasis to prevent comorbidities due to increased inflammatory effect and to manage psoriatic arthritis. Topical treatment is usually applied alone for mild cases and in combination with systemic therapy or phototherapy for moderate or severe cases. Indications for the systemic therapy includes erythrodermic psoriasis, generalized pustular psoriasis, psoriatic arthritis and moderate-severe plaque psoriasis that causes serious decrease at quality of life which is irresponsive-incompatible to topical modalities or phototherapy. As the role of the immunology in pathophysiology of psoriasis is better understood, new generation of biological therapies affecting molecular mechanisms which take role at onset of psoriasis have been developed. Today, cyclosporine, methotrexate, and acitretin are used systemically; etanercept, infliximab, adalimumab or ustekinumab are used for biologic therapy for treatment of psoriasis. In this guideline severity of psoriasis has been determined, treatment phases and treatment goals have been identified and consensus recommendations have been proposed about appropriate treatment modalities in the light of recent guidelines, meta-analytic studies and experiences in Turkey. This guideline, published in 2012, have been updated in 2016 by adding new information.

Keywords: Psoriasis, guideline, treatment, topical treatment, systemic treatment

PSORIASIS GİRİŞ

Mehmet Ali Gürer

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Psoriasis toplumda sık görülen, ataklarla ve remisyon dönemleri ile kronik olarak seyreden, enflamasyonla karakterize bir hastalıktır. Genel popülasyonda prevalansının %1,5-2 olduğu kabul edilmektedir^{1,2}. Psoriasis, multifaktöriyel etiyojolojiye 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 sahiptirler³. Psoriasisde görülen doku reaksiyonu şiddetli enflamatuvar 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. İnterlökin (İL)-12 ve İL-23 gibi bazı sitokinlerin etkisiyle Th1 ve Th17 gibi fonksiyonel T hücre subpopülasyonları gelişir. Bunlar da tümör nekrozu faktörü-alfa, İL-17 ve İL-22 gibi pro-enflamatuvar sitokinlerin salgılanmasını sağlarlar. Adezyon molekülleri ve diğer mediatörlerin salgılanması psoriasisdeki enflamatuvar 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 hiper-parakeratoza yol açar³. Psoriasis deri yanında sıklıkla eklem tutulumu ile seyretmekte ancak metabolik sendrom, kardiyovasküler hastalık, psikolojik/psikiyatrik bozukluklar, enflamatuvar barsak hastalığı, insülin direnci gibi ko-morbiditelerin psoriasisle eşlik etmesi altta

yatan enflamatuvar 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 hastalarda 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 fizikososyal eksiklik nedeniyle uygun etkili tedaviye ve uzun süreli hastalık kontrolüne ihtiyaç vardır. Hastaların yalnız %25'i kendisine uygulanan tedavilerden memnun iken %50'den fazlası tedaviyi orta derecede yeterli ve %20'si ise az yeterli bulmaktadırlar¹⁻⁴. Hafif şiddetli psoriasis olgularında topikal tedaviler yeterli ve başarılı olurken, orta ve şiddetli olgularda artmış enflamatuvar etki nedeniyle ko-morbiditeleri engellemek ve artrit ile başa çıkabilmek için sistemik tedaviye gecikmeden başlanması önerilmektedir¹⁻⁴. Psoriasis Dünya Sağlık Örgütü tarafından 2014 yılı Mayıs ayında kronik, bulaşıcı olmayan bir hastalık olarak kabul edildi. Hastalığın en fazla "damgalanma" şeklinde ortaya çıkan psiko-sosyal yüküne ek olarak psoriasisli pek çok kişinin bilinçlenme konusundaki eksiklikler ve yeterli tedaviye erişimde yaşadıkları sıkıntılardan dolayı olumsuz etkilendikleri de tespit edildi. Bu değerlendirmeler psoriasis tedavi kılavuzlarının önemini bir kez daha vurgulamış oldu. 2012'de Turkderm Dergisi'nde yayınlanmış olan Türkiye Psoriasis Tedavi Kılavuzu'nun

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Mehmet Ali Gürer, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
Tel.: +90 533 424 42 62 E-posta: mgurer@gazi.edu.tr

*Turkderm-Deri Hastalıkları ve Frengi Arşivi Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.
Turkderm-Archives of the Turkish Dermatology and Venerology, published by Galenos Publishing.*

yeni bilgiler ve deneyimler ışığında güncellenmesiyle ortaya çıkarılan 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 belirlenmesi, tedavi fazlarının tanımlanması ve tedavi hedeflerinin tanımlanması yapılmış ve bunun sonucunda kullanılacak tedavi yöntemleri güncel kılavuzlar, meta analitik çalışmalar ve Türkiye'deki deneyimlerden de yararlanılarak ortaya konulmuştur.

Kaynaklar

1. Alper S, Atakan N, Güner MA, Onsun N, Özarmağan G: Güncellenmiş Türkiye Psoriasis Biyolojik Ajan Kullanım Kılavuzu. Turkderm 2010;44:105-12.
2. Pathirana D, Ormerod AD, Saiag P, et al: European S3-guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. J Eur Acad Dermatol Venereol 2010;24:117-8.
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;9(Suppl 2):64-84.
4. Mrowietz U, Steinz K, Gerdes S. Psoriasis: to treat or to manage? Exp Dermatol 2014;23:705-9.

HASTALIK ŞİDDETİNİN TANIMLANMASI

Emel Bülbül Başkan

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye

Giriş

Psoriasis şiddetinin değerlendirilmesi çok yönlüdür ve maalesef hastalığın şiddetini her yönüyle değerlendirebilen tek bir araç yoktur¹. 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^{1,2}. 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 olması nedeniyle günlük pratikte tercih edilebilir^{3,4}. Tutulum gösteren alanların % dağılımını gösteren vücut yüzey alanı (VYA) PAŞİ uygulanamadığı durumlarda kullanılabilecek diğer bir basit ölçektir.

Psoriasis sosyal damgalamadan fiziksel disabiliteye ve emosyonel bozukluklara kadar birçok alanda olumsuz etkileri olabilen kronik bir hastalıktır. Dolayısıyla günümüzde psoriasis şiddeti tanımlanırken hastalığın yaşam kalitesi üzerine etkisini hasta tarafından değerlendirilen 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)^{1,2}. 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 tanımlanabilir⁵:

Hafif plak Psoriasis

VYA ≤10 / PAŞİ ≤10 / DGD ≤2 ve DYKİ ≤10

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

Orta-Şiddetli Plak Psoriasis

VYA ≤10 / PAŞİ ≤10 / DGD >2 ve DYKİ >10

VYA ve PAŞİ skoru 10'un altında olmasına rağmen DYKİ'nin 10'un üzerinde olması hastalığın hasta üzerindeki negatif etkisini yansıtır ve bu durum genellikle aşağıdaki belirtilerin varlığında ortaya çıkmaktadır. Dolayısıyla bu belirtilerin varlığında hastalık orta şiddetli olarak tanımlanır⁵.

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.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Emel Bülbül Başkan, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye
Tel.: +90 533 257 57 77 E-posta: bbemel@uludag.edu.tr

*Türkderm-Deri Hastalıkları ve Frengi Arşivi Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.
Turkderm-Archives of the Turkish Dermatology and Venerology, published by Galenos Publishing.*

VYA >10 / PAŞİ >10 / DGD >2 ve DYKİ >10

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

Tedavi Fazlarının Tanımlanması

Günümüzde birçok kronik hastalıkta olduğu gibi psoriasis tedavisi de iki fazlı olarak kabul edilmektedir⁵. İlk fazında lezyonlarda tam veya tama yakın iyileşme/silinme, ikinci fazında ise sağlanan iyileşmenin/silinmenin devamlılığı, korunması hedeflenmektedir.

İndüksiyon Fazı

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

İdame Fazı

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

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 ulaşamadığı takdirde hangi uygulamaların yapılması gerektiğini de belirler. Psoriasis tedavisinde minimum hedef PAŞİ skorunda %50 değişim olması yani PAŞİ50'ye ulaşılmasıdır. PAŞİ50'ye ulaşmadığı 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^{6,7}.

İndüksiyon Fazı Sonunda Tedavi Başarısının Tanımı

İndüksiyon fazı sonunda PAŞİ skorunda %75 ve üzeri gerileme olması diğer bir deyişle en az PAŞİ75'e ulaşılması halinde (veya DGD \leq 2, PAŞİ \leq 5) tedaviye devam edilir.

İndüksiyon Fazı Sonunda Kısmi Yanıtın Tanımı

İndüksiyon fazı sonunda PAŞİ skorunda %50 ile %75 arasında bir gerileme olması durumunda (veya PAŞİ \leq 10) DYKİ'ye bakılır ve DYKİ \leq 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 ulaşamadığı 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 değiştirilebilir veya adjuvan eklenebilir⁸.

İdame Fazında Tedavi Başarısının Tanımı

İndüksiyon fazında elde edilen tedavi başarısının devamlılığının sağlanması, diğer bir deyişle PAŞİ75'in (veya DGD \leq 2, PAŞİ \leq 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 \leq 10) DYKİ'ye bakılır. DYKİ <5 ise tedaviye devam edilir, DYKİ \geq 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 edilir⁸.

Rebound

Tedavi bitiminden sonraki üç ay içinde başlangıç PAŞİ skorunda %125 artış veya psoriasis morfolojisinde değişim (eritrodermik veya jeneralize püstüler) rebound olarak kabul edilir⁸.

Orta şiddetli psoriasisde tedavi hedefleri

1. İdeal tedavi hedefi;

- PAŞİ 90,

- DGD \leq 1, veya topikal tedavilerle kontrol altında minimal hastalık (DGD \leq 2 ve PAŞİ <5),

- DYKİ \leq 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 \leq 1,

- DYKİ <5.

3. Minimum etkinlik kriteri;

- PAŞİ50,

- PAŞİ <50 ve DYKİ <5

Daudén ve ark.'dan alınmıştır⁸.

Kaynaklar

1. 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 Venerol* 2010;24(Suppl 2):2-9.
2. 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.
3. 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.
4. Radtke MA, Reich K, Spehr C, Augustin M: Treatment goals in psoriasis routine care. *Arch Dermatol Res* 2015;307:445-9.
5. 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.
6. 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.
7. Reich K, Mrowietz U: Treatment goals in psoriasis. *J Dtsch Dermatol Ges* 2007;5:566-74.
8. 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.

TOPIKAL TEDAVİ

Savaş Yaylı

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Trabzon, Türkiye

Giriş

Psoriasis hastalarının %70-80'i sınırlı/lokalize hastalığa sahip olup yalnızca topikal tedavi ile yönetilmektedir^{1,2}. Böylece topikal tedavi, hastaların büyük çoğunluğunda kullanılan en yaygın tedavi şekli olup, etkin uygulama büyük önem taşımaktadır. Ayrıca topikal tedavi, fototerapi veya sistemik tedavi alan hastalardaki dirençli lezyonlarda da kombinasyon şeklinde kullanılabilir.

Genel Prensipler

Psoriasis hastalarının büyük çoğunluğunda deri lezyonları, vücut yüzey alanının %5'inden azında yerleşmiştir³. Bu hastalar, doğrudan lezyonu hedefleyen, etkili ve güvenli topikal ilaçlarla tedavi edilebilir. Uygulamanın zaman alıcılığı ve zahmetli oluşu, uzun idame tedavi gereksinimi, kısmi tedavi yanıtı, tedavi etkinliğine duyulan güvensizlik, negatif yaşantılar, net olmayan kullanım şekli, ilaç formülasyonunun yarattığı zorluklar ve yan etki korkusunun beslediği uyum problemleri topikal tedavinin temel dezavantajlarını oluşturur^{4,5}. Topikal tedavide kömür katranı, ditranol ve salisilik asitin kullanıldığı uzun yılların ardından, psoriasis topikal tedavisinde günümüzdeki ilk seçenek ilaçlar kortikosteroidler, D vitamini analogları, kortikosteroid/D vitamini analogu kombine preparatı, tazaroten, takrolimus ve pimekrolimustur (Tablo 1)⁴. Psoriasis topikal tedavisi ile ilgili güncel en geniş Cochrane sistematik derlemesinde, en etkin ilaçlar olarak bildirilen topikal kortikosteroidler ve vitamin D analogları, gövde lezyonlarında benzer etkinlik gösterirken, saçlı deride topikal kortikosteroidler daha etkili bulunmuştur. Bu iki ilacın kombinasyonu, tek başına etkinliklerinden daha

üstündür⁶. Saçlı deri, intertrijöz bölgeler veya genital bölge tutulumunun, topikal tedavide özel yaklaşımlar gerektirdiği de unutulmamalıdır (Tablo 2). Psoriasis topikal tedavisi iyi tolere edilse de mutlaka dermatolog izleminde olmalıdır⁴. Psoriasis hastalarında topikal tedavinin başarısı, hastanın tedaviye uyumu ile yüksek oranda ilişkilidir. Hastaların çoğunda topikal tedaviye uyum zayıftır. Topikal tedaviye uyumun artırılması ile ilgili öneriler Tablo 3'te özetlenmektedir. Topikal tedavilerin kombinasyonlar şeklinde kullanımı da oldukça yaygındır. Bu kullanımları değerlendiren geniş bir sistematik literatür taraması, kortikosteroidlerin D vitamini analogları ile kombinasyonunun etkinliği arttırdığını ortaya koyarken, kalsinörin inhibitörleri veya tazaroten ile kombinasyonlarının ise katkı sağlamadığını bildirmektedir⁷.

1. Kortikosteroidler

Lokalize ve hafif şiddette psoriasisde ilk tedavi seçeneğidir^{1,4,8}. Topikal kortikosteroidler vazokonstriktif yeteneklerine göre Stoughton-Cornell sınıflandırmasıyla yedi güç sınıfına ayrılır.

Tablo 1. Psoriasisde topikal tedavi seçenekleri*

Birinci seçenek ilaçlar	Kortikosteroidler D vitamini analogları** Kalsipotriol+Betametazonpropionat Kalsinörin inhibitörleri Tazaroten***
İkinci seçenek ilaçlar	Salisilik asit Antralin
Destek tedavi	Nemlendiriciler
*Mentel ve ark.'nın ¹ çalışmasından uyarlanmıştır, **Ülkemizde yalnızca kalsipotriol mevcuttur, ***Ülkemizde bulunmamaktadır	

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Savaş Yaylı, Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Trabzon, Türkiye
Tel.: +90 505 540 85 05 E-posta: savasyayli@gmail.com

Çeşitli kortikosteroidlerin, krem, merhem, losyon, jel, köpük, sprey ve şampuan gibi birçok farklı formülasyonu mevcutsa da, ne yazık ki ülkemizde bu form zenginliği yoktur.

Etki Mekanizması

Anti-enflamatuvar, antiproliferatif, immünsüpresif ve vazokonstrüktif etkilerini, hücre içi kortikosteroid reseptörlerine bağlandıktan sonra pro-enflamatuvar birçok sitokin kodlanmasını sağlayacak çeşitli genlerde, birçok gen transkripsiyonunu düzenleyerek gerçekleştirirler⁸⁻¹⁰.

Doz Rejimi

Lokal ve sistemik yan etkileri nedeniyle en yüksek güce sahip ilaçlarla en uzun süreli tedavinin 2-4 hafta olması savunulmaktadır¹. Çok güçlü ve güçlü sınıftan kortikosteroidlerin kullanımı dört haftayı geçmemeli, kontrol altına alınan hastalıkta, haftada 1-2 kez inen sıklıkta, daha zayıf kortikosteroidlerle devam edilmelidir⁴. Psoriasis topikal tedavisi üzerine güncel meta analizlerin birinde kesintisiz kullanımda maksimum 8 haftaya kadar, aralıklı kullanımda ise 52 haftaya kadar uygulanabilecekleri belirtilmektedir¹¹. Uygun güçte kortikosteroidin ve formülasyonun seçiminde, hasta yaşı, hastalığın şiddeti, tedavi edilecek bölgenin yanında hasta tercihi de önemlidir. Kortikosteroidlerin daha düşük güce sahip olanları, yüz ve intertrijnoz bölgeler ve bebeklerde sınırlı süre ile kullanılmalıdır. Erişkinlerde, orta ve üzeri güçte kortikosteroidler ilk seçenek olarak uygulanmalıdır. Kronik kalın plakları olan hastalar yüksek güçteki kortikosteroidlerle tedaviyi gerektirir.

Etkinlik

Topikal kortikosteroidlerle yapılan çalışmalar daha çok kısa dönem etkinliği gösterirken, uzun dönem etkinlik ve güvenlilik verileri sınırlıdır. Güç sınıfları farklı olan topikal kortikosteroidlerle %41'den %92'ye değişen oldukça farklı etkinlik oranları bildirilmiştir¹. Klobetazol ile yapılan 81 ve 279 hasta içeren ikişer haftalık çalışmalarda, tamamen veya tama

yakın düzelleme oranları, sırasıyla %58 ve %68 olarak saptanmıştır^{12,13}. Formülasyon ve oklüzyon varlığı etkide belirgin değişimlere yol açar. Oklüzyon, sınıf 5 bir kortikosteroid olan flurandrenolid %0,1'i, sınıf 1 etkinlik sağlar hale dönüştürebilir¹⁴. Düşük güce sahip kortikosteroidler ile klasik plak tip psoriasis tedavisinde sınırlı fayda sağlanabilmektedir. Uzun dönem kullanıma ait sınırlı veri nedeniyle, etkinlik kaybı 'taşiflaksi' yalnızca teorik bir risk olarak görünmektedir. Tedaviye uyumsuzluk etki kaybının bir başka önemli nedeni olarak gösterilmektedir^{6,15}.

Yan Etkiler

Topikal kortikosteroidlerin kullanımında temel sınırlayıcılar özellikle sınıf 1 kortikosteroidlerle görülebilen atrofi ve sistemik emilim riski olup yüz ve intertrijnoz bölgeler yan etkiler için en yatkın alanlardır^{1,4}. Her ne kadar güncel Cochrane sistematik derlemesi atrofi ve sistemik yan etkilerin kayda değer bulunmadığını bildirirse de, uzun dönem kullanıma ilişkin verilerin sınırlılığı ve bunlar içerisinde olası atrofının detaylıca değerlendirilmemiş olmasının altını çizmektedir. Topikal kortikosteroidler, D vitamini analoglarına göre daha az irritasyon oluştururlar⁶. Başlıca yan etkiler Tablo 3'te listelenmektedir. Klinik yanıt gerçekleştikten sonra daha düşük etkide bir kortikosteroid geçip idame tedavisi oluşturma, hafta sonları aralıklı kullanım, diğer kortikosteroid dışı preparatlarla kombinasyon yan etkilerin önüne geçmek için gereken stratejilerdir¹.

Gebelerde ve Çocuklarda Kullanım

Tüm topikal kortikosteroidlerin gebelik kategorisi C'dir. Bununla birlikte zayıf ve orta etkili kortikosteroidler, nemiendiricilerle birlikte gebelik ve laktasyondaki lokalize psoriasis olgularında ilk seçenek topikal tedavi olarak gösterilmektedir¹⁶⁻¹⁸. Bebekler ve çocuklarda lokal yan etkiler yanı sıra büyüme gelişme geriliği gibi sistemik yan etkiler açısından yakın izlem gereklidir. Topikal kortikosteroidlerle ilgili özet bilgiler Tablo 4'te listelenmektedir.

Tablo 2. Lezyonların lokalizasyonuna göre topikal tedavi öncelikleri*†

Gövde ve ekstremiteler	Güçlü etkili kortikosteroidler Kalsipotriol+Betametazonpropionat D vitamini analogları
Saçlı deri	Güçlü etkili kortikosteroidler D vitamini analogları
Yüz ve kıvrım bölgeleri	Zayıf-orta etkili kortikosteroidler Kalsinörin inhibitörleri
*Mason ve ark. ¹ nin ⁶ çalışmasından uyarlanmıştır, †Etkinlik sıralaması değildir	

Tablo 3. Topikal tedaviye uyum: Nasıl arttırılmalı?

Topikal uygulamalar ile ilgili etkili bilgilendirme yapılmalı Orta-şiddetli hastalıkta (öz. VYA >%10) monoterapi olarak önerilmemeli Lezyonların lokalizasyonuna ve morfolojik özelliklerine göre uygun formlar seçilmeli Akral alanlar başta olmak üzere infiltrate lezyonlarda oklüzyon değerlendirilmeli Tedavi olabildiğince basitleştirilmeli; uygulaması kolay ilaçlar (mümkünse günde tek uygulama) seçilmeli
*Menter ve ark. ¹ ile Puig ve ark. ¹ nin ⁵ çalışmalarından uyarlanmıştır, VYA: Vücut yüzey alanı

2. D Vitamini Analogları

Sentetik D vitamini analogları, 1990'ların başından beri psoriasis tedavisinde kullanılmaktadır. Kalsipotriol, kalsitriol ve takalsitol, topikal kortikosteroidlerle birlikte lokalize, hafif şiddette psoriasis tedavisinde ilk sıra tedavi seçeneğidir¹⁹.

Etki Mekanizması

D vitamini reseptörlerine bağlanarak keratinosit proliferasyonunu inhibe edip farklılaşmayı normal seyrine çevirir¹. Çok güçlü kortikosteroidlerden daha az etkili olmakla birlikte, kortikosteroid kombinasyonu ile etkinliği arttırır, atrofi gibi uzun dönem yan etkilerini de azaltmaktadır.

Doz Rejimi

Günde iki kez önerilen D vitamini analogları yönetimi yanında, kombinasyon rejiminde, zamanla hafta sonu kortikosteroid, hafta içi D vitamini analogları kullanımına geçilerek, uzun dönemde kortikosteroidlere bağlı gelişebilen atrofi riski azaltılabilmektedir⁴.

Etkinlik

Ülkemizdeki tek preparat olan kalsipotriolün etkinliğini değerlendiren 277 psoriatik hastayı içeren randomize plasebo kontrollü sekiz haftalık

bir çalışmada tedavi sonucunda hastaların %70'inde, %75'in üzerinde başarı tanımlanmıştır²⁰. Ultraviyole A (UVA) ile inaktif olduğundan, UVA uygulamasından önce kullanılmamalıdır¹.

Yan Etkiler

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

Gebelerde ve Çocuklarda Kullanım

Gebelik kategorisi C'dir. Çocuklardaki kullanımının hafif iritasyonlar dışında etkili ve tolere edilebilir olduğu gösterilmiştir²¹. D vitamini analogları ile ilgili özet bilgiler Tablo 5'te sıralanmaktadır. Kalsipotriol dışındaki sentetik D vitamini türevleri takalsitol ve kalsitriol halen ülkemizde bulunmamaktadır. Kalsitriol, intertrijnoz alanlar ve yüz için daha az irritatif bir seçenek sunmaktadır⁴.

Tablo 4. Topikal kortikosteroidler: Özet*

Endikasyon	Hafif şiddette plak tip psoriasisde monoterapi Orta ve şiddetli psoriasisde kombine terapi Yüz ve intertrijnoz bölgelerde zayıf etkili formları ile monoterapi veya kombine terapi
Doz	Günde 1-2 kez Topikal ve sistemik ilaçlar, UV kombinasyonu mümkün
Güç sınıfı, doz, süre ilişkisi	Sınıf 1: Eldeki verilere göre 2-4 hafta Daha düşük güçtekiler: Optimal son nokta bilinmemekte Klinik yanıt sağlandıktan sonra aşamalı azaltım gerekli Kontrolsüz uzun süreli kullanım önerilmez Klobetazol ve halobetazol: Maksimum doz haftada 50 gr
Yan etkiler	Uzun süreli ve sık kullanımda yan etki riskinde artış Lokal: Atrofi, telanjiektazi, stria, purpura, rozasea, kontakt dermatit Sistemik: Orta ve güçlü sınıfla hipotalamik-pituitar-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 enfeksiyon riskinde artış?
Gebelik/laktasyon	Kategori C: Zayıf-orta etkilileri güvenli olarak değerlendirilmekte
Çocuklarda kullanım	Emilime bağlı büyüme gelişme geriliği dahil sistemik etkiler açısından dikkatli olunmalı
Başlangıçta testler	Yok
Uzun süre kullanımda izlem	Çocuklarda büyümenin değerlendirilmesi Atrofi açısından değerlendirme
*Menter ve ark. ¹ ile van de Kerkhof ve Nestle ⁸ çalışmalarından uyarlanmıştır, UV: Ultraviyole	

3. Kalsipotriol-Betametazon Dipropionat

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

Etkinlik/Doz Rejimi/Yan Etkiler

Dört haftalık tedavi sonucunda etkinliğin değerlendirildiği 1,603 hastalık bir çalışmada kalsipotriol ve betametazonun oluşan sabit kombine preparatı kullanan hastaların %48'inde başarı elde edilirken, bu oran yalnızca kalsipotriol kullananlarda %16,5, yalnızca betametazon kullananlarda ise %26,3 olarak saptanmıştır²². Elli iki haftalık uzun süreli kullanımın araştırıldığı, 828 hasta içeren bir çalışmada, hastaların %69-74'ünde tamamen veya tama yakın düzelleme tanımlanırken, herhangi bir yan etkiye rastlanmamıştır²³. Güncel topikal tedavi kılavuzlarının değerlendirildiği bir başka çalışma da etkinlik ve güvenliğine dikkat çekmektedir¹⁹. Merhem formundaki bu ilaca farklı bir seçenek olarak, jel formundaki aynı içerikteki ürün, 1,795 hasta üzerinde 8 hafta boyunca günde tek uygulama ile etkin ve tercih edilir bulunmuştur²⁴. Özellikle gövde tutulumunda kalsipotriol/betametazon kombine preparatı ile hasta uyumunu arttıran daha kullanışlı bir tedavi ile başlamak iyi bir seçenek olarak belirmektedir²².

4. Tazaroten

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

Etki Mekanizması

Henüz ülkemizde bulunmayan tazarotenin keratinosit farklılaşmasını normalleştirdiği, hiperproliferasyonu sınırladığı ve enflamatuvar belirteçlerin salınımını azalttığı düşünülmektedir¹.

Doz Rejimi

Günde bir kez kullanılması önerilmektedir.

Tablo 5. D vitamini analogları: Özet*

Endikasyon	Hafif şiddette plak tip psoriasisde monoterapi Orta ve şiddetli psoriasisde kombine terapi
Doz	Günde iki kez
En etkin kullanım	Topikal kortikosteroidler ile kombinasyon
Kontraendikasyon/yan etkiler	Renal yetersizlik ve kalsiyum metabolizma bozukluklarında kontrendike Lezyonel veya perilezyonel geçici iritasyon >100 gr/hafta üzerinde kullanımda serum Ca artışı Fotosensitivite; ancak UVB ile kombinasyonu kontrendike değil
Gebelik/laktasyon	Kategori C
Çocuklarda kullanım	Güvenli olduğu düşünülmekte
*Menter ve ark. ¹ ile van de Kerkhof ve Nestle ⁸ çalışmalarından uyarlanmıştır, UVB: Ultraviyole B, Ca: Kalsiyum	

Etkinlik

Çok merkezli çift-kör randomize plasebo kontrollü bir çalışmada 1,303 plak tip psoriasis hastasının 12 haftalık tazaroten %0,1 ve %0,05 krem formlarına verdiği yanıtlar %40-51 arasında gerçekleşmiştir²⁵.

Yan Etkiler

Tazarotenin en sık yan etkisi lokal irritasyon olup, yalnızca lezyon üzerine kullanıma özen gösterilmesi, kortikosteroid veya nemlendirici kombinasyonu, güneş ışığı kullanım, 30-60 dakikalık kısa kontakt tedavi şeklinde kullanım gibi stratejilerle aşılabılır²⁶.

Gebelerde ve Çocuklarda Kullanım

Gebelik kategorisi X olan teratojen bir ilaç olup, gebelik ve laktasyonda kullanılmamalıdır¹⁷. Çocuk psoriasis hastalarında kullanımına dair yeterli veri yoktur. Tazaroten ile ilgili özet bilgiler Tablo 6'da listelenmektedir.

5. Takrolimus-Pimekrolimus

Topikal kalsinörin inhibitörleri olan takrolimus ve pimekrolimus, iki yaş üzerindeki çocuklar ve erişkinlerde atopik dermatitte onaylıdır. Psoriasis hastalarında, yüz ve intertrijinal alanlarda önemli bir topikal tedavi seçeneğidir.

Etki mekanizması

Bu ilaçlar, psoriasis patogeneğinde rol alan başta interlökin-2 olmak üzere çeşitli enflamatuvar sitokinleri baskılayarak etkisini göstermektedir¹.

Doz rejimi

Günde iki kez önerilmektedir¹.

Tablo 6. Topikal takrolimus ve pimekrolimus: Özet*

Endikasyon	Yüz ve intertrijinal psoriasisde endikasyon dışı kullanım
Doz	Günde iki kez
Kontraendikasyon/yan etkiler	Özgül kontrendikasyon yok Kaşıntı ve yanma hissi
Gebelik/laktasyon	Kategori C, önerilmez
Çocuklarda kullanım	Sınırlı sayıda olgu ve olgu serileri var

*Menter ve ark.'nin¹ çalışmasından uyarlanmıştır

Tablo 7. Topikal tedavide diğer seçenekler: Özet*

	Salisilik asit	Antralin	Tazaroten	Nemlendiriciler
Doz	Günde 1 kez	Günde 1 kez Kısa temas tedavi	Günde 1 kez	Günde 1-3 kez
Kontrendikasyon Yan etkiler	VYA [†] >%20 Hepatik/renal yetmezlikte toksikite riski	İritasyon Boyama	Kaşıntı Yanma hissi	Yok
Gebelik/laktasyon	Lokalize psoriasisde güvenli	Kategori C	Kategori X Önerilmez	Güvenli
Çocuklarda kullanım	Önerilmez	Dikkatle kullanım	Yeterli veri yok	Güvenli

[†]VYA: Vücut yüzey alanı, *Menter ve ark.'nin¹ çalışmasından uyarlanmıştır

Etkinlik

Klasik plak tip psoriasisde etkinliği düşük olup, oklüzyonla artan etkisi penetrasyon sorununu işaret etmektedir. Atrofi oluşturma yan etkisi bulunmadığından yüz ve intertrijinal bölgelerdeki lezyonlarda, uzun süreli tedavide ilk sırada seçilmesi gereken ilaçlardır¹. Takrolimus %0,1 etkinliğini gösteren en önemli çalışma, çift kör randomize plasebo kontrollü 167 yüz ve intertrijinal psoriasis hastası içeren çalışma olup, sekiz haftada hastaların %65'inde tamamen veya tama yakın düzleme bildirilmiştir^{27,28}. Çift kör randomize plasebo kontrollü 57 intertrijinal psoriasis hastası içeren bir çalışmada pimekrolimus %1, sekiz haftada hastaların %71'inde tamamen veya tama yakın düzleme sağlamıştır^{27,29}.

Yan Etkiler

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

Gebelerde ve Çocuklarda Kullanım

Gebelik kategorisi C olan her iki ilaç gebelik ve laktasyonda önerilmez¹. Çocuklarda başarılı kullanımlarına ilişkin sınırlı sayıda olgu ve olgu serileri mevcuttur^{30,31}. Topikal takrolimus ve pimekrolimus ile ilgili özet bilgiler Tablo 6'da listelenmektedir.

6. Nemlendiriciler

Yaygın olarak önerilmekle birlikte etkinlikleri ile ilgili veri sınırlıdır. Bir emolyen krem veya losyonla betametazon kremin kombine kullanımı, daha az kortikosteroid uygulanımı gerektirmiştir³². Özellikle intertrijinal bölgelerde, friksiyon ve irritasyon önemli tetikleyiciler olabildiğinden banyo sonrası petrolatum bazlı nemlendiricilerin kullanımı hasta eğitiminin önemli bir bileşenidir. Psoriasis hastalarında günlük deri bakımının bir bileşeni olarak da önerilmektedir⁴.

Gebelerde ve Çocuklarda Kullanım

Gebelik ve laktasyondaki hafif şiddette psoriasis hastalarında topikal kortikosteroidlerle birlikte ilk seçenek olarak gösterilmektedir¹⁷. Çocuklarda kullanımı güvenli bulunmaktadır. Nemlendiriciler ile ilgili özet bilgiler Tablo 7'de listelenmektedir.

7. Salisilik Asit

Topikal bir keratolitik olarak yıllardır psoriasis tedavisinde kullanılmaktadır.

Etki Mekanizması

Korneum tabakasında pH'ı düşürerek ve keratinositlerin birbirine bağlanmasını zayıflatarak etki gösterdiği düşünülmektedir³³.

Etkinlik

Tek başına kullanımı ile ilgili veri bulunmayan salisilik asit, sıklıkla kortikosteroidlerle kombine olarak kullanılmakta, salisilik asitin keratolitik etkisi ile emilimi artan kortikosteroidlerin daha yüksek etkinlik gösterdiği düşünülmektedir¹. Ditranol, kömür katranı ve salisilik asiti içeren klasik topikal tedavileri kombinasyonlar açısından değerlendiren bir sistematik derleme, salisilik asitin kortikosteroidlerle kombinasyonunu, hakkında en fazla veri olan ve önerilen kombinasyon olarak göstermektedir³⁴.

Yan Etkiler

Hepatik ve renal yetersizliği olanlarda, vücut yüzey alanı %20'nin üzerinde olanlarda ve sistemik salisilat kullananlarda toksisite riski vardır. UV filtre edici etkisinden dolayı, fototerapiden önce uygulanmamalıdır¹.

Gebelerde ve Çocuklarda Kullanım

Lokalize hastalığı olan gebelerde güvenli bir seçenek olduğu düşünülmekle birlikte, çocuklarda sistemik emilim ve toksisite riski nedeniyle kaçınılmalıdır¹. Salisilik asit ile ilgili özet bilgiler Tablo 7'de sıralanmaktadır.

8. Antralin

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

Etki Mekanizması

Tam olarak bilinmemekle beraber, T lenfosit aktivasyonunu önlediği ve keratinosit farklılaşmasını normalleştirdiği düşünülmektedir³⁵.

Etkinlik/Doz Rejimi

Plasebo kontrollü 27 hastalık bir çalışmada, %2 ditranol pomadın 3 hafta boyunca 1 dakikalık kısa temas şeklinde uygulanması etkili bulunmuştur³⁶. Kozmetik sorunlar ve uyum problemleri nedeniyle antralin %1'lik konsantrasyonda, 20-30 dakikalık kısa temas tedavileri şeklinde başlayan ve toleransa göre artan konsantrasyonlarla uygulanımı en sık tercih edilen uygulama şeklidir¹.

Yan Etkiler

En sık yan etki iritasyon, komşu deri alanları ve giyecekler dahil tüm temas alanlarının boyanmasıdır¹.

Gebelerde ve Çocuklarda Kullanım

Gebelik kategorisi C olup, çocuklarda dikkatle uygulanım gereklidir¹. Antralin ile ilgili özet bilgiler Tablo 7'de sıralanmaktadır.

Kaynaklar

1. 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.
2. Carrascosa JM, Vanaclocha F, Borrego L, et al: Update of the topical treatment of psoriasis. *Actas Dermosifiliogr* 2009;100:190-200.
3. Pariser DM, Bagel J, Gelfand JM, et al: National Psoriasis Foundation clinical consensus on disease severity. *Arch Dermatol* 2007;143:239-42.
4. 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.
5. Puig L, Carrascosa JM, Belinchón I, et al: Adherence and patient satisfaction with topical treatment in psoriasis, and the use, and organoleptic properties of such treatments: a Delphi study with an expert panel and members of the Psoriasis Group of the Spanish Academy of Dermatology and Venereology. *Actas Dermosifiliogr* 2013;104:488-96.
6. Mason AR, Mason J, Cork M, Dooley G, Hancock H: Topical treatments for chronic plaque psoriasis. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;3:CD005028.
7. Hendriks AG, Keijsers RR, de Jong EM, Seyger MM, van de Kerkhof PC: Efficacy and safety of combinations of first-line topical treatments in chronic plaque psoriasis: a systematic literature review. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013;27:931-51.
8. van de Kerkhof PCM, Nestle FO: Psoriasis. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Schaffer JV, editors: *Dermatology*. 3rd ed. Philadelphia, Elsevier Saunders; 2012. p.135-56.
9. Cornell RC, Stoughton RB: Correlation of the vasoconstriction assay and clinical activity in psoriasis. *Arch Dermatol* 1985;121:63-7.
10. Jackson SM, Nesbitt LT: Glucocorticosteroids. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Schaffer JV, editors: *Dermatology*. 3rd ed. Philadelphia, Elsevier Saunders; 2012. p. 2075-88.
11. Samarasekera EJ, Sawyer L, Wonderling D, Tucker R, Smith CH: Topical therapies for the treatment of plaque psoriasis: systematic review and network meta-analyses. *Br J Dermatol* 2013;168:954-67.
12. Lebowitz M, Sherer D, Washenik K, et al: A randomized, double-blind, placebo-controlled study of clobetasol propionate 0.05% foam in the treatment of nonscalp psoriasis. *Int J Dermatol* 2002;41:269-74.
13. Gottlieb AB, Ford RO, Spellman MC: The efficacy and tolerability of clobetasol propionate foam 0.05% in the treatment of mild to moderate plaque-type psoriasis of nonscalp regions. *J Cutan Med Surg* 2003;7:185-92.
14. Krueger GG, O'Reilly MA, Weidner M, Dromgoole SH, Killey FP: Comparative efficacy of once-daily flurandrenolide tape versus twice-daily diflorasone diacetate ointment in the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1998;38:186-90.
15. Feldman SR: Tachyphylaxis to topical corticosteroids: the more you use them, the less they work? *Clin Dermatol* 2006;24:229-30.
16. Chi CC, Kirtschig G, Aberer W, et al: Evidence-based (S3) guideline on topical corticosteroids in pregnancy. *Br J Dermatol* 2011;165:943-52.
17. 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.
18. Lin HC, Hunnicutt JN, Moustafa FA, et al: Pharmacological treatments in pregnant women with psoriasis in the U.S.A. *Br J Dermatol* 2015;172:807-10.
19. van de Kerkhof PC: An update on topical therapies for mild-moderate psoriasis. *Dermatol Clin* 2015;33:73-7.
20. Highton A, Quell J: Calcipotriene ointment 0.005% for psoriasis: a safety and efficacy study. *Calcipotriene Study Group. J Am Acad Dermatol* 1995;32:67-72.
21. Oranje AP, Marcoux D, Svensson A, et al: Topical calcipotriol in childhood psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1997;36:203-8.
22. Kaufmann R, Bibby AJ, Bissonnette R, et al: A new calcipotriol/betamethasone dipropionate formulation (Daivobet) is an effective once-daily treatment for psoriasis vulgaris. *Dermatology* 2002;205:389-93.
23. Kragballe K, Austad J, Barnes L, et al: A 52-week randomized safety study of a calcipotriol/betamethasone dipropionate two-compound product (Dovobet/Daivobet/Taclonex) in the treatment of psoriasis vulgaris. *Br J Dermatol* 2006;154:1155-60.

24. Reich K, Zschocke I, Bachelez H, et al: Efficacy of a fixed combination of calcipotriol/betamethasone dipropionate topical gel in adult patients with mild to moderate psoriasis: blinded interim analysis of a phase IV, multicenter, randomized, controlled, prospective study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015;29:1156-63.
25. Weinstein GD, Koo JY, Krueger GG, et al: Tazarotene cream in the treatment of psoriasis: Two multicenter, double-blind, randomized, vehicle-controlled studies of the safety and efficacy of tazarotene creams 0.05% and 0.1% applied once daily for 12 weeks. *J Am Acad Dermatol* 2003;48:760-7.
26. Veraldi S, Caputo R, Pacifico A, Peris K, Soda R, Chimenti S: Short contact therapy with tazarotene in psoriasis vulgaris. *Dermatology* 2006;212:235-7.
27. Kalb RE, Bagel J, Korman NJ, et al: Treatment of intertriginous psoriasis: from the Medical Board of the National Psoriasis Foundation. *J Am Acad Dermatol* 2009;60:120-4.
28. Lebwohl M, Freeman AK, Chapman MS, et al: Tacrolimus ointment is effective for facial and intertriginous psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2004;51:723-30.
29. Gribetz C, Ling M, Lebwohl M, et al: Pimecrolimus cream 1% in the treatment of intertriginous psoriasis: a double-blind, randomized study. *J Am Acad Dermatol* 2004;51:731-8.
30. 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.
31. Canpolat F, Cemil BC, Tatlıcan S, Eskioglu F, Oktay M, Alper M: Pimecrolimus 1% cream is effective in the treatment of psoriasis in an infant. *Eur J Dermatol* 2009;19:168-9.
32. Watsky KL, Freije L, Leneveu MC, Wenck HA, Leffell DJ: Water-in-oil emollients as steroid-sparing adjunctive therapy in the treatment of psoriasis. *Cutis* 1992;50:383-6.
33. Lebwohl M: The role of salicylic acid in the treatment of psoriasis. *Int J Dermatol* 1999;38:16-24.
34. 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;27:399-410.
35. McGill A, Frank A, Emmett N, Turnbull DM, Birch-Machin MA, Reynolds NJ: The anti-psoriatic drug anthralin accumulates in keratinocyte mitochondria, dissipates mitochondrial membrane potential, and induces apoptosis through a pathway dependent on respiratory competent mitochondria. *FASEB J* 2005;19:1012-4.
36. Jekler J, Swanbeck G: One-minute dithranol therapy in psoriasis: a placebo-controlled paired comparative study. *Acta Derm Venereol* 1992;72:449-50.

FOTOTERAPİ

Melih Akyol

Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Sivas, Türkiye

Genel İlkeler ve Mekanizmalar

Fototerapi psoriasis remisyonunu sağlamak için uygun bir tedavi yöntemidir. Uygulamanın sadece kliniklerde yapılabilmesi hasta uyumunu bozabilir ama gelecekte özellikle düşük emisyonlu "ev tipi" fototerapi cihazlarının geliştirilmesiyle, kolay ve güvenli fototerapi uygulamaları yapılabilecektir.

Fototerapi etki mekanizması aşağıdaki gibi özetlenebilir:

- 1- Antiproliferatif etki:** Keratinosit apoptozisi yoluyla ortaya çıkar.
- 2- Anti-enflamatuvar etki:** Lenfosit ve dendritik hücre apoptozisi ile ortaya çıkar.
- 3- İmmünsüpresif etki:** Ürokanik asit artışı ile sağlanır.
- 4- İmmünmodülatör etki:** Th1/Th2 şifti, Th17 baskılanması ve regülatör T hücre indüksiyonu ile ortaya çıkar¹.

Ultraviyole B Fototerapisi

Etkinlik

Tablo 1'de psoriasisde fototerapi uygulamaları için etkinlik karşılaştırmaları verilmektedir¹⁻⁵.

Dozaj ve Tedavi Şeması

Fototerapiden önce hastalara genel bir bilgilendirme yapılmalı ve yaş, bireysel ultraviyole duyarlılıkları, ultraviyole kabininde durup duramayacağı, önceki fototerapi seansları ve alınan yanıtlar ve kümülatif doz değerlendirilmelidir^{1,5}.

Pembe renkte farkedilebilir bir eriteme yol açan en düşük ışımaya dozu minimal eriteme dozu (MED) olarak adlandırılır ve mJ/cm² olarak ölçülür. Nonsteroidal anti-enflamatuvar

ilaçlar, kalsiyum kanal blokerleri ve fenotiazinler gibi ilaç kullanımı MED'i etkileyebilir^{3,6}. 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 ultraviyole B (UVB) ışınması uygulanır. UVB'ye bağlı pıkk eriteme 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 olabilir¹. Deri tipine göre tedavi dozunun belirlenmesi de mümkündür ve uygulamada daha kullanışlı olabilir. Her iki yöntemde de etkinlik benzerdir^{5,7-10}. Tablo 2'de deri tipine göre önerilen başlangıç dozları verilmektedir. Psoriasisde etkin tedavi için haftada 2-3 kez uygulama yapılmalıdır³. 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 eriteme sağlayabilmektir¹. Suberitemojenik dozda tedavi de etkilidir ama tedavi süresi uzar. Eritemojenik dozda ortalama tedavi sayısı 15-20 iken, suberitemojenik dozda ortalama tedavi sayısı 25'tir³. Her bir tedavide ideal doz artışı, mevcut çalışmalardan elde edilen verilere göre %10-20'dir^{11,12}. Dar bant ultraviyole B (dbUVB) fototerapisinde ulaşılabilecek maksimum dozlar farklıdır; deri tipi 1 ve 2 için 2000 mJ/cm², deri tipi 3 ve 4 için 3000 mJ/cm² ve deri tipi 5 ve 6 için 5000 mJ/cm² olmalıdır^{10,13}. dbUVB tedavisi alan bir hasta tedaviye 4-7 gün gelmemişse son uygulama dozuyla, 1-2 hafta gelmemişse %25 azaltarak, 2-3 hafta gelmemişse %50 azaltarak ya da baştan başlayarak, 3-4 hafta gelmemişse baştan başlayarak tedaviye devam

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Melih Akyol, Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Sivas, Türkiye
Tel.: +90 505 744 51 95 E-posta: melakyol@gmail.com

edilebilir. Doz artımı sonucunda eritematöz bir reaksiyon olmuşsa doz %50 azaltılır ve bundan sonraki doz artışları %10 ile sınırlanır^{13,14}. Tedavi etkinliği 4-6 haftada bir değerlendirilmelidir. Ayrıca 200 tedaviden fazla uygulama yapılan hastaların tüm hayatları boyunca, rutin deri karsinomu muayenesi yapılmalıdır¹⁴.

Ultraviyole B Kombinasyon Tedavileri

Konvansiyonel sistemik tedavilerle fototerapi kombinasyonunda hasta memnuniyeti daha yüksektir¹⁶. UVB ile topikal ya da sistemik tedavi kombinasyonları Tablo 3'te özetlenmektedir¹⁵⁻¹⁸.

Yan Etkiler ve Toksikite

dbUVB tedavisindeki yan etki ve toksisite Tablo 4'te özetlenmektedir¹³. dbUVB fototerapisinin, aşılama üzerine etkisi olduğuna dair bir veri mevcut değildir. UVB ile hayat boyu tedavi 350 seans aşmamalıdır.

Kontrendikasyonlar

UVB fototerapisinin kontrendikasyonları Tablo 5'te verilmektedir¹³.

Tablo 1. Psoriasisde fototerapi türlerine göre etkinlik karşılaştırması	
Klinik veya tedavi yönetimi tipi	Etkinlik
Plak tipi psoriasis	dbUVB >UVB PUVA >dbUVB ve geniş band UVB
Seans sayısı	PUVA seans sayısı (17-19) <UVB seans sayısı (25-30)
PAŞİ75'e ulaşma oranı	Oral PUVA (%75-100) >Banyo PUVA (%64-100) >dbUVB (%38-100) >Geniş band UVB (%50-75)
Remisyon	Remisyonunda kalan hasta sayısı açısından PUVA >dbUVB Remisyon süresi açısından dbUVB >PUVA
Palmoplantar psoriasis	PUVA >dbUVB
Püstüler psoriasis	PUVA >dbUVB
Lokal uygulamalar	Lokal psoralenle dbUVB >Lokal psoralenle UVA
Hasta uyumu	dbUVB >PUVA
Lezyon yaygınlığı	Lokalize lezyonlarda dbUVB >PUVA
İdame	Tüm fototerapi uygulamalarında idame tedavi tartışmalı

>: Üstün, dbUVB: Dar band ultraviyole B, UVB: Ultraviyole B, PUVA: Psoralen ultraviyole A

Tablo 2. Deri tipine göre önerilen başlangıç dozları	
Fitzpatrick deri tipi	Doz (mJ/cm ²)
1	100-200
2	200-300
3	300-400
4	400-500
5	500-600

Gebelikte ve Emzirme Döneminde Ultraviyole B Fototerapisi

dbUVB fototerapisi, gebelerde ve emzirme döneminde güvenli ve etkilidir. Emzirme döneminde dar ve geniş band fototerapi eşit oranda güvenilirdir¹⁹.

Çocukluk Döneminde Ultraviyole B Fototerapisi

Çocuklarda toplam doz olabildiğince düşük tutulmalı ve ilk tedavi seçeneği olarak düşünülmemelidir. UVB fototerapisi verilen çocuklarda karsinojenite riski açısından uzun dönem takip yapılmalıdır^{20,21}. Çocuklarda tedaviye uyumu artırmak için, fototerapiye alınırken ailesi ve yaşına uygun olarak çocuk ayrıntılı şekilde aydınlatılmalı, fayda ve riskleri hakkında bilgilendirilmeli ve fototerapi yapılacak ünite tanıtılmalıdır.

Tablo 3. Topikal ya da sistemik ilaçlarla kombine ultraviyole B fototerapisi

İlaç	Notlar
Topikal steroidler	Yanıt zamanını kısaltabilir, klinik düzelmede anlamlı artış beklenmez
Kalsipotriol	UVB tedavisinden 2 saat önce ya da sonra uygulanır
Antralin	Önerilir
Kömür katranı	Etkili ancak hasta uyumu zayıf
Asitretin	Güçlü önerilir
Metotreksat	Önerilir
Siklosporin	Önerilmez
Biyolojik ajanlar	Dirençli olgularda sınırlı süre ile kullanılabilir Etanersept ile yüksek düzeyde, diğerleri için sınırlı düzeyde kanıt

UVB: Ultraviyole B

Tablo 4. Dar band ultraviyole B tedavisinde toksisite ve yan etkiler

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

Tablo 5. Ultraviyole B fototerapisinin kontrendikasyonları

Mutlak kontrendikasyonlar	Görece kontrendikasyonlar
Kseroderma pigmentozum	Deri tipi 1 ve 2
Lupus eritematozus	Fotosensitiv ilaç kullanımı
Diğer fotosensitif hastalıklar	Daha önceki iyonize ışın (Grenz ray, X-ray) tedavisi Arsenik alımı hikayesi Kişisel ya da ailesel melanoma hikayesi

Geriatrik Dönemde Ultraviyole B Fototerapisi

Yaşlı popülasyon için geliştirilmiş özel bir protokol olmamasına karşın dar ya da geniş bant fototerapi etkin ve güvenli bir şekilde kullanılabilir²².

Evde Ultraviyole B Fototerapisi

Evde UVB fototerapisi seçilmiş olgularda, hasta izlemi uygun yapıldığı takdirde güvenle kullanılabilir²³.

Hedefe Yönelik Fototerapi

Lezyon bulunmayan deri alanları korunarak, lokalize psoriasisin tedavisini sağlar. Fototoksik ve karsinojenik riskin daha düşük olması beklenir. 308 nm excimer lazer, 308 nm excimer nonlazer ve non-excimer cihazlar psoriasis tedavisinde etkilidir. Farklı türlerde aletler bulunması nedeniyle tedavi dozu standardizasyonu yapmak kolay değildir. Hedefsel fototerapide delil düzeyi yüksek çalışma sayısı sınırlıdır. Topikal tedavilerle kombine edilebilir. Çocuklarda da güvenlidir²⁴. Uzun süreli sistemik tedavilere hedefe yönelik fototerapi eklenmesiyle etkinlik artırılabilir²⁵. Hedefsel fototerapinin en önemli yan etkileri eritem, büll oluşumu ve hiperpigmentasyon gelişimidir^{14,16}.

Psoralen Ultraviyole A

Etkinlik

Psoriasis Alan Şiddet İndeksi'nin yüksek olduğu olgularda, dbUVB tedavisine yanıtın az ya da olmadığı durumlarda, indüksiyon tedavisi olarak tercih edilebilir³. Topikal ya da banyo psoralen ultraviyole A (PUVA) uygulamaları, sistemik toksisitenin önlenmesi açısından uygun olabilir. Topikal PUVA, oral PUVA kadar etkili ve toplam doz ise 2-6 kat daha az olabilir^{13,14,26}.

Dozaj ve Tedavi Şeması

PUVA tedavisinde farklı uygulama yöntemleri kullanılabilir. Tablo 6'da bu yöntemler özetlenmektedir^{13,14}. Tablo 7'de psoriasisste deri tipine göre PUVA uygulamasının temel özellikleri verilmektedir^{26,27}. Deri tipine göre PUVA tedavi rejimi ise Tablo 8'de verilmektedir¹³. Topikal PUVA tedavisi için görece olarak uygun hastalar Tablo 9'da verilmektedir^{14,28}. Uzun dönem yan etkileri dikkate alındığında PUVA ile idame tedavisi önerilmemektedir¹.

Psoralen Ultraviyole A Kombinasyon Tedavileri

Kombinasyon tedavileri PUVA'nın etkinliğini artırarak yan etkileri aza indirebilir. Tablo 10'da topikal ya da sistemik ilaçlarla PUVA kombinasyon tedavileri özetlenmektedir.

Tablo 6. Psoralen ultraviyole A 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)
MOP: Methoxypsoralen, PUVA: Psoralen ultraviyole A

Yan Etkiler ve Toksikite

PUVA tedavisinin kısa dönem yan etkileri UVB tedavisindeki gibidir. PUVA'nın yan etkileri Tablo 11'de verilmektedir^{1,13,16,29,30}. PUVA ile hayat boyu tedavi 200 seansı aşmamalıdır¹³.

Kontrendikasyonlar

Tablo 12'de PUVA'nın kontrendikasyonları yer almaktadır^{5,14}.

Gebelik ve Emzirme Döneminde Psoralen Ultraviyole A

Kesin kontrendikedir.

Tablo 7. Psoriasisste deri tipine göre oral psoralen ultraviyole A 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
UVA: Ultraviyole A	

Tablo 8. Deri tipine göre psoralen ultraviyole A tedavi rejimi

Deri tipi	Başlangıç dozu (J/cm ²)	Doz artışı (J/cm ²)	En yüksek doz (J/cm ²)
1	0,5	0,5	8
2	1	0,5	8
3	1,5	1	12
4	2	1	12
5	2,5	1,5	20

Tablo 9. Topikal psoralen ultraviyole A 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)
PUVA: Psoralen ultraviyole A

Tablo 10. Topikal ya da sistemik ilaçlarla psoralen ultraviyole A 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

Çocukluk Döneminde Psoralen Ultraviyole A Fototerapisi

Yalnızca 12 yaşından büyük, geniş lezyonları olan ve dbUVB ya da geniş band fototerapiye yanıt vermeyen çocuklarda PUVA tedavisi uygulanabilir³¹. Bununla birlikte çocukluk çağında dbUVB tedavisi ilk tercih edilecek fototerapi türüdür.

Geriatrik Dönemde Psoralen Ultraviyole A

Yaşlı popülasyonda çoklu ilaç kullanımı nedeniyle PUVA yerine UVB tercih edilmelidir²¹.

Tablo 11. Psoralen ultraviyole A'nın yan etkileri

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

UV: Ultraviyole, MOP: Methoxypsoralen, PUVA: Psoralen ultraviyole A

Tablo 12. Psoralen ultraviyole A'nın kontrendikasyonları

Kesin kontrendikasyonlar	Görece kontrendikasyonlar
Kseroderma pigmentozum	Yaşın 12'nin altında olması
Gorlin sendromu	-Önceki ya da mevcut nonmelanoma deri karsinomu
Hereditör displastik nevus sendromu	Arsenik ve iyonize radyasyona maruziyeti
Sistemik lupus eritematozus	Premalign lezyonların varlığı
Dermatomyozit	-Eşlik eden immünsüpresif tedavi
Trikotiodistrofi	-Porfiriya
Bloom sendromu	-Katarakt
Cockayne sendromu	-Büllöz pemfigoid
Melanom hikayesi	Önceki ya da eşlik eden metotreksat tedavisi
Gebelik	-Önemli derece hepatik disfonksiyon
Laktasyon	-Klostrofobi
	-Siklosporin kullanımı
	-Displastik nevus varlığı
	-Deri tipi 1

HIV ile Enfekte Kişilerde Psoralen Ultraviyole A

Mevcut bilgiler ışığında UVB ve PUVA tedavisinin HIV pozitif hastalarda güvenilir olduğu kabul edilmektedir¹.

Kaynaklar

- Hönigsman H, Tanew A, Morison WL: Photo (chemo) therapy for psoriasis. In: Krutmann J, Hönigsman H, Elmets CA (eds), Dermatological Phototherapy and Photodiagnostic Methods, 2nd edition, Springer-Verlag, Berlin, 2009. p.79-101.
- Chen X, Yang M, Cheng Y, Liu GJ, Zhang M: Narrow-band ultraviolet B phototherapy versus broad-band ultraviolet B or psoralen-ultraviolet A photochemotherapy for psoriasis. Cochrane Database Syst Rev 2013;10:CD009481.
- 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.
- 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.
- Racz E, Prens EP: Phototherapy and Photochemotherapy for Psoriasis. Dermatol Clin 2015;33:79-89.
- 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.
- Parlak N, Kundakcı 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.
- 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.
- Seckin D, Fototerapi Çalışma Grubu, Yılmaz E: Türkiye'de foto(kemo)terapi uygulamaları anket sonuçları. Turkderm 2010;44(Suppl 2):131-7.
- 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.
- Boztepe G, Akinci H, Sahin S, et al: In search of an optimum dose escalation for narrowband UVB phototherapy: is it time to quit 20% increments? J Am Acad Dermatol 2006;55:269-71.
- 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.
- 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.
- 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):1-7.
- Callis Duffin K, Yeung H, Takeshita J, et al: Patient satisfaction with treatments for moderate-to-severe plaque psoriasis in clinical practice. Br J Dermatol 2014;170:672-80.
- Lapolla W, Yentzer BA, Bagel J, Halvorson CR, Feldman SR: A review of phototherapy protocols for psoriasis treatment. J Am Acad Dermatol 2011;64:936-49.
- Ozdemir M, Engin B, Baysal I, Mevlitoğlu I: A randomized comparison of acitretin-narrow-band TL-01 phototherapy and acitretin-psoralen plus ultraviolet A for psoriasis. Acta Derm Venereol 2008;88:589-93.
- 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.
- Murase JE, Heller MM, Butler DC: Safety of dermatologic medications in pregnancy and Lactation Part I. Pregnancy. J Am Acad Dermatol 2014;70:401.
- 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.

21. Holme SA, Anstey AV. Phototherapy and PUVA photochemotherapy in children. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2004;20:69-75.
22. Powell JB, Gach JE: Phototherapy in the elderly. *Clin Exp Dermatol* 2015;40:605-10.
23. 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.
24. 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.
25. Park KK, Swan J, Koo J: Effective treatment of etanercept and phototherapy-resistant psoriasis using the excimer laser. *Dermatol Online J* 2012;18:2.
26. Henseler T, Wolff K, Hönigsmann H, Christophers E: Oral 8-methoxypsoralen photochemotherapy of psoriasis. The European PUVA study: a cooperative study among 18 European centres. *Lancet* 1981;1:853-7.
27. 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.
28. 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.
29. 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.
30. 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.
31. Pugashetti R, Koo J: Phototherapy in pediatric patients: choosing the appropriate treatment option. *Semin Cutan Med Surg.* 2010;29:115-20.

METOTREKSAT

Nilgün Şentürk

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Samsun, Türkiye

Giriş

Metotreksat ciddi, tedaviye dirençli, orta-şiddetli plak psoriasisın yanı sıra püstüler, eritrodermik formlar ve psoriatik artrit tedavisinde kullanılmaktadır^{1,2}.

Etki Mekanizması

Bir folik asit analogu olan metotreksat dihidrofolat redüktaza bağlanarak timidilat, purin sentezini ve hücre proliferasyonu azaltır³. Aynı zamanda 5-aminoimidazole-4-carboxamide ribonükleotide transformilaz gibi folat bağımlı diğer enzimleri de inhibe ederek, adenozin birikimi ile lenfosit proliferasyonu, interlökin (IL) IL-1, interferon- γ ve tümör nekrozu faktörü- α gibi enflamatuvar sitokinlerin salınımını, polimorfonükleer hücrelerden serbest radikal oluşumu, bu hücrelerin adezyonunu ve nötrofil kemotaksisini baskılayarak anti-enflamatuvar etki oluşturur⁴. Ayrıca IL-22 düzeylerini azaltarak keratinosit proliferasyonu ve dermal enflamatuvar infiltrasyonu baskılar⁵. Doku hasarına neden olan poliaminlerin (spermin ve spermidin) inhibisyonu da anti-enflamatuvar etkiden sorumlu olan diğer bir mekanizmadır⁶.

Etkinlik

Metotreksatın etkinliği ile ilgili veriler bugünkü metodolojik standartların olmadığı 1960-1970'li yıllarda yapılan çalışmalardan kaynaklanmaktadır ama metotreksatla olan klinik deneyimler çalışmalardan daha fazladır. Metotreksat monoterapi olarak kullanıldığında etkisi geç başlar, siklosporine eşdeğer ya da daha düşük düzeydedir, deri lezyonlarında %50-75 oranında iyileşme gözlemlendiği bildirilmiştir^{7,8}. Siklosporin ile karşılaştırıldığında 16. haftada hastaların %40'ında %90

[Psoriasis Alan Şiddet İndeksi (PAŞİ) 90], %60'ında %75 (PAŞİ 75) iyileşme gözlenirken, iki ilaç arasında etkinlik açısından anlamlı fark olmadığı da bildirilmiştir⁹. Başka bir çalışmada da etkinliğin daha düşük olduğu ve 12. haftada hastaların sadece %24'ünün PAŞİ 75 yanıtına ulaştığı gösterilmiştir¹⁰. Metotreksat biyolojik ajanlar veya fototerapi ile kombine edildiğinde etkinliği artmaktadır¹¹⁻¹³.

İzlem

Metotreksat tedavisi planlanan hastalarda tedavi öncesinde hastalığın şiddeti, artrit varlığı, daha önceki tedavilere yanıt, kontrendikasyon oluşturan durumların varlığı, renal, hepatik fonksiyonlar ve enfeksiyon varlığı değerlendirilmelidir. Metotreksat kullanacak hastalar risk faktörlerinin varlığına göre (alkol tüketimi, anormal karaciğer fonksiyon testleri, kronik karaciğer hastalığı, diyabet, obezite, hepatotoksik ajanlara maruz kalma, folat desteğinin olmaması, hiperlipidemi) iki gruba ayrılır. Karaciğer hasarı için düşük risk grubundaki hastalarda karaciğer (KC) enzimleri her 1-3 ayda bir tekrarlanır, 12 ay içinde aspartat aminotransferaz düzeyi 9 taneden 5 tanesinde yüksekse veya iyi kontrol edilen hastalık varlığında albümin seviyesi normalin altındaysa karaciğer biyopsisi yapılmalıdır¹⁴. Karaciğer hasarı için düşük risk grubundaki hastalarda 3,5-4 g kümülatif metotreksat dozuna ulaşıncaya karaciğer biyopsisi yapılması ya tedavinin kesilmesi ya da başka bir ilaca geçilmesi gerekir¹⁵. Bir ya da daha fazla risk faktörü taşıyan hastalarda ise öncelikle diğer sistemik ajanların kullanılabilirliği değerlendirilmelidir. Eğer uzun dönemli tedavi planlanıyorsa risk faktörü olanlarda başlangıç (ya da 2-6 ay içinde gecikmiş başlangıç) biyopsisi yapılması ve kümülatif doz 1-1,5 g olunca biyopsinin

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Nilgün Şentürk, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Samsun, Türkiye
Tel.: +90 533 725 68 30 E-posta: dsenturk.nilgun@gmail.com

*Türkderm-Deri Hastalıkları ve Frengi Arşivi Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.
Turkderm-Archives of the Turkish Dermatology and Venerology, published by Galenos Publishing.*

tekrarlanması önerilir. KC biyopsisi KC hasarını değerlendirmede altın standarttır¹⁶. Serum prokollajen III aminoterminal peptid (PIIINP) seviyeleri hepatik fibrojenik aktivite ile paralellik gösterir ve biyopsi ihtiyacını azaltır ama seviyesi karaciğer hasarının derecesi ile orantılı değildir^{16,17}. Karaciğer hasarını değerlendirmede kullanılan geçerliliği kanıtlanmış diğer bir yöntem transient elastografidir (TE, FibroScan). Metotreksat alan psoriasis hastalarında yapılan TE ve PIIINP ölçümünün, vücut kitle indeksi 30'un altında olanlarda KC biyopsisi ihtiyacını belirgin olarak azalttığı gösterilmiştir^{18,19}. Renal fonksiyon bozukluğu, ileri yaş, folat desteğinin olmaması, ilaç etkileşimleri ve tedavi hataları hematolojik toksite için risk faktörleridir. Ortalama eritrosit hacminde yükselme olması folat eksikliğine bağlı hematolojik toksite 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 yapılır²⁰. Metotreksat kullanan hastalarda kontrol tetkikleri ikinci dozdan hemen önce tekrarlanmalı, yaşlılarda ve renal fonksiyon bozukluğu olanlarda daha dikkatli olunmalıdır. Tedavi öncesi ve sırasında yapılması gereken testler Tablo 1'de gösterilmiştir^{1,2}.

Yan Etki/Güvenilirlik

Metotreksat tedavisi sırasında karşılaşılan yan etkiler Tablo 2'de gösterilmektedir.

Dozaj/Tedavi Şeması

Psoriasis hastalarında metotreksat uygulama şeması Tablo 3'te gösterilmektedir. Metotreksat kullanan hastalarda tedaviye folik asit eklenmesi etkinliği değiştirilmeden toksisiteyi azaltmaktadır. Metotreksat uygulanmasından 24 saat sonra başlanıp 3 gün süreyle 5 mg şeklinde verilmesi önerilmektedir²¹.

Kontrendikasyonlar/Önemli Kısıtlamalar

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

İlaç Etkileşimi

Birçok ilaç metotreksat metabolizmasını etkileyerek ilacın toksik dozlara ulaşmasına neden olmaktadır. Metotreksat düzeyini arttıran ilaçlar Tablo 5'te gösterilmektedir.

Tablo 1. Metotreksat tedavisi sırasında yapılması gereken laboratuvar testleri

Parametre	Tedavi öncesi	İzlem
Tam kan sayımı*	x	İlk 2 hafta için haftada bir kez, sonraki 2-3 ay için 2 haftada bir kez, daha sonra 1-3 ayda bir kez
Karaciğer enzimleri**	x	4-12 haftada bir kez
Böbrek fonksiyonları	x	2-3 ayda bir kez
Gebelik testi	x	
Karaciğer USG	x	***
HIV	x	
PPD	x	
Akciğer grafisi	x	
PIIINP	x	Her 3 ay****
Transient elastografi*****	x	

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

USG: Ultrasonografi, HIV: Human immunodeficiency virus, PPD: Protein purifiye derivate, PIIINP: Prokollajen III aminoterminal peptid, *Hemoglobin, hematokrit, eritrosit, lökosit, trombosit, **Alanin aminotransferaz, aspartat aminotransferaz; alkalen fosfataz, gama glutamil transferaz, albümin, bilirubin, laktat dehidrogenaz, ***≥15 mg/hafta dozda yılda 1 kez, ****Tedavi öncesi ve ilk yıl her 3 ayda bir, daha sonra yılda bir, *****Takipte kullanımı ile ilgili veriler yeterli değil

Tablo 2. 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

Hepatotoksiste (hepatik steatoz, fibrozis, siroz)
Pulmoner değişiklikler (interstisyel pnömonit, alveolit)
Enfeksiyon
Kemik iliği süpresyonu
Lenfoproliferatif hastalıklar
Nefrotoksiste

Kombinasyon Tedavisi

Metotreksatın siklosporinle kombine edilmesi her iki ajanın da düşük dozlarda kullanılarak metotreksata bağlı daha düşük total doz ve hepatotoksite ve siklosporine bağlı daha az nefrotoksositeye neden olmaktadır^{22,23}. Metotreksatın, dar band ultraviyole B (UVB), geniş band UVB ve psoralen ultraviyole A ile kombinasyonu da oldukça etkili bulunmuştur^{11,12}. Düşük doz asitretin metotreksatla kombine edilebilir²⁴. Metotreksat aynı zamanda psoriasis ve psoriatik artrit tedavisinde onaylanan bütün biyolojik ajanlarla kombine edilebilir¹³. İnfliksimab tedavisi alan hastalarda eş zamanlı metotreksat kullanılması antikör gelişme riskini azaltmaktadır²⁵.

Tablo 3. Metotreksat uygulama şeması

Uygulama ve doz 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 7,5-20 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

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
Renal yetmezlik
Tüberküloz öyküsü veya diğer ciddi enfeksiyonlar
Aktif peptik ülser
Hematolojik değişiklikler (lökositopeni, trombositopeni, anemi)

Göreceli kontrendikasyonlar

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

Tablo 5. Metotreksat düzeyini arttıran ilaçlar¹

Nonsteroid anti-enflamatuvar ilaçlar	Antibiyotikler	Diğer ilaçlar
Salisilatlar Naproksen İbuprofen İndometazin Fenilbütazon	Trimetoprim-sulfametaksazol Sulfonamidler Penisilinler Tetrasiklinler siprofloksazin	Barbitüratlar Kolşisin Dipiridamol Etanol Fenitoin Probenesid Sulfonilüre Tiazid diüretikler Furosemid

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 1 hafta sonra erken toksisitesi laboratuvar testlerle takip edilir. Tedaviye yanıt alınana kadar konservatif doz artımı (1,25-5 mg/hafta) yapıldıktan sonra etkili en düşük tedavi dozuna kadar yavaşça azaltılır²⁶.

Gebelik ve Erkek Fertilitesine Etkisi

Metotreksat düşük indükleyici ve teratojeniktir (gebelik kategorisi X). Metotreksat kullanan kadın ve erkeklerde ilaç kesildikten 3 ay sonrasına kadar kontrasepsiyon önerilmektedir¹.

Aşırı Dozaj

Akut metotreksat toksisitesinin en önemli nedenleri bozulmuş renal fonksiyon ve tedavi hatalarıdır. Herhangi bir nedenle metotreksat aşırı dozundan şüphe edilirse, hastaya acilen folinik asit (kalsiyum lökoverin) 20 mg (10 mg/m²) intravenöz veya intramüsküler yolla, takip eden dozlar 6 saatte bir (parenteral veya oral) hastanın tolere edebileceği şekilde verilmelidir²¹.

KANITLAR IŞIĞINDA TEDAVİ ÖNERİLERİ

Tedavi Öncesinde Yapılması Gerekenler

Tedaviye başlamadan önce ayrıntılı öykü alınmalı ve fizik muayene yapılmalı,
Hastalar risk faktörlerinin varlığı açısından değerlendirilmeli,
Enfeksiyon varlığı ekarte edilmeli,
Hastalar ilacın kullanımı ve erken dönemde ortaya çıkabilecek yan etkiler konusunda bilgilendirilmeli,
Tedavi öncesi gerekli tetkikler (Tablo 1) yapılmalıdır.

Tedavi Sırasında Yapılması Gerekenler

Metotreksat tedavisi alan hem kadın hem de erkeklerde kontrasepsiyon sağlanmalı,
Tedavi sırasında önerilen laboratuvar tetkikleri her enjeksiyon öncesi yapılmalı (Tablo 1),
Doz artışı durumları ya da metotreksat seviyesinin artmasına neden olan (dehidrasyon, renal fonksiyon bozukluğu, yeni ilaç kullanımı) durumlarda laboratuvar testleri daha sık yapılmalı,
Akut ateş, öksürük, dispne ve siyanoz gelişmesi durumunda metotreksata bağlı alveolit gelişme riski nedeni ile akciğer grafisi çekilmeli,
Toksisiteyi azaltmak için folat desteği yapılmalıdır.

Tedavi Sonrasında Yapılması Gerekenler

Hem erkek hem de kadın hastalarda 3 ay kontrasepsiyon sağlanmalıdır.

Kaynaklar

1. Pathirana D, Ormerod AD, Saiag P, et al: European S3-guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. J Eur Acad Dermatol Venerol 2010;24:117-8.

2. Kalb RE, Strober B, Weinstein G, Lebwohl M: Methotrexate and psoriasis: 2009 National Psoriasis Foundation Consensus Conference. *J Am Acad Dermatol* 2009;60:824-37.
3. Yamauchi PS, Rizk D, Kormeili T, Patnaik R, Lowe NJ: Current systemic therapies for psoriasis: where are we now? *J Am Acad Dermatol* 2003;49(Suppl 2):66-77.
4. Strober BE, Menon K: Folate supplementation during methotrexate therapy for patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2005;53:652-9.
5. Meephansan J, Ruchusatsawat K, Sindhupak W, Thorner PS, Wongpiyabovorn J: Effect of methotrexate on serum levels of IL-22 in patients with psoriasis. *Eur J Dermatol* 2011;21:501-4.
6. Bath RK, Brar NK, Forouhar FA, Wu GY: A review of methotrexate-associated hepatotoxicity *J Dig Dis* 2014;15:517-24.
7. Weinstein GD, Frost P: Methotrexate for psoriasis. A new therapeutic schedule. *Arch Dermatol* 1971;103:33-8.
8. Nyfors A, Brodthagen H: Methotrexate for psoriasis in weekly oral doses without any adjunctive therapy. *Dermatologica* 1970;140:345-55.
9. Heydendael VM, Spuls PI, Opmeer BC, et al. Methotrexate versus cyclosporine in moderate-to-severe chronic plaque psoriasis. *N Engl J Med* 2003;349:658-65.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. Erickson AR, Reddy V, Vogelgesang SA, West SG: Usefulness of the American College of Rheumatology recommendations for liver biopsy in methotrexate-treated rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Rheum* 1995;38:1115-9.
15. Thomas JA, Aithal GP: Monitoring liver function during methotrexate therapy for psoriasis: are routine biopsies really necessary? *Am J Clin Dermatol* 2005;6:357-63.
16. MacDonald A, Burden AD: Noninvasive monitoring for methotrexate hepatotoxicity. *Br J Dermatol* 2005;152:405-8.
17. 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.
18. Bray AP, Barnova I, Przemioslo R, Kennedy CT, et al: Liver fibrosis screening for patients with psoriasis taking methotrexate: a cross-sectional study comparing transient elastography and liver biopsy. *Br J Dermatol* 2012;166:1125-7.
19. Friedrich-Rust M, Ong MF, Martens S, et al: Performance of transient elastography for the staging of liver fibrosis: a metaanalysis. *Gastroenterology* 2008;134:960-74.
20. Gan EY, Chong WS, Tey HL: Therapeutic Strategies in psoriasis patients with psoriatic arthritis: focus on new agents. *Bio Drugs* 2013;27:359-73.
21. 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.
22. 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.
23. 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.
24. Lowenthal KE, Horn PJ, Kalb RE: Concurrent use of methotrexate and acitretin revisited. *J Dermatolog Treat* 2008;19:22-6.
25. 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.
26. 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.

SİSTEMİK RETİNOİDLER

Güzin Özarmağan

İstanbul Üniversitesi Çapa Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Giriş

Genel Bilgiler

Retinoidler A vitamininin (retinol) metabolitleri ve sentetik analoglarıdır. Psoriasisde ilk kullanılan retinoid etretinatır. Asitretin etretinatın aktif metabolitidir. Asitretinin lipofilik özelliği etretinata göre 50 kez daha azdır ve yarılanma ömrü 48 saat gibi kısa bir süredir¹. Etil alkol varlığında asitretin esterleşerek etretinata dönüşür ve alkol miktarına göre etretinat konsantrasyonu artar. Alkol olmaksızın asitretinin etretinata dönüşümünü gösteren veri bulunmamakta ve dönüşüm için gereken minimum alkol miktarı bilinmemektedir. Ancak günlük yiyecek ve içeceklerin yanı sıra reçetesiz satılan bazı ilaçlarda bulunan alkolün etretinata dönüşüme yol açacağı varsayımı ile yarılanma ömrü açısından asitretin de etretinat gibi değerlendirilmektedir. Aynı dozlarda etretinat asitretinden daha etkilidir buna karşın farmokinetik özellikleri nedeniyle 1988'den itibaren Avrupa ülkelerinde, 1997'den itibaren ise ABD'de kullanımdan kaldırılmış, yerini asitretine bırakmıştır². Ülkemizde psoriasisde kullanılan tek retinoid 1995'de ruhsatlanmış olan asitretindir.

Etki Mekanizması

Retinoidlerin psoriasisdeki etkilerini açıklayan moleküler mekanizmalar tam bilinmemektedir. Antipsoriatik etkisini; keratinosit proliferasyonunu baskılayarak, keratinosit diferansiyasyonunu sağlayarak, vasküler endotelial büyüme faktörü yapımını baskılayarak (antianjiyogenik etki), polimorfonükleerlerin kemotaktik yanıtı ve aktivasyonunu baskılayarak (anti-enflamatuvar etki) ve T lenfosit yanıtını

modülasyon (interlökin-6 tarafından yönlendirilen Th 17 hücrelerinin indüksiyonunu baskılama) yoluyla gösterir³. Histolojik olarak asitretin kullanımı ile stratum korneumun incelendiği, epidermis ve dermisdeki enflamasyonun azaldığı görülür. Asitretin diğer sistemik antipsoriatik ajanların aksine immünsüpresif ve sitotoksik değildir.

Etkinlik

Psoriasisde asitretinle yapılan klinik çalışmaların çoğu, lokalize veya generalize püstüller, şiddetli ve eritrodermik gibi farklı klinik tiplerde gerçekleştirilmiştir. Plak tip psoriasisde tek başına kullanıldığı tek randomize kontrollü çalışma Olsen ve ark.'na⁴ aittir. Başlangıç olarak 25-50 mg/gün olan asitretin dozunun daha sonra hastaya göre ayarlandığı çalışmada 8 hafta sonunda eritem (%28), skuamlanma (%33) ve plakların indürasyonunda (%38) anlamlı azalma gösterilmiştir. Murray ve ark.'nın⁵ açık çalışmasında günlük 50 mg ile başlayıp 40 mg'ye azaltılan asitretinle Psoriasis Alan Şiddet İndeksi (PAŞİ) de başlangıca göre ortalama %76 azalma kaydedilmiştir. "Intend to treat" analizle ortalama 267 günde PAŞİ 75 oranı %46, PAŞİ 50 ise %76 bulunmuş, 63 hastanın 14'ü yan etki nedeniyle tedaviyi kesmek zorunda kalmıştır. Gollnick ve ark.'nın⁶ 112 hastasının %23'ünde %75 iyileşme, Meffert ve Sönnichsen⁷ olgularının %10'unda %90 iyileşme kaydedilmiştir. Geiger⁸; bu 3 çalışmayı günümüzde geçerli olan kriterlerle retrospektif olarak tekrar incelemiş ve per protokol analiz sonucu ortalama 40 mg/gün asitretin ile 12 hafta sonra PAŞİ 75 oranını %52, PAŞİ 50 oranını ise %85 olarak değerlendirmiştir.

Plak psoriasisde asitretin monoterapisinin etkisinin geç oluşu ve hastaların toleransı göz önüne alınarak genellikle kombine

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Güzin Özarmağan, İstanbul Üniversitesi Çapa Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
Tel.: +90 532 373 58 58 E-posta: g.ozarmağan@gmail.com

*Türkderm-Deri Hastalıkları ve Frengi Arşivi Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.
Turkderm-Archives of the Turkish Dermatology and Venerology, published by Galenos Publishing.*

tedaviler uygulanırken püstüleri psoriasisde retrospektif değerlendirmeler ve olgu bildirimlerine dayanılarak asitretin monoterapisi ilk seçenek olmaktadır. Eritrodermik psoriasisde asitretinin etkili olduğu yönünde kanıt olmamakla beraber retrospektif çalışmalara dayanılarak etkili olduğu ileri sürülmektedir⁹.

İzlem

Tedavi öncesi geçmiş ve/veya halen mevcut karaciğer ve böbrek hastalığı veya her iki organ için toksisitesi olan ilaç kullanıp kullanmadığı, lipid metabolizması bozukluğu, iskelet sistemine ait hastalık öyküsü, diyabet, alkol bağımlılığı ayrıntılı sorgulanmalıdır.

Güçlü teratojenik etkiden dolayı doğurganlık yaşlarında olan kadınlarda kullanılmamalı, kullanılma zorunluluğunda tedavi süresi ve sonraki 3 yıl boyunca mutlak kontrasepsiyon sağlanmalıdır. Asitretin oral kontraseptiflerin etkisini azalttığından kontrasepsiyon için düşük doz progesteronlu preparatlar kullanılmamalıdır. Tedavi öncesi gebelik testi uygulanmalı, tedaviye menstruel siklusun iki veya üçüncü günü başlanmalıdır. Tedavi öncesi tam kan sayımı, karaciğer fonksiyon testleri, serum kreatinin, üre, açlık kan şekeri, trigliserid, kolesterol, yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) ölçümleri yapılmalı, önce aylık daha sonra üç aylık aralarla ayrıca doz artışlarını takiben ölçümler yinelenmelidir. Gebelik testi ise her ay tekrarlanmalıdır. Karaciğer fonksiyon testlerinde normalin iki katı artış olursa doz azaltılmalı, üç katı artış olursa tedavi kesilmelidir. Gerekirse tedaviye bir süre ara verip daha sonra düşük dozda tekrar başlanabilir. Lipidlerdeki artış durumunda lipid düşürücülere başlanmadan önce diyet ve yaşam tarzı değiştirilmelidir. Etreinata dönüşme olasılığına karşı tedavi süresince ve tedavi bitiminden sonraki 3 yıl boyunca asitretin alan hastalar kan bağışında bulunmamalıdır. Tedavi süresince alkolden uzak durulmalı, kesildikten sonraki iki ay boyunca kadın hastalar alkol almamalıdır. Asitretin ile tedavide yapılacak laboratuvar tetkikleri Tablo 1’de gösterilmektedir.

Yan Etki ve Güvenilirlik

Tüm retinoidler güçlü teratojeniktir, gebelik kategorisi X’tir. Postmenapozal kadın ve erkek hastalarda tercih edilmelidir. Erkek hastalarda semene geçen miktar klinik açıdan anlamlı bulunmamıştır. Laktasyon döneminde süte geçen miktarın az olmasına karşın Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) bu dönemde de kullanılmasını tavsiye etmemektedir^{10,11}.

Asitretin tedavisi alanlarda %15 oranında transaminazlarda artış görülür. Tedavinin 2-8. haftalarında izlenen bu artışlar genellikle geçicidir ve dozla ilişkilidir. Roenigk ve ark.¹² iki yıl süre ile günde 25-50 mg asitretin alan hastalarda tedavi öncesi ve sonrası karaciğer biyopsisi ile karaciğer toksisitesi varlığını gösterememişlerdir. Tedavi sırasında

transaminazlarda ciddi artış varlığında hepatotoksitiden kuşulanırsa tedavi sonlandırılmalı ve hepatologlarca değerlendirilmelidir. Hiperlipidemi yüksek dozlarda daha sıktır. Trigliserid artışı hastaların %20-40’ında, kolesterol düzeyindeki artış ise %10-30’unda görülür. Çok düşük yoğunluklu lipoprotein ve düşük yoğunluklu lipoprotein fraksiyonlarındaki artışa ek olarak HDL düzeyinde düşüş olması kardiyovasküler hastalık açısından risk oluşturacağından asitretin alanların lipid değerleri düzenli kontrol edilmelidir. Gerekğinde atorvastatin verilebilir ancak rabdomyoliz riskini arttıracığından gemfibrozillerle kombinasyondan kaçınılmalıdır. Balık yağından zengin diyetin olumlu etkisi ve statinlere omega-3 eklenmesi ile trigliserid düzeylerinin kontrol altına alındığı kaydedilmiştir^{13,14}.

Retinoidlerin iskelet toksisitesi tartışmalıdır. Konuyla ilgili yayınlarda belirtilen etkiler heterojen olup, tedavi öncesi durum hakkında bilgi yoktur¹⁵⁻¹⁷. Asitretinle iskelet toksisitesi kanıtlanmadığından radyolojik izlem önerilmemektedir¹⁸. Sistemik retinoid kullanımı ile idiyopatik intrakranial hipertansiyon olguları bildirmiş olmakla beraber asitretin monoterapisi ile psödötümör serebri ilişkisini destekleyen kanıta dayalı veri bulunmamaktadır¹⁹. Asitretin kullanımı sırasında tetrasiklin grubu antibiyotik verilmemeli, şiddetli baş ağrısı, bulantı, kusma, görme bozuklukları gibi yakınmalarda göz dibi muayenesi yapılmalıdır.

En sık görülen etkiler deri ve mukozalardaki kuruluk sonucu olanlardır. Keilit, burunda kuruluk, burun kanaması, kseroz, derinin nemli yapışkan hal alması, avuç ve tabanlarda soyulmalar, ağız kuruluğu, gözde kuruluk, konjunktivit, tırnaklarda incelme, tırnak etrafında pyojenik granülom, saçlarda seyrelme gibi istenmeyen durumlar dozla ilişkili olan önenebilir ve kalıcı olmayan etkilerdir²⁰.

Dozaj

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

Asitretin 1996’da, psoriasisde 8 hafta çift kör, 16 hafta açık etiketli günlük 25-50 mg’nin plasebo ile karşılaştırıldığı çalışma sonucu FDA tarafından bu dozlar için onay almıştır. Aynı çalışma 10 yıl sonra retrospektif olarak tekrar değerlendirilmiş ve asitretinin günlük 25 mg’lik dozunun 24 hafta sonrasında 50 mg kadar etkili ve yan etkilerin 50 mg’ye göre daha az olduğu saptanmıştır²¹. Doz ayarlamaya yönelik çalışmalarda dozlara göre oluşturulan gruplardaki hasta sayıları azdır, değerlendirmeler ise 8 hafta gibi kısa bir süre sonunda yapılmıştır²²⁻²⁴. Düşük dozlarda (10-25 mg/gün) asitretinin etkinliği plaseboya göre anlamlı bulunmamıştır, 50-75 mg/gün gibi dozlarda ise yan etki riski artmakta, hasta toleransı azaldığı için tedaviye devam edilememektedir. Bu nedenle uygulanacak doz, etki, yan

Tablo 1. Asitretin tedavisinde yapılacak laboratuvar tetkikleri

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

ALT: Alanin aminotransferaz, AST: Aspartat transaminaz, HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein, BUN: Kan üre azotu

etki ve tedaviye uyumu optimize edecek şekilde hastaya göre ayarlanmalı ve klinik değerlendirme tedavinin 12. haftasından sonra yapılmalıdır²⁵.

Mutlak Kontrendikasyonlar

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

Göreceli Kontrendikasyonlar

- Diabetes mellitus,
- Hiperlipidemi (özellikle hipertriglisideremi),
- Hasta kooperasyonunun olmaması,
- Eşlik eden hepatotoksik ilaç kullanımı.

İlaç Etkileşimleri

Asitretin tedavisindeki ilaç etkileşimleri Tablo 2'de gösterilmektedir.

Kombinasyon Tedavisi

Retinoidler sinerjistik klinik etki ve/veya yan etki riskini azaltma amacı ile topikal, fototerapi veya sistemik ajanlarla bir arada kullanılmaktadır. Asitretin tedavisindeki kombinasyon önerileri Tablo 3'te gösterilmektedir.

Diğer sistemik tedavileri almakta olan hastalarda asitretine veya asitretinden diğer sistemik tedavilere geçiş durumlarında uygulanacak

Tablo 2. Asitretin tedavisindeki ilaç etkileşimleri

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

Tablo 3. Asitretin tedavisindeki kombinasyon önerileri

	Öneri	Sonuç
Fototerapi ²⁶⁻²⁸	++	Etkinliğin artması Toplam UV dozunda azalma (karsinogenite riskinde azalma)
Metotreksat ²⁹	-	Hepatotoksisite riski?
Siklosporin	-	Etkinlik artışı?
Etanersept ³⁰	+	Asitretinle kombine 1×25 mg/hafta etanersept vs 2×25 mg/hafta etanersept benzer etki (randomize kontrollü çalışma)
Diğer biyolojik ajanlar ^{31,32}	+/-	?
UV: Ultraviyole		

dozlarla ilgili kanıta dayalı veri bulunmamaktadır. Psoriasis tedavisinde zorunlu olarak yapılan bu geçişlerde uygulanacak ajana göre klinik ve laboratuvar incelemeleri yapılmalıdır. Metotreksattan asitretin geçişte olası 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^{33,34}.

Pediyatrik Kullanım

Pediyatrik hasta grubunda klinik çalışma yapılmadığından bu yaşlarda asitretin etki ve güvenliğini gösterir kanıt bulunmamaktadır. Uzun süreli kullanım sonucu epifizlerin erken kapanması, hiperostoz gibi iskelet toksisitesi riski açısından pediyatrik olgularda radyolojik değerlendirme önerilmektedir³⁵.

KANITLAR IŞIĞINDA TEDAVİ ÖNERİLERİ

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

Kaynaklar

1. Lee CS, Koo J: A review of acitretin, a systemic retinoid for the treatment of psoriasis. Expert Opin Pharmacother 2005;6:1725-34.
2. Saurat JH, Kuenzli S: Retinoids. In: Bologna J, Jorizzo J, Rapini R: Dermatology'de. 1.st. London, Mosby Elsevier; 2003:1991-2006.
3. Boonij MT, Van De Kerkhof PC: Acitretin revisited in the era of biologics. J Dermatolog Treat 2011;22:86-9.
4. Olsen EA, Weed WW, Meyer CJ, Cobo LM: A double-blind, placebo-controlled trial of acitretin for the treatment of psoriasis. J Am Acad Dermatol 1989;21:681-6.
5. Murray HE, Anhalt AW, Lessard R, et al: A 12-month treatment of severe psoriasis with acitretin: results of a Canadian open multicenter study. J Am Acad Dermatol 1991;24:598-602.
6. Gollnick H, Bauer R, Brindley C, et al: Acitretin versus etretinate in psoriasis. Clinical and pharmacokinetic results of a German multicenter study. J Am Acad Dermatol 1988;19:458-68.

7. Meffert H, Sönnichsen N: Acitretin in the treatment of severe psoriasis: a randomized double-blind study comparing acitretin and etretinate. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)* 1989;146:176-7.
8. Geiger JM: Efficacy of acitretin in severe psoriasis. *Skin Therapy Lett* 2003;8:1-3.
9. Warren RB, Griffiths CE: Systemic therapies for psoriasis: methotrexate, retinoids, and cyclosporine. *Clin Dermatol* 2008;26:438-47.
10. Gollnick HP: Oral retinoids efficacy and toxicity in psoriasis. *Br J Dermatol* 1996;135(Suppl 49):6-17.
11. 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.
12. Roenigk HH Jr, Callen JP, Guzzo CA, et al: Effects of acitretin on the liver. *J Am Acad Dermatol* 1999;41:584-8.
13. Davidson MH, Stein EA, Bays HE, et al: Efficacy and tolerability of adding prescription omega-3 fatty acids 4 g/d to simvastatin 40 mg/d in hypertriglyceridemic patients: an 8-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clin Ther* 2007;29:1354-67.
14. Ashley JM, Lowe NJ, Borok ME, Alfin-Slater RB: Fish oil supplementation results in decreased hypertriglyceridemia in patients with psoriasis undergoing etretinate or acitretin therapy. *J Am Acad Dermatol* 1988;19:76-82.
15. DiGiovanna JJ, Helfgott RK, Gerber LH, Peck GL: Extraspinal tendon and ligament calcification associated with long-term therapy with etretinate. *N Engl J Med* 1986;315:1177-82.
16. Okada N, Nomura M, Morimoto S, Ogihara T, Yoshikawa K: Bone mineral density of the lumbar spine in psoriatic patients with long term etretinate therapy. *J Dermatol* 1994;21:308-11.
17. Halkier-Sørensen L, Andresen J: A retrospective study of bone changes in adults treated with etretinate. *J Am Acad Dermatol* 1989;20:83-7.
18. Van Dooren-Greebe RJ, Lemmens JA, et al: Prolonged treatment with oral retinoids in adults: no influence on the frequency and severity of spinal abnormalities. *Br J Dermatol* 1996;134:71-6.
19. Starling J, Koo J: Evidence based or theoretical concern? Pseudotumor cerebri and depression as acitretin side effects. *J Drugs Dermatol* 2005;4:690-6.
20. Katz HI, Waalen J, Leach EE: Acitretin in psoriasis: an overview of adverse effects. *J Am Acad Dermatol* 1999;41:7-12.
21. Pearce DJ, Klinger S, Ziel KK, Murad EJ, Rowell R, Feldman SR: Low-dose acitretin is associated with fewer adverse events than high-dose acitretin in the treatment of psoriasis. *Arch Dermatol* 2006;142:1000-4.
22. Sbidian E, Maza A, Montaudié H, et al: Efficacy and safety of oral retinoids in different psoriasis subtypes: a systematic literature review. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011;25(Suppl 2):28-33.
23. Kragballe K, Jansén CT, Geiger JM, et al: A double-blind comparison of acitretin and etretinate in the treatment of severe psoriasis. Results of a Nordic multicentre study. *Acta Derm Venereol* 1989;69:35-40.
24. Gollnick H, Bauer R, Brindley C, et al: Acitretin versus etretinate in psoriasis. Clinical and pharmacokinetic results of a German multicenter study. *J Am Acad Dermatol* 1988;19:458-68.
25. Menter A, Korman NJ, Elmets CA, et al: Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: section 4. Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with traditional systemic agents. *J Am Acad Dermatol* 2009;61:451-85.
26. Carlin CS, Callis KP, Krueger GG: Efficacy of acitretin and commercial tanning bed therapy for psoriasis. *Arch Dermatol* 2003;139:436-42.
27. Lauharanta J, Geiger JM: A double-blind comparison of acitretin and etretinate in combination with bath PUVA in the treatment of extensive psoriasis. *Br J Dermatol* 1989;121:107-12.
28. Saurat JH, Geiger JM, Amblard P, et al: Randomized double-blind multicenter study comparing acitretin-PUVA, etretinate-PUVA and placebo-PUVA in the treatment of severe psoriasis. *Dermatologica* 1988;177:218-24.
29. Lowenthal KE, Horn PJ, Kalb RE: Concurrent use of methotrexate and acitretin revisited. *J Dermatolog Treat* 2008;19:22-6.
30. 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.
31. Smith EC, Riddle C, Menter MA, Lebwohl M: Combining systemic retinoids with biologic agents for moderate to severe psoriasis. *Int J Dermatol* 2008;47:514-8.
32. Conley J, Nanton J, Dhawan S, Pearce DJ, Feldman SR: Novel combination regimens: biologics and acitretin for the treatment of psoriasis a case series. *J Dermatolog Treat* 2006;17:86-9.
33. Maryles S, Rozenblit M, Lebwohl M: Transition from methotrexate and cyclosporine to other therapies including retinoids, ultraviolet light and biologic agents in the management of patients with psoriasis. *J Dermatolog Treat* 2003;14(Suppl 2):7-16.
34. Koo J: Systemic sequential therapy of psoriasis: a new paradigm for improved therapeutic results. *J Am Acad Dermatol* 1999;41:25-8.
35. Halkier-Sørensen L, Laurberg G, Andresen J: Bone changes in children on long-term treatment with etretinate. *J Am Acad Dermatol* 1987;16:999-1006.

SİKLOSPORİN

Nahide Onsun

Bezmialem Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Giriş

Genel Bilgiler

Siklosporin, immünsüpresyon sağlayan, oral yolla kullanılan bir kalsinörin inhibitörüdür. Psoriasis tedavisinde ilk kez 1979 yılında kullanılmış ancak psoriasis tedavi onayı 1990'lı yılların başında verilmiştir¹.

Etki Mekanizması

Siklosporin, T hücrelerinin interlökin-2 yapımını bloke eden bir kalsinörin inhibitörüdür. Siklosporinin limfokin sentezini azaltarak T hücre aktivasyonu engellediğine ve dolaylı yoldan keratinosit proliferasyonunu inhibe ettiğine inanılmaktadır.

Siklosporin lipofilik bir molekül olup konvansiyonel biçimde hazırlanmış oral preparatların emilimi son derece zayıftır. Hidrofilik özelliği artırılmış mikroemülsiyonların emilimi ve biyoyararlılığı çok daha fazladır².

Dozaj ve Tedavi Şeması

Psoriasis tedavisinde önerilen başlangıç dozu 2,5 mg/kg/gündür. Günde iki kez 1,25 mg/kg olarak kullanılır. Gerekirse, doz 2. haftadan itibaren 0,5-1,0 mg/kg şeklinde artırılabilir. Beklenen yanıt en az %50 Psoriasis Alan Şiddet İndeksi düzelsesidir. Uzun süreli remisyon için 3 mg/kg/gün dozun daha etkili olduğu kabul edilmektedir. İntermittan kısa dönem kullanımda en fazla 12 hafta etkili dozda kullanılır daha sonra azaltılıp kesilir veya hafta sonu tedavisi şeklinde devam edilebilir. Kümülatif toplam sürenin 2 yılı geçmemesi önerilmektedir³.

Etkinlik

Siklosporinin psoriasis tedavisindeki etkinliği randomize klinik çalışmalarla kanıtlanmıştır^{1,4-6}. Bu çalışmalar, 2,5-5 mg/kg/gün dozla 12-16 haftalık tedavi sonunda siklosporinin süratli bir remisyon sağladığını göstermiştir. Siklosporin etkinliğinin metotreksatla eşdeğer olduğu belirlenmiştir⁷. Siklosporin, plak psoriasis dışında püstüler psoriasis, eritrodermik psoriasis ve tırnak psoriasisinde de etkili bulunmuştur⁸⁻¹⁰.

Gebelikte Kullanım

Gebelikte kullanım güvenilirlik düzeyi C olup, şiddetli püstüler psoriasisde kullanılabileceği bildirilmiştir¹¹.

Pediyatrik Kullanım

Çocuklarda dirençli psoriasis olgularında maksimum doz 3,5 mg/kg/gün şeklinde kullanılabilir¹². On iki haftalık kürlerle aralıklı (intermittan) tedavi hem etkin hem de güvenilir bulunmuştur^{13,14}.

Rotasyon-Kombinasyon-Ardışık Tedavilerde Siklosporin

Siklosporin güçlü immünsüpresif etkisinden dolayı kombinasyondan çok rotasyonel ve ardışık tedavinin temizleme aşamasında tercih edilir. Fototerapi ile kombinasyon kontrendikedir. Asitretin ile kombinasyon ardışık tedavinin geçiş fazında kullanılabilir. Metotreksatla kombinasyon ise immünsüpresif etkinin artmasına yol açar. Biyolojik ajanlarla kombinasyonu da pek önerilmemektedir. Tablo 1'de siklosporinin asitretin ile ardışık tedavisi özetlenmektedir.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Nahide Onsun, Bezmialem Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
Tel.: +90 532 396 52 36 E-posta: nonarir2011@hotmail.com

*Türkderm-Deri Hastalıkları ve Frengi Arşivi Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.
Turkderm-Archives of the Turkish Dermatology and Venerology, published by Galenos Publishing.*

Tablo 1. Siklosporinin asitretin ile ardışık tedavi şeması

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

İzlem/İlaç Reaksiyonları/Güvenlik

Siklosporin tedavisinin en önemli yan etkileri nefrotoksisite, hipertansiyon ve immünsüpresyondur. Diğer yan etkileri; hiperlipidemi, gingival hiperplazi, hipertrikoz, bulantı, kusma, karın ağrısı, baş ağrısı, enfeksiyon ve malinite gelişimidir. Nefrotoksisite, süre ve yüksek dozla ilişkili olup süre uzadıkça toksisite riski artar. Siklosporin, renal fonksiyonlarda akut değişikliklere neden olabilir. Böbreklerde afferent arteriollerde vazokonstriksiyona neden olarak glomerül filtrasyon oranını azaltır; serum üre, kreatinin düzeyleri yükselirken kreatinin klirensi azalır^{15,16}. Siklosporin dozunun düşürülmesi veya tedaviye ara verilmesiyle genelde değerler normale döner. Ancak sıklıkla görülmesi de proksimal tübül veya afferent arteriolde düzelmesi mümkün olmayan yapısal değişikliklere neden olabilir. Hipertansiyon siklosporin tedavisi sırasında gelişebilecek diğer önemli bir yan etkidir. Hipertansiyon gelişme riski doz ve tedavi süresi ile yakından ilişkilidir¹⁷. Hipertansiyon genellikle ilacın kesilmesiyle geriler. Hipertansif tedavi gerekirse, siklosporinle birlikte anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri ve tiazid grubu diüretikler tercih edilmemelidir. Önerilen antihipertansif ajanlar kalsiyum kanal antagonistleridir (örneğin; nifedipin), ancak diltiazem, nikardipin ve verapamil gibi bazı kalsiyum kanal blokerleri siklosporin metabolizmasında değişikliğe yol açabilir. Siklosporin tedavisi sırasında magnezyum (Mg²⁺) ve potasyum (K⁺) düzeyleri izlenmeli, Mg eksikliği durumunda takviye yapılmalıdır. K⁺ düzeyi 5,5 mg üzerine çıkarsa tedaviye ara verilmelidir.

İlaç etkileşimleri

Etkiyi artıranlar	Etkiyi azaltanlar
-Eritromisin	-Fenobarbital
-Metil prednisolon	-Orlistat
-Amiodaron	-St. John's wort

Ayrıca P-450 sitokrom enzim düzeyini etkileyen ilaç ve yiyecek içecekler (örneğin; greyfurt suyu) ile birlikte alınmamalıdır. Bir immünsüpresif olan siklosporin, enfeksiyon ve malinite riskini artırabilir. Siklosporin kullanan hastalar deri kanserleri ve lenfoproliferatif hastalıklar açısından takip edilmelidir^{18,19}.

KANITLAR IŞIĞINDA TEDAVİ ÖNERİLERİ**Siklosporin**

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

Kaynaklar

1. Ellis CN, Fradin MS, Messana JM, et al: Cyclosporine for plaque-type psoriasis. Results of a multidose, double-blind trial. N Engl J Med 1991;324:277-84.
2. Colombo D, Egan CG: Bioavailability of Sandimmun® versus Sandimmun Neoral®: a meta-analysis of published studies. Int J Immunopathol Pharmacol 2010;23:1177-83.
3. Maza A, Montaudie H, Sbidian E, et al: Oral cyclosporin in psoriasis: a systematic review on treatment modalities, risk of kidney toxicity and evidence for use in non-plaque psoriasis. J Eur Acad Dermatol Venereol 2011;25(Suppl 2):9-27.
4. Christopher E, Mrowietz U, Henneicke HH, Farber L, Welzel D: Cyclosporine in psoriasis: a multicenter dose-finding study in severe plaque psoriasis. The German Multicenter Study. J Am Acad Dermatol 1992;26:86-90.
5. No authors listed: Cyclosporin versus etretinate: Italian multicenter comparative trial in severe plaque-form psoriasis. Italian Multicenter Study Group on Cyclosporin in Psoriasis. Dermatology 1993;187(Suppl 1):8-18.
6. Laburte C, Grossman R, Abi-Rached J, Abeywickrama KH, Dubertret L: Efficacy and safety of oral cyclosporin A (CyA; Sandimmun) for long-term treatment of chronic severe plaque psoriasis. Br J Dermatol 1994;130:366-75.
7. Heydendael VM, Spuls PI, Opmeer BC, et al: Methotrexate versus cyclosporine in moderate-to-severe chronic plaque psoriasis. N Engl J Med 2003;349:658-65.
8. Reitamo S, Erkko P, Remitz A, Lauerma AI, Montonen O, Harjula K: Cyclosporine in the treatment of palmoplantar pustulosis. A randomized, double-blind, placebo-controlled study. Arch Dermatol 1993;129:1273-9.
9. No authors listed: Management of erythrodermic psoriasis with low-dose cyclosporin. Studio Italiano Multicentrico nella Psoriasis (SIMPSO). Dermatology 1993;187(Suppl 1):30-7.
10. Feliciani C, Zampetti A, Forleo P, et al: Nail psoriasis: combined therapy with systemic cyclosporin and topical calcipotriol. J Cutan Med Surg 2004;8:122-5.

11. Hazarika D: Generalized pustular psoriasis of pregnancy successfully treated with cyclosporine. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2009;75:638.
12. Perrett CM, Ilchyshyn A, Berth- Jones J: Cyclosporin in childhood psoriasis. *J Dermatolog Treat* 2003;14:113-8.
13. Ho VC, Griffiths CE, Albrecht G, et al: Intermittent short courses of cyclosporin (Neoral®) for psoriasis unresponsive to topical therapy: a 1-year multicenter, randomized study. The PISCES Study Group. *Br J Dermatol* 1999;141:283-91.
14. Chaidemenos GC, Mourellou O, Avgoustinaki N, et al: Intermittent vs. continuous 1-year cyclosporin use in chronic plaque psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007;21:1203-8.
15. Zachariae H, Kragballe K, Hansen HE, Marcussen N, Olsen S: Renal biopsy findings in long-term cyclosporin treatment of psoriasis. *Br J Dermatol* 1997;136:531-5.
16. Maza A, Montaudie H, Sbidian E, et al: Oral cyclosporin in psoriasis: a systemic review on treatment modalities, risk of kidney toxicity and evidence for use in non-plaque psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011;25(Suppl 2):19-27.
17. Feutren G, Abeywickrama K, Friend D, von Graffenried B: Renal function and blood pressure in psoriasis patients treated with cyclosporine. *Br J Dermatol* 1990;122(Suppl 36):57-69.
18. Jensen P, Hansen S, Moller B, et al: Skin cancer in kidney and heart transplant recipients and different long-term immunosuppressive therapy regimens. *J Am Acad Dermatol* 1999;40:177-86.
19. Paul CF, Ho VC, McGeown C, et al: Risk of malignancies in psoriasis patients treated with cyclosporine: a 5 y cohort study. *J Invest Dermatol* 2003;120:211-6.

PSORIASİSTE BİYOLOJİK AJAN KULLANIMI

Erol Koç

Bahçeşehir Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Giriş

Genel Bilgiler

Tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- α), psoriasis patogeneğinde merkezi rol oynayan bir pro-enflamatuvar sitokindir. Günümüzde TNF- α 'nın bloke edilmesiyle psoriasis başarıyla tedavi edilebilmektedir^{1,2}. Biyolojik ajanlar; siklosporin, asitretin, metotreksat veya fototerapi/fotokemoterapi gibi sistemik tedavilere cevap vermeyen, bu tedavilerin kontrendike olduğu veya tolere edilemediği orta ve şiddetli plak psoriasis, stabil olmayan psoriasis ve psoriatik artritli yetişkin hastaların tedavisinde kullanılırlar^{3,4}. Ülkemizde anti-TNF ajanlardan monoklonal antikor olarak adalimumab ve infliksimab, reseptör blokleri olarak etanersept ile anti-(interlökin-12/23) monoklonal antikor olarak ustekinumab, psoriasis tedavisinde onaylıdır. Biyolojik ajanların (anti-TNF ajanlar ve ustekinumab) kullanımı için uygunluk ölçütleri, biyolojik tedaviye uygun psoriasis hastalarının tanımlandığı, ülkemizde de genel kabul görmüş olan bir değerlendirme ölçütüdür. Biyolojik ajan tedavisi için uygun psoriasis hastalarının tanımlanması Tablo 1'de gösterilmektedir^{2,3,5}.

Biyolojik Tedavi Öncesinde ve Tedavi Sırasında Değerlendirme

Biyolojik tedavi başlanmadan önce hastalarda olası risk faktörlerini saptamak için ayrıntılı anamnez, fizik muayene, daha önce kullandığı ilaçların değerlendirilmesi ve gerekli laboratuvar tetkiklerinin göz önünde bulundurulması gerekmektedir³. Psoriasisın tipi, süresi ve seyri, artrit varlığı, daha önce kullandığı tedaviler, dozları, süreleri, varsa yan etkileri, etkinlikleri ve varsa ilacın kesilme nedenleri

sorgulanmalıdır. Ayrıca eşlik eden diğer hastalıklar, düzenli olarak kullandığı ilaçlar ve hastalığın yaşam kalitesine etkisi sorgulanmalıdır. Hastanın boy-kilo ölçümleri yapılmalı, vücut kitle indeksi hesaplanmalıdır. Anamnezde akut ve kronik enfeksiyonları, tüberküloz (TB), kendisinde ve ailesinde, 1. derecede akrabalarında demiyelinizan hastalık ya da malignite olup olmadığı sorgulanmalıdır. Ayrıca kadın hastalar gebelik açısından sorgulanmalı, anamnez ve gebelik testleriyle gebelik dışlandıktan sonra biyolojik tedavi başlanmalıdır^{6,7}. Biyolojik tedavilerle tedavi sırasında hastalar, ilk üç ay ayda bir, sonra üç ayda bir detaylı fiziki muayene ile kontrol edilmelidir. Tedaviye devam kararı, ortalama 12. haftada değerlendirilmeli, yanıt varsa devam edilmeli, ardından üç ayda bir izlenmelidir.

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^{3,7,8}. Tedavi sırasında da bu tetkikler belli aralıklarla ve gerekli hallerde daha sık aralıklarla tekrarlanabilir³. Ancak klinik duruma, risk ve maruziyete göre daha detaylı testler gerekebilir⁹. Biyolojik tedavi öncesinde ve tedavi süresince yapılması gereken laboratuvar tetkikleri Tablo 2'de özetlenmiştir^{9,10}.

Biyolojik Tedavi Kesin Kontrendikasyonları

Aktif enfeksiyonlar,
Aktif TB,
İmmünoşüpresif tedavi,

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Erol Koç, Bahçeşehir Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
Tel.: +90 532 353 18 25 E-posta: drerolkoc@yahoo.com

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],
İlaça hipersensitivite.

Biyolojik Tedavi Göreceli Kontrendikasyonları

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 aşılar.

Enfeksiyon

Biyolojik tedavi adayı hastalar tedaviden önce ve tedavi sırasında periyodik olarak ciddi sistemik (akut veya kronik) veya lokal (örneğin; apse) enfeksiyonlar açısından değerlendirilmelidir^{3,11}. Aktif enfeksiyon tespit edildiği durumlarda enfeksiyon tedavi edildikten sonra biyolojik ajanlar uygulanabilir³. Biyolojiklerle tedavide enfeksiyon riskinde salmonella ve listeriya enfeksiyonlarına karşı da dikkatli olunmalıdır².

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 biyolojik tedaviden bir ay önce başlamalı ve herhangi bir nedenle biyolojik edavi kesilse bile 9 ay boyunca 300 mg/gün izoniazid (İNH) verilmelidir³. İNH'nin kullanmadığı 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

Tablo 1. Biyolojik tedaviler için uygunluk ölçütleri

Orta-şiddetli psoriasis varlığında;
A) Hızlı kötüleşme, görünür alanların tutulması, fonksiyonel yetersizlik (plamoplantar, genital tutulum gibi), ağır eritrodermik veya jeneralize püstüller psoriasis veya eklem tutulumu varlığı,
B) Bu koşulların varlığında; (asitretin metotreksat, siklosporin, fototerapi ile) -Konvansiyonel sistemik tedavilere yanıtız hastalar (monoterapi veya kombinasyon tedavileri ile uygun sistemik ajanlarla kontrol altına alınamayan), -Konvansiyonel sistemik tedavilere kontrendikasyon veya yan etki gelişen hastalar (etkin dozlarda toksisite veya yan etki gelişmesi, kümülatif toksisite, yaş, cins, komorbidite, potansiyel ilaç etkileşimleri gibi bireysel faktörler nedeniyle toksisite riski yüksek hastalar), -Hızlı relaps gösteren hastalar (tedavi devam ederken ya da tedavi bitiminden sonra 3 ay içinde)

Tablo 2. Biyolojik tedavi öncesinde ve tedavi süresince yapılması gereken laboratuvar tetkikleri*

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

CRP: C-reaktif protein, ALT: Alanin aminotransferaz, AST: Aspartat amino transferaz, PPD: Protein purifiye derivate, *Bu tetkikler, hekimin uygun gördüğü durumlarda ve gerekli hallerde daha sık aralıklarla tekrar edilebilir

ve LTBE ayırımında 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^{2,3}. Ayrıca TB'nin sadece primer değil, ekstrapulmoner, atipik ve dissemine formları da dikkate alınmalıdır². 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.

Malignite

Psoriasisle geniş ölçekli ve uzun dönem çalışmalar eksik olmasına rağmen, malignite riski dışlanamamaktadır^{3,7,12}. Biyolojik tedaviye başlamadan önce hastalar mutlaka malignite açısından değerlendirilmeli, bu amaçla dikkatli öykü alınmalı ve detaylı fizik muayene yapılmalıdır¹⁰. Öncesinde 200 seans PUVA, 350 seans UVB ile iki yıldan fazla aralıksız siklosporin almış olan hastalarda malignite riski artmış olduğundan daha dikkatli olunmalıdır⁹. 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 ziyarette öykü ve detaylı fizik muayene ile özellikle lenfoma ve diğer maligniteler açısından izlenmelidir. Biyolojik ajan ile tedavi sırasında malignite gelişirse tedavi derhal kesilmelidir⁷.

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^{2,3,7}. 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 değerlendirilmelidir². Gebelikte anti-TNF kullanan annelerin bebeklerinde aşıya bağlı ciddi enfeksiyonlar görülebileceğinden, bebeklerde Basil Calmet Guerin dahil canlı aşılardan kaçınılmalıdır. 6. aydan sonraya ertelenmelidir. Biyolojik ajanların anne sütüne geçişi konusunda kesin bilgiler olmamakla birlikte yarar/zarar oranı gözetilerek emzirme durumunda ilacın kullanımı sürdürülebilir. Biyolojik ajanların sperm kalitesine etkisi bulunmadığından erkek hastalarda kontrasepsiyon gerekmez.

Aşılama

Aşılama ihtiyacı duyulan psoriasis hastalarında tüm aşılarda biyolojik tedaviye başlamadan en az 15 gün önce yapılmalıdır. Biyolojik tedavi aday hastalarda tedaviden önce pnömokok ve influenza aşılmasının yapılması önerilmektedir. Biyolojik tedaviye başladıktan sonra canlı aşılarda uygulanmamalıdır³.

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 kullanılmalıdır³. Ekokardiyografi ile izlenmeli, ejeksiyon fraksiyonu %50'nin altında ise verilmemelidir. Yeni semptom gelişimi veya semptomların kötüleşmesi durumunda tedavi kesilmelidir².

Demyelinizan Hastalıklar

Biyolojik tedavi ile demiyelinizan hastalıkların gelişimi arasında bir ilişki olabileceğinden biyolojik ajanlar, multipl skleroz (MS) ve diğer demiyelinizasyon hastalıklarında kullanılmamalıdır. MS'li hastaların birinci derece akrabaları da MS gelişimi için artmış riske sahip oldukları için bunlarda da anti-TNF ajanlar kullanılmamalıdır^{2,3,6,7}.

Hepatit

Biyolojik ajan tedavisi başlamadan önce hepatit B ve C taraması yapılmalıdır⁷. Eşzamanlı hepatit B ve C enfeksiyonu olan hastalarda anti-TNF tedavi verilmemesi gerektiği yönünde bir Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi uyarısı mevcuttur³. 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^{13,14}.

HIV

Biyolojik tedavi başlamadan önce HIV yönünden tarama yapılmalıdır³.

Kronik Böbrek Yetmezliği

Yeterli veri olmamakla birlikte güncel literatür bilgileri ışığında zorunlu durumlarda böbrek yetmezliği olan hastalarda biyolojik ajanların dikkatli bir izleme kullanılabileceği değerlendirilmektedir¹⁵.

Cerrahi Müdahale

Majör cerrahi müdahale durumunda biyolojik ajanlar, geçici olarak kesilir, hasta normale döndükten sonra tedaviye tekrar başlanabilir. Yine acil cerrahi müdahalelerde ajan kesilerek cerrahi operasyon yapılır, hasta normale dönünce tedaviye tekrar devam edilir. Majör yanık ve travmalarda biyolojik ajanlar hasta normale dönene kadar kesilmelidir. Minör yanık ve travmalarda ise, tedaviyi kesmeye gerek yoktur. Diş çektirmek veya diş tedavisi için; müdahale majör bir girişim ise, ilaç kesilmeli, minör bir girişim ise ilacın kesilmesine gerek olmadığı

değerlendirilmektedir. Bu durum klinisyenin görüşüne bağlı olarak hasta bazında değerlendirilmelidir.

Çocuklarda ve Yaşlılarda Kullanım

Günümüzde ülkemizde pediatrik psoriasisde onaylı anti-TNF ajan etanersepttir. Adalimumab ise onay aşamasındadır. Diğer anti-TNF ajanların pediatrik yaş grubundaki kullanımları, henüz olgu serileri düzeyindedir, ancak çalışmaları devam etmektedir. O yüzden bu ajanlarla pediatrik yaş grubu psoriasis tedavisi, endikasyon dışı onay ile yapılmalıdır. Biyolojik tedaviler için psoriasisde bir üst yaş sınırı olmamakla birlikte bu ilaçların yaşlı hastalarda kullanımı ile ilgili çalışmalar henüz mevcut değildir.

İlaç Etkileşimi

Anti-TNF ajanlarla birlikte glukokortikoidler, nonsteroid anti-enflamatuvar ilaçlar, analjezikler ve metotreksat kullanıldığında etkileşim

bildirilmemiştir. Ancak ciddi enfeksiyon ve nötropeni riskinden dolayı anti-TNF ajanlarla birlikte anakinra kullanılmamalıdır.

Kaynaklar

1. 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.
2. 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.
3. Alper S, Akçol M, Atakan N, ve ark: Türkiye psoriasis tedavi kılavuzu-2012. Turkderm 2012;46:1-36.
4. 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.
5. 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;104:694-709.
6. Menter A, Gottlieb A, Feldman SR, et al: Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 1. Overview of psoriasis and guidelines of care for the treatment of psoriasis with biologics. J Am Acad Dermatol 2008;58:826-50.
7. Nast A, Gisondi P, Ormerod AD, et al: European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris - Update 2015 - Short version - EDF in cooperation with EADV and IPC. J Eur Acad Dermatol Venereol 2015;29:2277-94.
8. Lebwohl M, Bagel J, Gelfand JM, et al: From the Medical Board of the National Psoriasis Foundation: monitoring and vaccinations in patients treated with biologics for psoriasis. J Am Acad Dermatol 2008;58:94-105.
9. Pathirana D, Ormerod AD, Saiag P, et al: European S3-guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. J Eur Acad Dermatol Venereol 2010;24:117-8.
10. 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.
11. Nast A, Kopp I, Augustin M, et al: German evidence-based guidelines for the treatment of Psoriasis vulgaris (short version). Arch Dermatol Res 2007;299:111-38.
12. Patel RV, Clark LN, Lebwohl M, Weinberg JM: Treatments for psoriasis and the risk of malignancy. J Am Acad Dermatol 2009;61:1059.
13. Nathan DM, Angus PW, Gibson PR: Hepatitis B and C virus infections and anti-tumor necrosis factor-alpha therapy: guidelines for clinical approach. J Gastroenterol Hepatol 2006;21:1366-71.
14. Carrol MB, Bond MI: Use of tumor necrosis factor-alpha inhibitors in patients with chronic hepatitis B infection. Semin Arthritis Rheum 2008;38:208-17.
15. Reich K, Burden AD, Eaton JN, Hawkins NS: Efficacy of biologics in the treatment of moderate to severe psoriasis: a network meta-analysis of randomized controlled trials. Br J Dermatol 2012;166:179-88.

BIYOLOJİK AJANLARIN SEÇİMİ

Biyolojik ajanlardan hangisinin seçileceği klinik ihtiyaca, risklerin dikkatli belirlenmesine, yarar/zarar oranına, hekim ve hasta tercihinin göre bireysel olarak belirlenir. Biyolojik ajan tercihinde hastanın tedaviye uyumu, kendi kendine enjeksiyon yapabilme veya infüzyon ile ilacın kullanılabilirliği, daha sık aralıklarla uygulama veya daha seyrek aralıklarla uygulama gerektirmesi ajanların tercihi için belirleyici faktörler olabilmektedir. Başlangıç Psoriasis Alan Şiddet İndeksi skoru, biyolojik ajan seçiminde belirleyici bir kriter değildir. Belirli bir biyolojik ajanın daha şiddetli hastalarda ya da ikincil ajan olarak kullanılacağına dair kanıt dayalı bir veri mevcut değildir. Kronik stabil plak psoriasisde etanersept, infliksimab, adalimumab veya ustekinumab, biyolojik ajan kullanma uygunluk ölçütü prensipleri dahilinde bireysel olarak tercih edilebilir. Hastalığın hızlı kontrol altına alınması gereken durumlarda, stabil olmayan psoriasisde ve generalize püstüler psoriasisde infliksimab, adalimumab veya ustekinumab ilk seçenek olarak önerilir. Aralıklı tedavinin gerekli olduğu durumlarda etanersept, adalimumab veya ustekinumab tercih edilebilir. Çocuk hastalarda etanersept veya adalimumab, obez hastalarda mg/kg/doz hesabı yapılabildiği için infliksimab veya ustekinumab seçilebilir.

ETANERSEPT

Sibel Alper

Istanbul Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Giriş

Genel Bilgiler

Etanersept, tümör nekroz faktörü (TNF)-alfa'nın hücre yüzey reseptörleri ile etkileşimini yarışmacı olarak baskılayan rekombinant insan reseptör füzyon proteindir. TNF-alfa aracılı hücrel yanıtı engeller ve TNF-alfa'nın etkilediği diğer pro-enflamatuvar sitokinlerin aktivitelerini düzenler¹. Etanersept; artrit, Crohn hastalığı ve psoriasis gibi birçok enflamatuvar 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 almıştır².

Etki Mekanizması

Etanersept, Fc immünooglobulin G1 reseptörünün insan dimerik füzyon proteini ve TNF-alfa reseptörünün hücre dışı alanıdır. Dolaşımdaki TNF-alfa'nın hücre yüzey reseptörleri ile etkileşimini yarışmacı olarak baskılar³. 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'lik 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 olmaktadır⁴. Etanerseptin dimerik yapısı, proteinin iki, serbest veya reseptöre bağlı, TNF-alfa molekülüne bağlanmasına olanak verir².

Dozaj/Tedavi Şeması

- İndüksiyon dozu (0-12 hafta): Haftada 2x25 mg veya 2x50 mg,
- İdame dozu (13-24 haftalar): Eğer 12. haftada Psoriasis Alan Şiddet İndeksi (PAŞİ) 75 elde edilmişse 2x25 mg/hafta, 50 mg/hafta,
- Eğer PAŞİ 75 elde edilememiş, minimum PAŞİ 50 yanıt mevcutsa 2x50 mg/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 bulunmuştur⁵. Aralıklı tedavide kümülatif doz daha düşüktür. Düşük doz aralıklı tedavi, düşük doz sürekli tedavi veya yüksek doz aralıklı tedaviden daha ekonomiktir⁶.

Etkinlik

Lucka ve ark.⁷ tarafından etkinlik ile ilgili yapılan meta-analizde, 27 çalışmada, toplam aktif tedavi alan 6,575 hastayı kapsayan 33 makale değerlendirilmiştir. Yirmi dört 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). Yirmi dört 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. Puig ve ark.⁸ yaptığı meta-analiz sonuçlarına göre 24 hafta sonunda PAŞİ 75 yanıt

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Sibel Alper, İstanbul Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
Tel.: +90 532 347 09 44 E-posta: sibel.alper@florence.com.tr

oranı: İnfliksımab %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. Meta-analize göre, PAŞİ 75 yanıtı için 24 hafta sonunda en etkili ajan ustekinumab, izleyen ajanlar ise sırasıyla infliksımab, adalimumab ve etanersepttir⁹. 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 ilişkiz olduğu belirlenmiştir¹⁰. Etanersept 50 mg haftada 2 kez kullanıldığında, haftada bir kullanıma oranla daha hızlı PAŞİ 75 yanıtı elde edilmiştir. Baş ve boyunda etki daha hızlıdır ve en çok desküamasyon ve infiltrasyonda düzelleme gözlenmiştir¹¹. İndüksiyon dozunun ardından haftada bir 50 mg idame dozuna düşüldüğünde topikal kortikosteroid eklemenin etkinliği ve güvenilirliği araştırılmıştır. Faz 3b, çok merkezli, randomize, açık etiketli çalışmada hastalar 12 hafta haftada 2 kez 50 mg aldıktan sonra iki kola ayrılmıştır. On iki hafta boyunca bir grup haftada iki 50 mg alırken, diğer gruba haftada bir 50 mg ve ihtiyaç duyulduğunda topikal tedavi verilmiştir. Haftada bir 50 mg etanersept ve ihtiyaç durumunda topikal tedavi alanlar ile, haftada 2 kez 50 mg almaya devam edenlerde 24 hafta sonunda klinik etkinlik aynı şekilde devam etmiş ve PAŞİ skorlarında dikkat çekici fark gözlenmemiştir¹². Farklı bir çalışmada 287 hasta randomize edilmiş, 144 etanersept, 143 etanersept+topikal tedavi almıştır. Yirmi dört hafta sonunda Sağlık İlişkili Yaşam Kalitesi ölçümleri numerik olarak, haftada 2 kez 50 mg alanlar ile haftada bir kez 50 mg+topikal tedavi alanlarda benzer bulunmuştur¹³. Aralıklı kullanımı değerlendiren bir araştırmada ise, önceki kullanımda haftada iki kez 50 mg etanerseptte yanıt veren hastaların tedaviyi bıraktıktan sonra relaps durumunda haftada 2 kez 25 mg etanerseptte benzer yanıt verdiği gözlenmiştir. Hastaların çoğunda etki daha kısa sürede ortaya çıkmıştır. Ancak her hastada bu sonuç söz konusu değildir. Tekrar etkinlik gözlenmemesi, tek başına antikor oluşumu ile açıklanamaz çünkü, etanerseptin immünojenite oluşturma olasılığı düşüktür. Enflamasyonda rebound, ilaca karşı T hücre yanıtı ve etki için yeterli süre tanınmaması söz konusu olabilir. Sonuç olarak önceki tedavide haftada 2 kez 50 mg etanersept ile hızlı ve yüksek etkinlik elde edilen hastalar aralıklı tedavi için uygun adaylardır¹⁴.

İzlem

Hastalar her muayenede enfeksiyon açısından değerlendirilmelidir. On iki haftalık tedaviden sonra PAŞİ ve/veya Dermatoloji Yaşam Kalite İndeksi ile belirlenen etki görülmemişse etanersept tedavisi kesilmelidir^{2,15}. Etanersept tedavisi öncesi ve süresince yapılması gereken laboratuvar incelemeler için giriş ve genel bilgiler bölümüne bakınız.

Yan Etki/Güvenlik

Etanersept rehberlere uyularak kullanıldığında güvenli bir biyolojik ajandır. Böbrek ve karaciğer yetmezliği riski etanersept tedavisinde ender görülür. Biyolojiklerin güvenirliliğinin 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 1,530 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 ultraviyole B/psoralen ultraviyole A (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 üç 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 varılmıştır¹⁶. Otuz sekiz etanersept klinik çalışması ve 4 kohort çalışmada değerlendirilen 17,696 hastada (1,283 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 söylenebilir¹⁷.

Gebelikte Kullanım

Gebelik kategorisi B'dir. Ancak gebelik ve laktasyon döneminde 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. Bu durum, yarar/zarar oranı dikkate alınarak hasta bazında değerlendirilmelidir¹⁵. Etanersept kullanırken izlene 500 gebede teratojenite bildirilmemiştir, düşük riskinde artış gözlenmemiştir. Etanerseptin plasentadan fetal dolaşıma geçişi düşük orandadır. Göbek kordonunda anne serum düzeyinin %6'sı oranında saptanmıştır^{18,19}. Emzirme döneminde kullanımı kabul edilebilir çünkü anne sütüne geçen miktar ihmal edilebilir düzeydedir ve bebekte sindirim sisteminden emildiğinde etkili değildir. Ancak premature bebeklerde risk söz konusudur. Malformasyon ilişki kanıtlanmamıştır, ancak organogenez döneminde etanersept kullanıldığında detaylı ultrason inceleme yapılmalıdır. İkinci ve 3. trimestrede kullanımı ile ilgili deneyim kısıtlıdır. Bebeğin bağışıklık sistemine etki ile enfeksiyon riski artabilir. Etanersept kullanan annelerin bebeklerine 4 aydan önce canlı aşı uygulanmamalıdır¹⁸. Etanerseptin fertilitte üzerine etkisi yoktur, çalışmalarda spermioygam parametrelerinde değişiklik gözlenmemiştir^{20,21}.

Pediyatrik Kullanım

Etanerseptin etkinlik ve güvenirliliği, 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

etanersepte geçen çocuklarda PAŞİ 75 oranı %65, başından beri etanersept alanlarda %68 bulunmuştur. Kırk sekiz hafta sonunda PAŞİ 75 oranı %80 olmuştur²². Beş yıl süreli, açık etiketli bir çalışmaya, 4-17 yaş arası pediatrik ve adölesan hastalar alınmıştır. Yan etkiler ve PAŞİ 75-90 yanıtı gözlenmiştir. Çalışmaya dahil edilen 182 hastadan 181'i etanersept kullanmış, 69'u 264 haftayı tamamlamıştır. Hastaların 161'inde yan etki gözlenmiştir. En sık üst solunum yolu enfeksiyonu ortaya çıkmış (%37,6), onu nazofarenjit (%26), baş ağrısı (%21,5) izlemiştir. Yedi hastada 8 ciddi yan etki bildirilmiştir. Bunların arasında sadece biri (sellülit) ilaç ile ilişkili bulunmuştur. Fırsatçı enfeksiyon ve malignite bildirilmemiştir. PAŞİ 75 yanıtı (%60-70) ve PAŞİ 90 yanıtı (%30-40) 264 hafta boyunca korunmuştur²³. Ocak 2007 ve Mart 2014 tarihleri arasında, PubMed, Excerpta Medica Database, Cochrane Kontrollü Klinik Çalışma Kayıtları taranarak pediatrik psoriasisde tüm sistemik tedavilerin etkinlik ve güvenilirliği araştırılmıştır. Etanersept en fazla veriye sahip ajandır ve 96 haftalık izlemde etkin ve güvenli görülmüştür. En sık görülen yan etki enfeksiyondur²⁴. Pediatrik psoriasis tedavisinde onay için başvuru yapılmış, Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi'nde değerlendirme aşamasındadır.

Kontrendikasyonlar

Bakınız biyolojik ajanların kontrendikasyonları.

İlaç Etkileşimi

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

Kombinasyon Tedavisi

Metotreksat ile kombinasyonu etkinliği artırabilir²⁵. Asitretin ile kombinasyonu, asitretinin tek başına kullanımından daha etkili bulunmuştur ve ek toksisite gözlenmemiştir²⁶. Siklosporin ile birlikte kullanımı önerilmemektedir. Etanersept ve dar band ultraviyole B birlikte kullanıldığında, etanerseptin monoterapisinden daha etkili bulunmuştur, ancak deri kanseri riski artışı göz önünde bulundurulmalıdır, dirençli olgularda sınırlı süre için eklenebilir²⁷. PUVA ile birlikte kullanımı önerilmemektedir.

Geçiş

Kombine tedavilerde, biyolojik ajana konvansiyonel ajan en düşük dozdan eklenmelidir (örneğin; 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/haftadan 2x50 mg/hafta doza çıkılmalıdır. Etanerseptten diğer biyolojik ajana geçerken, adalimumab, infliksimab ve ustekinumab, son dozdan 1 hafta sonra yeni ajanın indüksiyon dozu ile verilebilir²⁸.

KANITLAR IŞIĞINDA TEDAVİ ÖNERİLERİ

Etanersept

- Siklosporin, metotreksat veya PUVA dahil diğer sistemik tedavilere cevap vermeyen, kontrendike olan veya bu tedavileri tolere edemeyen hastalarda, orta-şiddetli psoriasis ve psoriatik artrit tedavisinde kullanılır,
- İndüksiyon dozu (0-12 hafta): Haftada 2x25 mg veya 2x50 mg,
- İdame dozu (13-24 haftalar): Eğer 12. haftada PAŞİ 75 elde edilmişse 2x25 mg/hafta, 50 mg/hafta,
- PAŞİ 75 elde edilememiş, minimum PAŞİ 50 yanıtı mevcutsa 2x50 mg/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.

Kaynaklar

1. Ettehadı P, Greaves MW, Wallach D, Aderka D, Camp RD: Elevated tumour necrosis factor-alpha (TNF-alpha) biological activity in psoriatic skin lesions. Clin Exp Immunol 1994;96:146-51.
2. Pathirana D, Ormerod AD, Saiag P, et al: European S3-guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. J Eur Acad Dermatol Venerol 2010;24:117-8.
3. Chong BF, Wong HK: Immunobiologics in the treatment of psoriasis. Clin Immunol 2007;123:129-38.
4. Nestorov I, Zitnik R, DeVries T, Nakanishi AM, Wang A, Banfield C: Pharmacokinetics of subcutaneously administered etanersept in subjects with psoriasis. Br J Clin Pharmacol 2006;62:435-45.
5. Moore A, Gordon KB, Kang S, et al: A randomized, open-label trial of continuous versus interrupted etanersept therapy in the treatment of psoriasis. J Am Acad Dermatol 2007;56:598-603.
6. Woolcott N, Hawkins N, Mason A, et al: Etanersept and efalizumab for the treatment of psoriasis: a systematic review. Health Technol Assess 2006;10:1-233.
7. 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 Eur Acad Dermatol Venerol 2012;26:1331-44.
8. 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. Spanish Psoriasis Group of the Spanish Academy of Dermatology and Venereology. Actas Dermosifiliogr 2013;104:694-709.
9. 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 Eur Acad Dermatol Venerol 2014;28:1633-53.
10. Carrascosa JM, van Doorn MB, Lahfa M, Nestle FO, Jullien D, Prinz JC: Clinical relevance of immunogenicity of biologics in psoriasis: Implications for treatment strategies. J Eur Acad Dermatol Venerol 2014;28:1424-30.
11. Griffiths CE, Sterry W, Brock F, et al: Pattern of response in patients with moderate-to-severe psoriasis treated with etanersept. Br J Dermatol 2015;172:230-8.
12. Papp KA, Barber K, Bissonnette R, et al: A Randomized, blinded assessor study to Evaluate the efficacy and safety of etanersept 50 mg once weekly plus as Needed topical agent vs. Etanersept 50 mg twice weekly in patients with moderate to severe plaque psoriasis (REFINE). J Eur Acad Dermatol Venerol 2015;29:361-6.

13. Papp KA, Barber K, Bissonnette R, et al: Improvements in patient-reported outcomes in patients with psoriasis receiving etanercept plus topical therapies: results from REFINE. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2015;29:1555-61.
14. Griffiths CE, Luger TA, Brault Y, Germain JM, Mallbris L: Retreatment in patients with psoriasis achieving response with etanercept after relapse due to treatment interruption: results from the CRYSTEL study. *Eur Acad Dermatol Venerol* 2015;29:468-73.
15. 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.
16. van Lümg P, Driessen RJ, Berends MA, Boezeman JB, van de Kerkhof PC, de Jong EM: Safety of treatment with biologics for psoriasis in daily practice: 5-year data. *Eur Acad Dermatol Venerol* 2012;26:283-91.
17. Jourabchi N, Adelzadeh L, Wu JJ: The risk of deep fungal infections during biologic therapy for psoriasis. *Eur Acad Dermatol Venerol* 2014;28:1277-85.
18. Grunewald S, Jank A: New systemic agents in dermatology with respect to fertility, pregnancy, and lactation. *J Dtsch Dermatol Ges* 2015;13:277-89.
19. Ostensen M: Safety issues of biologics in pregnant patients with rheumatic diseases. *Ann N Y Acad Sci* 2014;1317:32-8.
20. Villiger PM, Caliezi G, Cottin V, Förger F, Senn A, Østensen M: Effects of TNF antagonists on sperm characteristics in patients with spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1842-4.
21. Micu MC, Micu R, Surd S, Gîrlovanu M, Bolboacă SD, Ostensen M: TNF-alpha inhibitors do not impair sperm quality in males with ankylosing spondylitis after short-term or long-term treatment. *Rheumatology (Oxford)* 2014;53:1250-5.
22. 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.
23. Paller AS, Siegfried EC, Pariser DM, et al: Long-term safety and efficacy of etanercept in children and adolescents with plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2016;74:280-7.
24. van Geel MJ, Mul K, de Jager ME, van de Kerkhof PC, de Jong EM, Seyger MM: Systemic treatments in paediatric psoriasis: a systematic evidence-based update. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2015;29:425-37.
25. Driessen RJ, van de Kerkhof PC, de Jong EM: Etanercept combined with methotrexate for high-need psoriasis. *Br J Dermatol* 2008;159:460-3.
26. 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.
27. 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.
28. 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 Venerol* 2014;28:438-53.

İNFLİKSİMAB

Mehmet Ali Gürer

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Giriş

Genel Bilgiler

İnfliksımab, tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- α) antagonisti olan şimerik (fare/insan) bir monoklonal antikordur. TNF- α 'ya yüksek afinite ve spesifite göstererek psoriasis ve TNF- α 'nın aşırı üretimi ile seyreden diğer enflamatuvar hastalıkların patomekanizmalarını inhibe eder. TNF- α 'nın bloke edilmesi psoriatik hastalık gelişimindeki merkezi enflamatuvar yolağı inhibe eder. İnfliksımab çözünebilir TNF- α 'yı bloke etmenin yanı sıra, transmembran TNF- α 'ya bağlanabilir ve kompleman fiksasyonu ve antikor aracılı sitoliz oluşturur. Aynı zamanda TNF- α ile stabil kompleksler meydana getirir. Bu da infliksımabın hızlı etkisini açıklar. İnfliksımab selektif immünsüspresif ajanlar grubunun bir üyesi olarak klasifiye edilir^{1,2}. Konvansiyonel tedavilere yanıt vermeyen, bu tedavilerin kontrendike olduğu veya tolere edilemediği orta-şiddetli plak psoriasis ve psoriatik artritli yetişkin hastaların tedavisinde kullanılır¹.

Etki Mekanizması

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

- Psoriasisde görülen vasküler değişikliklerin ve endotelial hücrelerdeki adezyon moleküllerinin gelişimini önler,
- Antijen sunan hücreler ve T hücrelerinden pro-enflamatuvar sitokinlerin salınımını inhibe eder,
- Keratinositlerin aşırı proliferasyon ve artışını inhibe eder,
- Sinovyal doku hasarı oluşumunu engeller³.

TNF- α çözünebilir bir sitokindir. TNF- α üreten hücrelerin yüzeyinde genellikle homotrimer olarak aktif iken, monomer,

dimer ve trimer olarak da bulunabilir. Antijen fazlalığında bir infliksımab molekülü iki farklı TNF trimeri bağlarken, antikor fazlalığında ise üç infliksımab molekülü bir TNF trimeri bağlar. Membrana bağlı TNF'ye yüksek seçicilikle bağlanma yeteneği, infliksımabın; apoptoz, kompleman lizisi ve antikor ilişkili sellüler sitotoksitesite ile karakterize hücre azaltıcı etkileriyle ilişkili olabilir. Bu özelliğın infliksımabın klinik etkilerine katkıda bulunduğu öne sürülmektedir³.

Dozaj ve Tedavi Şeması

İnfliksımab 100 mg'lik şişelerde dondurulmuş kuru pudra halinde saklanır. Bu şekilde 2-8 °C arasında saklanmalıdır. Kullanılacak total doz 250 ml serum fizyolojik içerisinde hazırlandıktan sonra bir filtre sisteminden geçirilerek infüzyonla verilir. Solüsyon hazırlandıktan sonra hemen veya en fazla üç saat içerisinde uygulamaya başlanması tavsiye edilmektedir³. İnfliksımab kilogram başına 5 mg olarak hesaplanarak iki saatin üzerinde kısa süreli infüzyonla verilir. 0, 2 ve 6. haftalarda yapılan indüksiyon periyodundan sonra her sekiz haftada bir tekrarlanan idame tedavisine geçilir^{1,3}. Tedavi sırasında klinik yanıtın azalması durumunda doz aralıkları kısaltılabilir. Ancak bu süre de dört haftadan kısa olmamalıdır⁴.

Etkinlik

İnfliksımabın psoriasis tedavisindeki etkinliği yapılan çeşitli randomize kontrollü çalışmalarda kanıtlanmıştır. Üç yüz yetmiş sekiz hastanın katıldığı EXPRESS çalışmasında haftada 5 mg/kg infliksımab alan hastalarda Psoriasis Alan Şiddet İndeksi (PAŞİ) 75 cevabı 10. haftada %80 iken, bu oran 50. haftada %61 olarak tespit edilmiştir. Hastaların %73,6'sı ise 10. haftadaki

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Mehmet Ali Gürer, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
Tel.: +90 533 424 42 62 E-posta: mgurer@gazi.edu.tr

PAŞİ 75 yanıtını 50. haftaya kadar korumuştur. Hastaların %57'si ise 10. haftada PAŞİ 75 cevabını vermiştir. Bu çalışma ayrıca infliksimabın tırnak psoriasisinde de anlamlı iyileşme sağladığını göstermiştir⁵. Menter ve ark.⁶ tarafından yapılan EXPRESS II çalışmasında 835 psoriasisli hastada benzer PAŞİ 75 sonuçları elde edilmiş ve 5 mg/kg ile yapılan düzenli tedavinin epizodik tedaviye oranla daha başarılı olduğu tespit edilmiştir. İnfliksimab ile yapılan iki çalışmada tedavi sonunda Dermatoloji Yaşam Kalite İndeksi (DYKİ) parametrelerinde anlamlı iyileşmeler olduğu tespit edilmiştir^{7,8}. Orta ve şiddetli psoriasis hastalarında infliksimab ve metotreksatın etkinlik ve güvenilirlikleri randomize, paralel grup, açık etiketli ve çok merkezli bir çalışmada karşılaştırılmış ve 16. haftada metotreksat grubunda %42 ve infliksimab grubunda ise %78 hastada PAŞİ 75 yanıtına ulaşılmıştır⁹. Hastalık süresi ortalama 18-22 yıl arasında olan psoriasis hastaları ile yapılmış 20 çalışmanın meta-analizinde indüksiyon fazı sonunda infliksimab ile PAŞİ 50 oranı %93, PAŞİ 75 oranı %80 ve PAŞİ 90 oranı %54 olarak tespit edilmiş ve en etkili biyolojik ajan olarak değerlendirilmiştir¹⁰. Avrupa ve Kanada'dan 11 araştırmacının katıldığı, orta ve şiddetli psoriasisli hastalarda tırnak psoriasis tedavisinin DELPHİ prosedürü kullanılarak değerlendirildiği öneri çalışmasının sonuçlarına göre infliksimab etkinlik ve güvenilirlik açısından en sağlam dataya sahip olarak bulunmuştur¹¹. Yedi randomize, kontrollü çalışmanın değerlendirildiği bir meta-analizde 24 haftalık süre boyunca %82'lik PAŞİ 75 yanıtı ile infliksimab en etkili biyolojik olarak değerlendirilmiş, 50. haftada ise PAŞİ 75 yanıtının ortalama %61 olduğu belirtilmiştir¹². Schmitt ve ark.¹³ tarafından yapılan orta-şiddetli psoriasisli hastalarda sistemik tedavilerin etkinlik ve güvenilirliklerinin 48 randomize kontrollü çalışmada değerlendirildiği bir meta-analizin sonuçlarına göre; infliksimab psoriasisin indüksiyon tedavisinde tüm sistemik ajanlar içerisinde %68 ile %88 arasında değişen PAŞİ 75 yanıtı ile en etkili olarak bulunmuş ve en hızlı yanıt veren ajan olarak değerlendirilmiştir. Meta-analitik sonuçlara göre yan etki oranlarının plaseboya göre aşikar olarak farklı olmadığı da tespit edilmiştir.

İzlem

İnfliksimab tedavisi öncesi ve süresince yapılması gereken laboratuvar incelemeleri diğer anti-TNF ajanlarla aynıdır. Hastalar infüzyon sırasında ve infüzyondan sonraki 1-2 saat boyunca dikkatle takip edilmelidir. Hastalar her vizitte enfeksiyon riski açısından değerlendirilmelidir. On iki haftalık tedaviden sonra PAŞİ ve/veya DYKİ ile belirlenen etkinlik devam ettiği ve yan etki gelişmediği sürece tedaviye devam edilebilir¹.

İnfüzyon Reaksiyonları/Güvenlik

Klinik çalışmalardan elde edilen verilere göre infüzyon esnasında veya infüzyonu takip eden bir saat içerisinde görülen yan etkileri kapsayan infüzyon reaksiyonları tedavinin kesilmesi için en sık görülen sebeptir. Bu reaksiyonlar hastaların yaklaşık %18'inde ortaya çıkmaktadır. İnfüzyon reaksiyonları genellikle 2. veya 3. infüzyonda ortaya çıkar⁴. İnfüzyon reaksiyonu ilk 24 saat içerisinde ortaya çıkan akut reaksiyon şeklinde görülebildiği gibi, infüzyondan sonraki 24 saat ile 14 gün arasında görülebilen gecikmiş tip aşırı duyarlılık reaksiyonu şeklinde de olabilir¹⁴. Düzenli aralıklarla idame tedavisi alan hastalarda infüzyon reaksiyonu gelişme riski daha azdır. Plak tip psoriasisli hastalarda infüzyon reaksiyonu gelişme riskinin daha az olduğu (%10) düşünülmektedir. İnfliksimaba karşı nötralizan antikor gelişme riski yaklaşık %10-30 arasında olup, antikor gelişen hastalarda reaksiyon riskinin daha

fazla olduğu bilinmektedir⁴. İnfliksimab tedavisi esnasında enfeksiyon gelişme veya latent enfeksiyon reaktivasyon riski, tüberküloz ve diğer fırsatçı enfeksiyonlarda reaktivasyon riski, multipl skleroz ve diğer demiyelinizasyon hastalıklarının gelişmesi veya kötüleşmesi, alerjik reaksiyonlar, otoantikör gelişimi, konjestif kalp yetmezliğinin ağırlaşması, alanin aminotransferaz ve aspartat aminotransferaz düzeylerinde artış, lenfoma ve başta deri kanserleri olmak üzere diğer maligniteler nadir olarak görülebilir⁴. Schmitt ve ark.¹³ tarafından yapılan, 48 araştırmacının sonuçlarının değerlendirildiği meta-analitik çalışmada, infliksimab tedavisi esnasında ortaya çıkan yan etki oranları plaseboya göre farklı bulunmamıştır. İnfliksimab tedavisi alanların %50 kadarında antinükleer antikorlar gelişebilir. Bunlar genellikle geçici yapıdadır. Bu antikorlar ekseri düşük titrededir ve genellikle klinik bulguya sebep olmaz ancak çok nadiren genellikle deriye sınırlı lupus-benzeri sendrom gelişebilir ve tedavinin kesilmesi gerekebilir. Klinik semptomlar gerektirmedikleri sürece infliksimab tedavisi öncesinde veya sırasında hastaların antinükleer antikorlar açısından değerlendirilmesi veya diğer serolojik testlerin gerçekleştirilmesi gerekli değildir^{3,4}. İnfliksimabın anne sütüne geçişi konusunda deliller sınırlı olmakla birlikte emzirme önerilmez¹⁵. İnfliksimabın çocuk hastalarda kullanımı ile ilgili deneyimler olgu takdimleri ile sınırlıdır. Bu konuda yapılmış kontrollü çalışma mevcut değildir. Hekim, pediatrik kullanım için fayda/risk oranını gözeterek olgu bazında kendi kararını vermelidir¹⁶.

Kontrendikasyonlar

Bakınız biyolojik ajanlar kontrendikasyonları.

İlaç Etkileşimleri

İnfliksimabın diğer ilaçların metabolizması ile etkileşimine dair kesin bulgular yoktur. Ortalama eliminasyon yarı zamanı 8,5-9 gündür. Ancak kullanılan doz ve kullanım süresine bağlı olarak serumda 28 haftaya kadar tespit edilebilir. Siklosporin ile beraber kullanımı immünsüpresyonda artışa neden olur. İnfliksimabın düşük doz metotreksat ile kombinasyonu uzun dönem etkinliğini korumak için önerilir. Ancak bu durumda güvenlik profili tek başına infliksimab kullanımına göre daha düşük olacaktır. Retinoidlerle beraber kullanımına dair deneyimler sınırlıdır. Psoralen ultraviyole A ile kombinasyonu deri kanseri riskini artırabilir. Başka bir biyolojik ile birlikte kullanımı enfeksiyon riskini artırdığı için önerilmez^{3,4}.

Kombinasyon Tedavisi

İnfliksimabın diğer tedavilerle kombinasyonu klinik çalışmalarla araştırılmamıştır. Topikal steroidler ve toikal vitamin D3 analogları gibi ilaçlarla gerektiğinde kombine edilebilir. Düşük doz metotreksat ile kombinasyonu klinik gereklilik halinde, artrit varlığında ve immünojenite gelişimini önlemek amacıyla yapılabilir. Diğer antipsoriatik ilaçlara kombinasyon olgu takdimleri ile sınırlıdır ve olgu bazında karar verilmelidir³.

KANITLAR IŞIĞINDA TEDAVİ ÖNERİLERİ

İnfliksımab

-İnfliksımab fototerapi ve konvansiyonel sistemik ajanlara cevap vermeyen veya bu ajanların tolere edilemediği ya da kontrendike olduğu orta-şiddetli psoriasisli hastaların indüksiyon tedavisinde önerilmektedir.

-Bunun yanında stabil olmayan psoriasis ve generalize püstüler psoriasis tedavisinde sınırlı data'lara göre başarılı sonuçlar alınmaktadır.

-Bu ilacın avantajı hızlı ve belirgin klinik yanıt göstermesidir.

-Düzensiz infüzyonlar antikor gelişim riskini ve buna bağlı olarak infüzyon reaksiyonu gelişme olasılığını artırır.

-Eklem tutulumunda, etkinliği artırmak amacı ile ve antikor gelişim riskini azaltmak için tedaviye düşük doz metotreksat eklenebilir.

Kaynaklar

1. Alper S, Akyol M, Atakan N, ve ark: Türkiye psoriasis tedavi kılavuzu-2012. Turkderm 2012;46:1-36.
2. Boehncke WH, Kaufmann R: Evidence based therapy of psoriasis: focus on biologics. UNI-MED Verlag AG, International Medical Publishers, London, 2008.
3. Pathirana D, Ormerod AD, Saiag P, et al: European S3-guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. J Eur Acad Dermatol Venereol 2010;24:117-8.
4. Nast A, Gisondi P, Ormerod AD, et al: European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris-Update 2015-Short version-EDF in cooperation with EADV and IPC. J Eur Acad Dermatol Venereol 2015;29:2277-94.
5. Reich K, Ortonne JP, Kerkmann U, et al: Skin and nail responses after 1 year of infliximab therapy in patients with moderate-to-severe psoriasis: a retrospective analysis of the EXPRESS Trial. Dermatology 2011;222:4.
6. Menter A, Feldman SR, Weinstein GD, et al: A randomized comparison of continuous vs. intermittent infliximab maintenance regimens over 1 year in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis. J Am Acad Dermatol 2007;56:31.
7. Feldman SR, Gordon KB, Bala M, et al: Infliximab treatment results in significant improvement in the quality of life of patients with severe psoriasis: a double-blind placebo-controlled trial. Br J Dermatol 2005;152:954-60.
8. Reich K, Nestle FO, Papp K, et al: Improvement in quality of life with infliximab induction and maintenance therapy in patients with moderate-to-severe psoriasis: a randomized controlled trial. Br J Dermatol 2006;154:1161-8.
9. Barker J, Hoffmann M, Wozel G, et al: Efficacy and safety of infliximab vs. methotrexate in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: results of an open-label, active-controlled, randomized trial (RESTORE1). Br J Dermatol 2011;165:1109-17.
10. Reich K, Burden AD, Eaton JN, Hawkins NS: Efficacy of biologics in the treatment of moderate to severe psoriasis: a network meta-analysis of randomized controlled trials. Br J Dermatol 2012;166:179-88.
11. Langley RG, Saurat JH, Reich K; Nail Psoriasis Delphi Expert Panel. Recommendations for the treatment of nail psoriasis in patients with moderate to severe psoriasis: a dermatology expert group consensus. J Eur Acad Dermatol Venereol 2011;26:373-81.
12. Lucka TC, Pathirana D, Sammain A, et al: Efficacy of systemic therapies for moderate-to-severe psoriasis:a systemic review and meta-analysis of long-term treatment. J Eur Acad Dermatol Venereol 2012;26:1331-44.
13. Schmitt J, Rosumeck S, Thomaschewski G, Sporbeck B, Haufe E, Nast A. Efficacy and safety of systemic treatments for moderate-to-severe psoriasis: meta-analysis of randomized controlled trials. Br J Dermatol 2014;170:274-303.
14. Puig Sanz L, Sáez E, Lozano MJ, et al: Reactions to infliximab infusions in dermatologic patients: consensus statement and treatment protocol. Working Group of the Grupo Español de Psoriasis de la Academia Española de Dermatología y Venereología. Actas Dermosifiliogr 2009;100:103-12.
15. 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;9(Suppl 2):64-84.
16. 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.

ADALİMUMAB

Nilgün Atakan

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Giriş

Genel Bilgiler

Adalimumab, fototerapi ve geleneksel sistemik tedavilere yanıt vermeyen veya bu tedavilerin kontrendike olduğu orta ve şiddetli kronik plak tip psoriasis tedavisinde endikedir. Avrupa İlaç Ajansı topikal tedavi ve fototerapiye yanıt vermeyen veya bu tedavilerin kontrendike olduğu 4 yaş ve üzeri şiddetli kronik plak tip pediatrik psoriasis tedavisi için onay vermiştir¹.

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 baskılar². Tedavi sırasında periferik kanda regülatör T (Treg) lenfosit sayısı arttığı, buna karşılık hafıza (memory) B lenfosit sayısının değişmediği gösterilmiş, nedeni adalimumabın lenfotoksin (TNF-beta) blokajı yapmamasına bağlanmıştır³. Psoriatik plaklarda ise Langerhans hücrelerinde (LH) sayıca artış olduğu gösterilmiş, beklenmeyen bu durumun ise muhtemelen adalimumabın TNF ile indüklenen LH migrasyonunu engellemesi sonucu ortaya çıkmakta olduğu ileri sürülmüştür⁴. Yapılan farmakokinetik ve farmakodinamik çalışmalarda ortalama yarılanma süresinin 0,5 mg/kg doz sonrasında 11,8 gün olduğu gösterilmiştir⁵.

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^{2,5}. Adalimumabın doz ayarlaması gerekmeden aşırı kilolu ve obez hastaların da dahil olduğu, farklı ağırlık gruplarında etkinliğinin eşit olduğu gösterilmiştir⁶.

Etkinlik

Adalimumabın etkinliğini gösteren başlıca çalışmalardan Gordon ve ark.'nın⁷ yaptığı ve 147 hastanın katıldığı çok merkezli, randomize ve plasebo kontrollü faz 2 çalışmada adalimumabın kronik plak tip psoriasisli hastalarda klinik etkinlik, güvenilirlik ve tolerabilitesi araştırılmıştır. Bu çalışmada bir grup 2 haftada bir 40 mg adalimumab, bir grup her hafta 40 mg ve diğer grup plasebo almıştır. Bu gruplarda 12. haftada Psoriasis Alan Şiddet İndeksi (PAŞİ) 75 yanıtına ulaşım sırasıyla %53, %80, %4 olmuştur. Aynı çalışmada 12 haftayı tamamlayan hastalardan 137'si 48 hafta daha adalimumab kullanmışlar (bir grup haftada 40 mg, bir grup 2 haftada bir 40 mg adalimumab; plasebo grubu ise 12. haftadan itibaren 2 haftada bir 40 mg adalimumab kullanmak üzere) ve 60. haftada PAŞİ 75 yanıtına ulaşım sırasıyla %64, %56 ve %45 olmuştur. Adalimumabın hastaların yaşam kalitesinde ise belirgin bir gelişme sağladığı gösterilmiştir. Menter ve ark.⁸ tarafından yürütülen 52 haftalık çok merkezli, randomize ve plasebo kontrollü faz 3 çalışmada (REVEAL) adalimumabın kısa ve uzun dönem klinik etkinlik, güvenilirlik ve tolerabilitesi araştırılmıştır. Psoriasisli 1,212 hastanın randomize edilerek gerçekleştirildiği bu çalışmada 16. haftada PAŞİ 75 yanıtına ulaşım adalimumab ve plasebo kullanan grupta sırasıyla %71 ve %7 olmuştur. Aynı çalışmada

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Nilgün Atakan, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
Tel.: +90 532 651 73 42 E-posta: nilguna@hacettepe.edu.tr

*Türkderm-Deri Hastalıkları ve Frengi Arşivi Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.
Turkderm-Archives of the Turkish Dermatology and Venerology, published by Galenos Publishing.*

52 haftayı tamamlayan ve adalimumab tedavisine devam eden 840 hasta uzun dönem etkinlik ve güvenlik çalışmasına dahil edilmiştir⁹. Üç yıllık tedavi sonunda PAŞİ 75,90,100 yanıtına ulaşım yüzdeleri sırasıyla 100. haftada %83, %59 ve %33; 160. haftada ise %76, %50 ve %31 olmuştur. Saurat ve ark.'nın¹⁰ yaptığı bir diğer faz 3 klinik çalışmada (CHAMPION) ise 271 psoriasisli hastada adalimumab, metotreksat ve plasebo etkinlik ve güvenilirlik açısından karşılaştırılmış, tedavinin 16. haftasında PAŞİ 75 yanıtına ulaşım sırasıyla %80, %36 ve %19 olarak bulunmuştur. Bu çalışmada yaşam kalite indeksinde de 9 puanlık iyileşme gözlenmiştir. Adalimumab psoriatik artritte de başarılı bir şekilde kullanılmaktadır. Aktif psoriatik artriti 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 düzelmiştir¹¹. Gladman ve ark.¹² tarafından psoriatik artritte yapılan bir başka çalışmada 48 hafta boyunca adalimumab kullanılmış ve bu endikasyonda uzun dönemde güvenli ve etkin bulunmuştur. Tedavinin 48. haftasında ACR20 %56, ACR50 %44 ve ACR70 %30 bulunurken PAŞİ 75 %58, PAŞİ 90 %46 ve PAŞİ 100 %33 olarak saptanmıştır. Bir diğer çalışmada (ADEPT) psoriatik artrit hastalarında adalimumab tedavisinin etkinliğinin 2 yıl boyunca devam ettiği gösterilmiştir¹³. Ayrıca radyolojik görüntülemeye saptanan eklem hasarını inhibe edici etki göstermekte ve bu etkinin 144 hafta boyunca devam ettiği görülmektedir. Thaçi ve ark.'nın¹⁴ 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 PAŞİ75 yanıtına ulaşma 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. REVEAL çalışmasına katılan ve PAŞİ75 yanıtı sağlayan 460 hasta 33. haftada randomize edilerek açık etiketli, uzatılmış devam etmişlerdir. Bu hastalardan 233 kişi adalimumab tedavisini aynı protokolle aralıksız sürdürmüş veya 227 kişi plasebo kullanıp yanıtın PAŞİ50 altına düşmesiyle tekrar tedaviye alınmışlardır. Papp ve ark.'nın¹⁵ 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. Adalimumab palmoplantar tutulumu olan kronik plak tip psoriasisde de kullanılmış ve 72 hastalık bir prospektif bir çalışmada tedavinin 28. haftasında %80 hastada tam yanıt alınmıştır¹⁶.

İzlem

Adalimumab tedavisinin 12. haftasında PAŞİ 75 yanıtına ulaşılması etkinliğin en önemli göstergesidir. Etkinlik devam ettiği ve yan etki gelişmediği sürece tedaviye devam edilebilir.

İlaç Reaksiyonları/Güvenlik

Tedavi sırasında en sık gözlenen yan etki enjeksiyon bölgesindeki ağrı ve eritemdir. Plasebo kontrollü çalışmalarda plasebo grubunda %14,

adalimumab grubunda ise %15 sıklıkta görüldüğü bildirilmektedir¹⁷. Sık gözlenen diğer yan etkiler ise üst solunum yolu enfeksiyonları, sinüzit, baş ağrısı ve morbilliform deri döküntüleridir. Ürtiker, transaminazlarda yükselme, püstüler dermatit gelişimi, kaşıntı, anjiyoödem, trombositopeni, lökopeni nadiren görülür. Konjestif kalp yetmezliğinde kötüleşme, malignite riskinde artış ve tüberküloz reaktivasyonu çok nadir olarak bildirilmiştir^{2,11}. Gordon ve ark.'nın⁷ 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. Menter ve ark.⁸ ise 1,212 hastalık REVEAL çalışmasında adalimumab kullanan hastalarda %2 oranında hafif ve orta şiddette yan etki olduğunu bildirmiştir. Gordon ve ark.'nın⁹ 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. ESPRİT adalimumabın uzun dönem etkinlik ve güvenlik verilerini kayıt sistemi ile izleyen, faz 4, çok merkezli, 10 yıldır devam eden gözlemsel bir çalışmadır. Çalışmanın 2015'te yayınlanan 5 yıllık verilerine göre tedavide adalimumabın etkinlik kaybının olmadığı ve güvenlik açısından daha önceki verilere göre bir değişiklik olmadığı bildirilmektedir¹⁸. Tedavi sırasında ortaya çıkan yan etkiler daha çok yaşlı hastalarda görülmekte ve daha ciddi seyretmektedir. Gebelerde ve laktasyon döneminde kullanımı önerilmemektedir². Psoriasis ve hepatit C birlikteliğinde adalimumab tedavisi için kontrendike bir durum söz konusu değildir ancak bir gastroenteroloji uzmanı eşliğinde takip ve tedavi süresince viral yük monitorizasyonu gereklidir¹⁹.

Kontrendikasyonlar

Bakınız; biyolojik ajanların kontrendikasyonları.

İlaç Etkileşimleri

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

Pediyatrik Kullanım

Adalimumab Avrupa'da, Avrupa İlaç Ajansı tarafından kronik plak tip pediyatrik psoriasis tedavisi için onaylanmıştır¹. Yapılan klinik çalışmalarda tedavide adalimumab 0,8 mg/kg dozda metotreksata göre belirgin olarak üstün bulunmuş, 16 haftalık tedavi sonunda hastaların yaklaşık 1/3'ünde PAŞİ 90 değeri elde edilmiştir. Çocuklarda 1 hafta ara ile 0,8 mg/kg (maksimum 40 mg olacak şekilde) 2 kez ve daha sonra 2 haftada bir aynı dozda subkutan olarak devamı önerilmektedir.

Kombinasyon Tedavileri

Adalimumab ile kombinasyon tedavisi için kontrollü çalışmalar olmamakla birlikte düşük doz (7,5-10 mg/hafta) metotreksat ile birlikte kullanıldığında etkinliğin arttığı ileri sürülmektedir²⁰.

KANITLAR IŞIĞINDA TEDAVİ ÖNERİLERİ**Adalimumab**

- Siklosporin, metotreksat veya psoralen ultraviyole A dahil diğer sistemik tedavilere cevap vermeyen veya kontrendike olan veya tolere edemeyen erişkin ve 4 yaş üzeri çocuk ve erişkin hastalarda orta ve şiddetli psoriasis ve erişkinlerde psoriatik artrit tedavisinde kullanılır,

- Tedavi erişkinlerde 0. haftada 80 mg, 1. haftada 40 mg ile indüksiyon fazından sonra 2 haftada bir 40 mg dozda ve çocuklarda 0. ve 1. haftada 0,8 mg/kg ile indüksiyon fazından sonra 2 haftada bir aynı dozda subkutan olarak uygulanır. Kiloya göre doz ayarlamasına gerek yoktur,

- Etkinliği 12. haftada değerlendirilir ve etkin ise tedavi sürdürülebildiği kadar devam etmelidir,

- Stabil kronik plak tip psoriasis tedavisi dışında hızlı etki istenilen durumlarda ve palmpoplantar psoriasisde tercih edilebilir,

- Aralıklı tedavide PAŞİ 50 yanıtın altına düşülmeden tekrar başladığında daha önceki tedavi etkinliği sağlanabilmektedir,

- Tedavi sırasında etkinliğin artırılması için düşük doz (7,5-10 mg/hafta) metotreksat ile kombinasyon yapılabilir.

Kaynaklar

1. EMA/CHMP/148113/2016 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) 25 February 2016.
2. U.S. Food and Drug Administration. Full prescribing information, Humira (adalimumab). 2008. Available at:www.fda.gov
3. Anolik JH, Owen T, Barnard J, Sanz I: Anti-tumor necrosis factor therapy in rheumatoid arthritis alters B lymphocytes dynamics. *Arthritis Rheum* 2005;52:677.
4. Gordon KB, Bonish BK, Patel T, Leonardi CL, Nickoloff BJ: The tumour necrosis factor-alpha inhibitor adalimumab rapidly reverses the decrease in epidermal Langerhans cell density in psoriatic plaques. *Br J Dermatol* 2005;153:945-53.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. Gordon K, Papp K, Poulin Y, Rozzo S, Sasso EH: Long-term efficacy and safety of adalimumab in patients with moderate to severe psoriasis treated continuously over 3 years: results from an open-label extension study for patients from REVEAL. *J Am Acad Dermatol* 2012;66:241-51.
10. Saurat JH, Stingl G, Dubertret L, et al: Efficacy and safety results from the randomized controlled comparative study of adalimumab vs. methotrexate vs. placebo in patients with psoriasis (CHAMPION). *Br J Dermatol* 2008;158:558-66.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. Thaçi 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.
15. Papp K, Menter A, Poulin Y, Gu Y, Sasso EH: Long-term outcomes of interruption and retreatment vs. continuous therapy with adalimumab for psoriasis: subanalysis of REVEAL and the open-label extension study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013;27:634-42.
16. Leonardi C, 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;147:429-36.
17. Humira (Adalimumab) Sağlık Bakanlığı onaylı kısa ürün bilgisi 2014.
18. Menter A, Thaçi D, Papp KA, et al: Five-year analysis from the ESPRIT 10-year postmarketing surveillance registry of adalimumab treatment for moderate to severe psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2015;73:410-9.
19. Domm S, Cinatl J, Mrowietz U: The impact of treatment with tumour necrosis factor-alpha antagonists on the course of chronic viral infections: a review of the literature. *Br J Dermatol* 2008;159:1217-28.
20. Schiff MH, Burmester GR, Kent JD, et al: Safety analyses of adalimumab (HUMIRA) in global clinical trials and US postmarketing surveillance of patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2006;65:889-94.

USTEKİNUMAB

Erol Koç

Bahçeşehir Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Giriş

Ustekinumab; tamamen insan immünoglobulin G1 (IgG1) rekombinant monoklonal antikoru olarak interlökin (İL) İL-12 ve İL-23 sitokinlerin ortak p40 alt birimlerini yüksek spesifite ve benzerlikle bağlayarak psoriasis tedavisinde etkilidir^{1,2}. Ustekinumab, Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi ve Avrupa İlaç Ajansı tarafından psoriasis için 2009'da, psoriatik artrit için 2013'te ve 12 yaş ve üstü adölesan psoriasis tedavisi için 2015'te onay almıştır. Ülkemizde ise 2013 yılından itibaren orta-şiddetli psoriasis ve psoriatik artrit tedavisinde onaylıdır.

Etki Mekanizması

İL-12 ve İL-23, T hücre immün cevabının regülasyonunda merkezi rol oynayan sitokinlerdendir. Ustekinumab, İL-12 ve İL-23'ün p40 alt ünitesine bağlanır, İL-12RB1 reseptörünün doğal öldürücü hücreler ve T lenfositleri ile etkileşimi önlenir ve böylece Th1 ve Th17 hücrelerin İL-12 ve İL-23 kaynaklı sinyallere bağlı olgunlaşma ve dağılması gerçekleşmez. Dolaylı olarak Th1 ve Th17 hücrelerinden tümör nekroz faktörü (TNF)-alfa, interferon-gama, İL-2, 6, 17, 21, 22 salınımı da baskılanmış olur¹⁻³.

Dozaj ve Tedavi Şeması

Ustekinumabın farmakokinetik profili, vücut ağırlığından etkilenir. Kronik plak psoriasisde 45 mg, 100 kg üzeri hastalar için ise 90 mg dozunda kullanılır. 0. ve 4. haftalarda bir enjeksiyon, sonrasında 12 haftada bir enjeksiyon subkutan olarak yapılır^{1,2,4,5}.

Etkinlik

Yedi yüz altmış altı hastanın katıldığı, faz 3, paralel, çift kör plasebo kontrollü bir çalışma olan PHOENIX-1 çalışmasında, 0., 4. ve sonrasında her 12 haftada bir 45 mg (n=255) veya 90 mg (n=256) subkutan enjeksiyon ile ustekinumab alan hastalar ile plasebo (n=255) alanlar karşılaştırılmış; 12 hafta sonra 45 mg ustekinumab alanların %67'sinde, 90 mg ustekinumab alanların %66'sında ve plasebo alanların %3'ünde Psoriasis Alan Şiddet İndeksi (PAŞİ) 75 değerine erişilmiştir. Yirmi sekiz hafta sonrasında 45 mg ile hastaların %71'i, 90 mg ile hastaların %79'u PAŞİ 75 yanıtına ulaşmışlar, plasebo grubundaki 255 hasta da 12. haftadan itibaren ustekinumab ile tedavi edilmiş, bu grupta 16 haftalık tedavi sonrasında hastaların %65,9'unda PAŞİ 75 yanıtına erişilmiştir⁶. Ustekinumab ile yapılan diğer bir faz 3, çok merkezli, çift kör, plasebo kontrollü çalışma olan PHOENIX-2 çalışmasında 1,230 hasta 45 mg (n=409) veya 90 mg (n=411) ustekinumab ile ya da plasebo (n=410) ile tedavi edilmiş; 12 hafta sonrası 45 mg'lik dozda hastaların %66,7'sinde; 90 mg'lik dozda ise %75,7'sinde, plasebo grubunda ise %3,7'sinde PAŞİ 75 yanıtına erişilmiştir. Yirmi sekiz hafta sonra bu değerler 45 mg için %70 ve 90 mg için %79 olarak saptanmıştır⁷. Dokuz yüz üç psoriasisli hastanın ele alındığı ACCEPT çalışmasında ustekinumabın etkinliği etanersept ile karşılaştırılmış; hastalara 45 mg veya 90 mg ustekinumab, 0 ve 4. haftalarda, etanersept ise haftada iki kez 50 mg subkutan olarak verilmiş, 12. haftada PAŞİ 75 erişimi, 45 mg ustekinumab için %67,5, 90 mg ustekinumab için %73,8 ve etanersept için %56,8 olarak bulunmuştur. Yan etkiler ise tüm gruplar için benzerdir⁸. PHOENIX-1 ve 2'de ustekinumabın

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Erol Koç, Bahçeşehir Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
Tel.: +90 532 353 18 25 E-posta: drerolcoc@yahoo.com

*Turkderm-Deri Hastalıkları ve Frengi Arşivi Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.
Turkderm-Archives of the Turkish Dermatology and Venerology, published by Galenos Publishing.*



klirik etkileri değerlendirilirken 100 kg üzeri vücut ağırlığında kullanılan 90 mg dozun önemli ölçüde daha iyi etkinliği görülmüş; vücut ağırlığı 100 kg'nin altında olan hastalarda ise her iki dozun aynı düzeyde etkili olduğu değerlendirilmiştir¹. PHOENIX-1 çalışmasının uzun dönem etkinliklerinin değerlendirildiği başka bir çalışmada; 76. haftada 45 mg için %61,2, 90 mg için %72,4; 3 yıl sonunda ise 45 mg için %62,7, 90 mg için %72,2 PAŞİ 75 erişimine ulaşılmıştır⁹. PHOENIX-1 çalışmasındaki hastaların 5 yıllık takibinde hastaların %68,7'si 244 haftayı tamamlamış, genel olarak başlangıçtaki klinik yanıtlar korunmuştur (PAŞİ 75; 45 mg için %63,4, 90 mg için %72)¹⁰. Toplam 179 Danimarkalı ve 35 Japon hasta ile yapılan iki farklı klinik çalışmada, anti-TNF ajanlarına karşı oluşan yanıtızlığın ustekinumabın etkinliğini etkilemediği gibi^{11,12}, ustekinumabın birincil biyolojik tedavi olarak uygulanabileceği belirtilmiştir¹². Yaşları 12 ila 17 arasında 110 hastanın katıldığı faz 3 randomize CADMUS çalışmasında hastalar standart dozlama (SD), 60 kg altı: 0,75 mg/kg, 60-100 kg: 45 mg, 100 kg üstü: 90 mg) veya standart dozun yarısı (YSD, 60 kg altı: 0,375 mg/kg, 60-100 kg: 22,5 mg, 100 kg üstü: 45 mg) ustekinumab ile 0., 4. ve takip eden her 12. haftada bir; ya da 0 ve 4. haftalarda plasebo ve 12. haftada standart ya da yarı standart doza geçiş ile tedavi edilmişlerdir. Çalışmaya katılan hastaların standart doza verdikleri yanıtın yetişkin hasta yanıtlarına benzer olduğu (12. hafta PAŞİ 75: SD %80,6; YSD %78,4; plasebo %10,8; PAŞİ 90: SD %61,1; YSD %54,1; plasebo %5,4; p<0,001) ve birinci yılın sonunda beklenmedik advers etki görülmediği bildirilmiştir¹³.

İzlem

Tedavi öncesinde tam kan sayımı, karaciğer fonksiyon testleri, viral serolojik tetkikler, anti-HIV, gebelik testi yapılmalı ve akciğer grafisi çekilmelidir. Ustekinumab ile tedavide tedavi öncesi ve tedavi sırasında yapılması gereken laboratuvar tetkikleri, TNF antagonisti ajanlarla benzerdir. Bakınız; biyolojik ajanlar genel bilgileri.

İlaç Reaksiyonları/Güvenlik

Ustekinumabın yan etkileri, anti-TNF ajanlarla benzerdir. Sık rastlanan yan etkiler; üst solunum yolu enfeksiyonları, nazofarenjit, artralji, öksürük, baş ağrısıdır⁴. Nadiren enjeksiyon yeri reaksiyonları (%1-5) ve nötralizan antikör gelişimi (%5) gözlenir. Malignite ve nonmelanoma deri kanserleri gelişimi olgu bildirileri ile sınırlıdır. Ustekinumab ile tedavi edilen hastalarda bildirilen bu malignite insidansı, genel popülasyonda beklenene yakındır^{4,5,14-17}. Dört yıllık süre ile ustekinumab kullanımı ile majör kardiyovasküler olaylarda (MACE) genel psoriatik popülasyona kıyasla bir benzerlik görülmektedir¹⁶. Beş yıllık takipte ustekinumab kullanan hastalarda 100 hasta yılı için MACE oranları 45 mg ve 90 mg için sırasıyla 0,52 ve 0,13 bulunmuştur. PHOENIX-1 çalışmasındaki hastaların 5 yıllık takibiyle oluşan 3,104 hasta yılında her iki dozda da toplam advers olay, ciddi advers olay, ciddi enfeksiyon, malignite ve MACE olaylarının oranı benzer ve sabit kalmıştır¹⁰. Toplam 12,093 hastanın (40,388 hasta yılı) katıldığı PSOLAR çalışmasında, ustekinumab kullanımının MACE olaylar, ciddi enfeksiyon, malignite veya mortalite risklerini arttırmadığı gösterilmiştir¹⁸.

Enfeksiyon

Ustekinumab, enfeksiyon ve latent enfeksiyon reaktivasyon riskini artırır. Hastalar, şiddetli ve atipik enfeksiyonlar açısından yakından izlenmeli ve şüpheli durumlarda tedavi kesilmelidir^{2,19,20}.

Kontrendikasyonlar ve Önemli Kısıtlamalar

Ustekinumab için kontrendikasyonlar ve kısıtlamalar, anti-TNF ajanlarla aynıdır¹⁹. Bakınız: Biyolojik ajan kontrendikasyonları.

İlaç Etkileşimi

Ustekinumabın farmakokinetiğine ilişkin, diğer ilaçlarla ya da hepatik-renal yetmezlikle ilişkili bir veri mevcut değildir. Ustekinumabın sitokrom P450 sistemi üzerinden etkileşimi yoktur¹.

Kombinasyon Tedavisi

Kombinasyon tedavisi için kontrollü çalışma yoktur. Topikal ajanlarla kombine edilebilir¹. Biyolojik ajanlar da dahil olmak üzere, diğer immünoşüpresif ajanlar veya fototerapi ile birlikte uygulandığı durumdaki etkinliği ve güvenliliği değerlendirilmemiştir, dolayısıyla bu kombinasyonlarda dikkatli olunmalıdır².

Pediyatrik Kullanımı

Ustekinumabın pediyatrik kullanımı ile ilgili herhangi bir veri mevcut değildir.

KANITLAR IŞIĞINDA TEDAVİ ÖNERİLERİ

Ustekinumab

-Siklosporin, metotreksat veya psoralen ultraviyole A dahil diğer sistemik tedavilere cevap vermeyen, kontrendike olan veya bu tedavileri tolere edemeyen erişkin hastalarda, orta-şiddetli psoriasis tedavisinde kullanılır.

-Tedavi 0. ve 4. haftada indüksiyon tedavisi sonrası her 12 haftada bir subkutan enjeksiyon şeklindedir. Doz; vücut ağırlığı 100 kg'den az olan hastalar için 45 mg, 100 kg üzeri hastalar için 90 mg'dir.

-Etkinliği 16. haftada değerlendirilir ve etkin ise tedaviye devam edilir.

-Avantajı 12 haftada bir (ilk yıl yılda 5 kez, daha sonrakilerde yılda 4'er kez) subkutan yolla uygulanabilen bir tedavi seçeneği olmasıdır.

-Uzun dönem idame tedavisi için etkili ve uygun bir seçenek olduğu kanıtlanmıştır.

-Vücut ağırlığına göre doz seçimi yapılabildiğinden obez hastalarda da tercih edilebilir.

-Hastalığın hızlı kontrol altına alınması veya aralıklı tedavinin gerekli olduğu durumlarda da önerilmektedir.

Kaynaklar

1. 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.
2. Croxtall JD: Ustekinumab: a review of its use in the management of moderate to severe plaque psoriasis. Drugs. 2011;71:1731-53.
3. 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.

4. 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.
5. Nast A, Gisondi P, Ormerod AD, et al: European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris - Update 2015 - Short version - EDF in cooperation with EADV and IPC. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015c;29:2277-94.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. No authors listed: Abstracts of the Third International Congress on Psoriasis. July 1-4, 2010. Paris, France. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2010;24(Suppl 4):1-83.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. 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.

SEKUKİNUMAB

Nilgün Atakan

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Giriş

Genel Bilgiler

Sekukinumab, geleneksel sistemik tedavilere yanıt vermeyen veya bu tedavilerin kontrendike olduğu orta ve şiddetli kronik plak tip psoriasis tedavisi için endikedir. Bu endikasyon için 2015 yılında Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi ve Avrupa İlaç Ajansı tarafından onay almış olup, ülkemizde halen onay aşamasındadır.

Etki Mekanizması

Sekukinumab; interlökin (İL)-17A'ya selektif olarak bağlanarak nötralize eden, immünoglobulin G1/κ izotipinde rekombinan, yüksek afiniteli, insan monoklonal antikordur. İL-17A'yı hedef alarak ve keratinositler dahil çeşitli hücre tiplerinde eksprese olan İL-17 reseptörü ile etkileşimini inhibe ederek etki gösterir. Bunun sonucu olarak sekukinumab pro-enflamatuvar sitokinlerin, kemokinlerin ve doku hasarı araçlarının salımını inhibe eder¹.

Dozaj/Tedavi Şeması

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

Etkinlik

Sekukinumabın etkinlik ve güvenliliği, orta-şiddetli plak psoriasisli sistemik tedavi adayı olan hastalarda 4 adet

randomize, çift kör, plasebo kontrollü faz 3 çalışma ile değerlendirilmiştir (ERASURE, FEATURE, JUNCTURE, FIXTURE çalışmaları). Çalışmalarda 12. hafta Psoriasis Alan Şiddet İndeksi (PAŞİ) 75, 90, 100 yanıtları sırasıyla sekukinumab 300 mg ve plasebo için;

ERASURE'da (%81,6, %59,2, %28,6 ve %4,5, %1,2, %0,8), FEATURE'da (%75,9, %60,3, %43,1 ve %0,0, %0,0, %0,0), JUNCTURE'da (%86,7, %55,0, %26,7 ve %3,3, %0,0, %0,0), FIXTURE'da ise (%77,1, %54,2, %24,1 ve %4,9, %1,5, %0,0 ve etanersept için %44,0, %20,7, %4,3) olmuştur²⁻⁴. ERASURE ve FIXTURE çalışmalarının uzatılmasına dayalı 2. yılda (104. haftada) sekukinumab 300 mg ile PAŞİ 75 yanıtı %88,2, PAŞİ 90 yanıtı %71 olmuş ve yeni veya beklenmedik bir güvenlilik bulgusu tespit edilmemiştir.

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; p<0,0001). 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 değerlendirilmiştir⁵.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Nilgün Atakan, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
Tel.: +90 532 651 73 42 E-posta: nilguna@hacettepe.edu.tr

*Türkderm-Deri Hastalıkları ve Frengi Arşivi Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.
Turkderm-Archives of the Turkish Dermatology and Venerology, published by Galenos Publishing.*

İzlem

Tedavide 16 haftaya kadarki sürede yanıt vermeyen hastalarda tedavinin kesilmesi düşünülmelidir. Sekukinumab tedavisinin 12-16. haftasında PAŞİ 75-90 yanıtına ulaşılması etkinliğin en önemli göstergesidir. Etkinlik devam ettiği ve yan etki gelişmediği sürece tedaviye devam edilebilir.

İlaç Reaksiyonları/Güvenlik

Çeşitli endikasyonlarda (plak psoriasis, psoriatik artrit, ankilozan spondilit ve diğer otoimmün hastalıklar) kör ve açık etiketli klinik çalışmalarda toplamda 6,200 hasta sekukinumab ile tedavi edilmiştir. Bu hastalardan 3,671'i en az bir yıl süreyle sekukinumaba maruz kalmış olup, 6,267 hasta yılı maruziyet elde edilmiştir. Tedavi başlangıcından sonra 12 haftaya kadar sekukinumabın güvenliliğini plasebo ile karşılaştırmalı olarak değerlendirmek üzere, 4 plasebo kontrollü faz 3 plak psoriasis çalışmasının sonuçları birleştirilmiş ve toplamda 2,076 hasta değerlendirilmiştir.

En sık bildirilen advers reaksiyonlar üst solunum yolu enfeksiyonu (ÜSYE) (nazofarenjit, rinit) olmuştur. Yaygın olarak görülen diğer yan etkiler herpes labialis, rinore ve diyaredir. Yaygın olmayan yan etkiler ise oral kandidiyazis, tinea pedis, otitis eksterna, nötropeni, konjonktivit ve ürtikerdir. Enfeksiyonlar, plak psoriasis klinik çalışmalarının plasebo kontrollü döneminde (12 haftada) sekukinumab ile tedavi edilen hastaların %28,7'sinde bildirilirken aynı oran plasebo uygulanan hastalarda %18,9 olmuştur. Enfeksiyonların çoğu nazofarenjit gibi hafif veya orta dereceli ÜSYE şeklindedir ve tedavinin sonlandırılmasını gerektirmemiştir. Etki mekanizması ile uyumlu olarak mukozal veya kutanöz kandidiyazisde artış görülmüştür. Ancak bu olgularda şiddetli seyretmemiş standart tedaviye yanıt vermiş, tedavinin kesilmesini gerektirmemiştir. Ciddi enfeksiyonlar, sekukinumab uygulanan hastaların %0,14'ünde ve plasebo uygulanan hastaların %0,3'ünde görülmüştür. Nötropeni, plaseboya kıyasla sekukinumab ile (%0,5) daha sık gözlenmiştir, fakat olguların çoğu hafif, geçici ve geri dönüşümlü olmuştur. Aktif Crohn hastalığı olan hastalara sekukinumab reçete edilirken dikkatli olunmalıdır. Klinik çalışmalarda gerek sekukinumab gerekse plasebo gruplarında, Crohn hastalığında şiddetlenmeler gözlenmiştir. Klinik çalışmalarda sekukinumab kullanan hastalarda nadir anafilaktik reaksiyon olgusu gözlenmiştir. Anafilaktik ya da başka bir ciddi alerjik reaksiyon ortaya çıkarsa, sekukinumab uygulaması derhal durdurulmalı ve uygun tedavi başlatılmalıdır.

İmmünojenisite, sekukinumab ile tedavi edilen hastaların %1'inden azında görülmüştür. Anti-ilaç antikorlarının yaklaşık yarısı nötralizan yapıdadır, ancak bu durum etkililik kaybı ya da farmakokinetik anormallikler ile ilişkilendirilmemiştir¹.

Gebelik kategorisi B olarak belirtilmektedir.

İlaç Etkileşimleri

Canlı aşılarda, sekukinumab ile eşzamanlı uygulanmamalıdır. Sekukinumab alan hastalar eş zamanlı olarak inaktive ya da canlı olmayan aşılarda

alabilir. İnsanda herhangi bir etkileşim çalışması gerçekleştirilmemiştir. İL-17A'nın CYP450 enzimlerinin ekspresyonu üzerinde rolüne ilişkin doğrudan bir kanıt bulunmamaktadır. Bazı CYP450 enzimlerinin oluşumu, kronik enflamasyon sırasında artan sitokin düzeyleri tarafından baskılanmaktadır. Bu nedenle terapötik indeksleri dar olan ve dozun birey bazında ayarlandığı CYP450 substratları (örneğin; varfarin) üzerinde klinik açıdan anlamlı bir etki olasılık dışı bırakılmamaktadır. Bu tip ilaçlarla tedavi edilen hastalarda sekukinumab tedavisine başlanılırken terapötik izlem göz önünde bulundurulmalıdır. Artrit çalışmalarında (prosiatik artrit ve ankilozan spondilitli hastalar dahil) sekukinumabın metotreksat ve/veya kortikosteroidler ile eş zamanlı kullanımında herhangi bir etkileşim saptanmamıştır¹.

Kontrendikasyonlar

Bakınız biyolojik ajanların kontrendikasyonları.

KANITLAR IŞIĞINDA TEDAVİ ÖNERİLERİ

Sekukinumab

- Sistemik tedavi adayı erişkin hastalarda orta-şiddetli plak psoriasis tedavisinde endikasyonu vardır,
- Başlangıç 300 mg doz 0, 1, 2 ve 3. haftalarda ve takiben 4. haftada bir aylık idame dozu şeklinde uygulanır. Her 300 mg doz, 150 mg'lık iki subkutan enjeksiyon halinde verilir,
- Etkinliği hızlı ve yüksektir, yanıt 16. haftada değerlendirilir ve yeterli ise tedaviye aralıksız devam etmelidir,
- 'Gereklikçe yeniden tedavi' rejiminde yeterli yanıtın devamlılığı sağlanamamıştır ve dolayısıyla sabit aylık idame rejimi önerilmektedir.

Kaynaklar

1. Patel DD, Lee DM, Kolbinger F, Antoni C: Effect of IL-17A blockade with secukinumab in autoimmune diseases. Ann Rheum Dis 2013;72(Suppl 2):116-23.
2. 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.
3. Blauvelt A, Prinz JC, Gottlieb AB, et al: Secukinumab administration by pre-filled syringe: efficacy, safety and usability results from a randomized controlled trial in psoriasis (FEATURE). Br J Dermatol 2015;172:484-93.
4. Paul C, Lacour JP, Tedremets L, et al: Efficacy, safety and usability of secukinumab administration by autoinjector/pen in psoriasis: a randomized, controlled trial (JUNCTURE). J Eur Acad Dermatol Venereol 2015;29:1082-90.
5. 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.

PSORIASİSTE KOMBİNASYON TEDAVİLERİ

Erol Koç

Bahçeşehir Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

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 fototoksikite artışı kaçınılmazdır. PUVA ile fototoksikite gözlenmiş, ancak UVB ile gözlenmemiştir¹. Tedaviye dirençli psoriasisde oral metotreksata kısa süreli siklosporin eklenebilir. Hepatotoksikite ve nefrotoksikite gibi yan etkiler daha düşük dozlarla daha kolay kontrol edilebilir². 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 metotreksattır².

Siklosporin

Siklosporin, topikal kortikosteroidler, antralin ve vitamin D analogları ile kombine edilebilir². 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 sahiptir³. Asitretin, etanersept ile kombine edilebilir¹.

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 olur⁴. Dar band UVB (dbUVB) tedavisi, tümör nekroz faktörü anti-(TNF) tedavilerden etanersept ve adalimumab ile kombine kullanılmış ve etkili bulunmuştur^{5,6}.

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 toksikite 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

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Erol Koç, Bahçeşehir Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
Tel.: +90 532 353 18 25 E-posta: drerolkoc@yahoo.com

*Türkderm-Deri Hastalıkları ve Frengi Arşivi Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.
Turkderm-Archives of the Turkish Dermatology and Venerology, published by Galenos Publishing.*

bir biyolojik ilaca geçiş yapılabilir⁷. Etanersept ile metotreksatın, etanersept ile asitretinin kombinasyonları, etkinlik artışı yanında ek bir toksisite yaratmadan kullanılan uygun kombinasyonlardır^{8,9}. 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 artırır¹⁰. Ustekinumab ile metotreksat kombinasyonunun anektodal olarak etkinliği artırdığı, özellikle psoriatik artritte etkinliği arttırdığı bilinmektedir. Anti-TNF ajan ile fototerapi kombinasyonu fototoksistide artış doğuracağından sakıncalıdır¹⁰. Ancak; etanersept ile dbUVB kombinasyonunun ve adalimumab ile dbUVB kombinasyonunun etkinliği artırdığına dair çalışmalar mevcuttur^{5,6}. Bir TNF antagonistine yetersiz cevap varsa diğer bir TNF antagonistine geçilebilir; bu ajana antikor gelişmesini önlemek için metotreksat eklenebilir; ya da ustekinumab tedavisine geçilebilir³. Ustekinumab ile tedavide anti-TNF tedavi ile aynı prosedür uygulanır. Kombine tedavide ustekinumaba topikal tedaviler ya da metotreksat eklenebilir. Psoriasis tedavide kombinasyonlarını içeren kanıta dayalı literatür verilerine dayanan tablo; Tablo 1'de özetlenmiştir¹¹.

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 hepatotoksitenin hem de nefrotoksitenin 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 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. 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 TNF antagonistlerine veya ustekinumaba geçiş arınma periyodu olmaksızın yapılabilir. Siklosporin tedavisinden TNF antagonistlerine veya ustekinumaba 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 TNF antagonistlerine veya ustekinumaba geçiş arınma periyodu olmaksızın yapılabilir. Metotreksat, TNF antagonistleri ile veya ustekinumab ile eş zamanlı olarak kullanılabilir⁷.

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. Güvenlik nedeniyle geçiş yapılması gerekiyor ise, güvenlik parametreleri normale dönene veya stabil olana kadar ilaçsız bir dönem gerekebilir. Adalimumabtan etanersept/infliksımab/ustekinumaba geçişte adalimumabın planlanan bir sonraki dozunda uygulama yapılabilir (tipik olarak 2 hafta sonra). Etanerseptten adalimumab/infliksımab/ustekinumaba geçişte etanerseptin planlanan bir sonraki dozunda uygulama yapılabilir (tipik olarak 1 hafta sonra). İnfliksımabdan adalimumab/etanersept/ustekinumaba geçiş-özellikle etkisizlik durumlarında- mümkün olduğunca erken, son infliksımab dozundan 2-4 hafta sonra uygulanabilir. Ustekinumabdan adalimumab/etanersept/infliksımaba geçiş, 8-12 hafta sonrasında yapılmalıdır. Ancak tedavi başarısızlığı durumunda 2-4 hafta gibi bir sürede mümkün olduğunca erken başlanması düşünülebilir⁷.

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

Tablo 1. Psoriasis tedavide 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

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 hastaliksız 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 sayıdadır⁷. 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.

Biyobenzerler

Biyobenzer ilaçların psoriasis tedavisinde de kullanılmaya başlanması bazı çekinceleri ve sorunları da beraberinde getirmiştir. Öncelikle biyobenzer ilaçlar, orijinal ilacın özdesi değildir ve bu ilaçların kullanımı sonucu ortaya çıkacak etkinlik ve yan etkiler henüz tam olarak bilinmemektedir. Bunların farklı etki, yan etki ve güvenlik profilleri olması kaçınılmazdır. Ayrıca biyobenzerlerin adlandırma ve takiplerinin ne şekilde yapılacağı ve bu ilaçların birbiri yerine kullanılması ya da değiştirilmesinin nasıl olacağı henüz kesin olarak belirlenememiştir. Bu tür ilaçların birbirinden farklı adlandırılması gerekmektedir. Dünya Sağlık Örgütü, biyobenzerlerin takip edilebilir olması için özgün kimlikleri olması gerekliliği üzerinde durmaktadır. Özellikle yan etki takibinde biyoteknolojik ilacın uluslararası patensiz 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. Biyobenzer ilacın özgün bir isme sahip olması şu nedenlerle önemlidir: Herşeyden önce biyobenzer ürünler, adında da belirtildiği gibi referans ürünle özdeş değildir. Özdeş olmayan iki ilacın aynı ismi taşıması bu iki ilacın hatalı bir şekilde birbirinin aynı gibi kabul edilmesi ve otomatik olarak değiştirilebilmesi anlamına gelir ki bu durum ciddi sorunlar doğurabilir. Örneğin; birbirinin aynı olmayan iki ilacın etki ve yan etkilerinin takibi ancak bunların farklı isimlerle isimlendirilmeleri sayesinde gerçekleştirilebilir. Diğer türlü birinde ortaya çıkacak yan etki ya da etki azlığı haksız yere diğer ilaca da mal edilmiş olacak ve bu şekilde doğru bir takip gerçekleşmeyecektir. Bunun dışında bu ilaçların farklı INN'ler ile adlandırılması ilacın reçetelenmesi, hastaya uygulanması ve doktorlar ya da bilim adamları tarafından ilaçla ilgili iletişim kurulup bilgi alışverişi yapılmasını da daha kolay bir hale getirecektir. Bir ilacın değiştirilebilir olması, tedavi devam ederken tedavide kullanılan bir ilaçtan hekimin insiyatifi ile eşdeğer olan başka bir ilaca geçilebilmesidir. Bu karar yalnızca hekim tarafından verilebilir. Yerine kullanılabilme ise hekim tarafından özellikle belirtilmediği sürece aynı INN ile

adlandırılan ilaçların hekimin rızasına gerek duyulmadan eczane ya da hastanede birbirinin yerine verilebilmesidir. Değiştirilebilir ve yerine verilme durumları birçok kimyasal ilaç için mümkündür ve sıkça yapılmaktadır. Ancak biyoteknolojik ürünlerde durum farklıdır. Avrupa İlaç Ajansı başta olmak üzere çeşitli Avrupa ülkeleri enstitü ve ajansları biyoteknolojik ilaçların hekimin onayı ile değiştirilebilir olabileceğine, hekimin insiyatifi dışında yerine kullanılamayacağına karar vermiştir. Çünkü referans ilaçla biyobenzer ilacın birbiri yerine kullanılabilmesi için bunların hem yapıca özdeş olması hem de biyolojik olarak kanıtlanmış eşitliklerinin olması gerekmektedir. Aynı moleküler yapıya sahip olan ilaçların birbiri yerine kullanılabilmesi kimyasal ilaçlar için mümkün olabilir. Çünkü bu durumda orijinal ve jenerik ilaçlar etkinliği aynı olan özdeş ilaçlar olarak kabul edilir ki bu ilaçlarda bile aynı kimyasal bileşik olmalarına rağmen bazı hastalar tarafından tolere edilebilmeme durumu söz konusudur. Birbirinden bağımsız olarak üretilen biyoteknolojik ilaçlar ise protein sekansı, moleküler yapısının katlanma şekli, glikolizasyon paterni, fonksiyon ve immünojenitesi açısından diğerinden farklıdır. Bu nedenle uygun düzenlenmiş geniş katımlı klinik çalışmalarla desteklenmediği sürece bu ilaçlar birbiri yerine kullanılamaz. Aslında bir biyoteknolojik ürünün hekimin onayı dahilinde bile biyobenzeri ile değiştirilmesi kaçınılması gereken bir durum olmalıdır. Çünkü bir biyolojik üründen diğerine geçmek antikor üretim riskini ciddi şekilde arttırmaktadır. Bu nedenle uygun çalışmalardan geçmiş ve onaylanmış ürünler bile olsa bunların değiştirilerek birbiri yerine kullanılması uygun değildir. Eğer bir değişiklik yapılacaksa bu durum hastanın tedavi sürecindeki bir değişiklik olarak kabul edilmeli ve bu değişim yalnızca kesin tıbbi nedenler varsa yapılabilir. Eğer referans ilaç yerine biyobenzer ilaç kullanımı planlanıyorsa bunun tedavi başlamadan önce belirlenmesi ve o şekilde kullanılması daha uygun olacaktır. Bu şekilde hem etkinlik ve yan etkiler daha güvenli ve doğru olarak takip edilebilecek hem de biyobenzerle ilgili veri birikimi sağlanıp bu iki ürünün birbiri ile karşılaştırılması mümkün olabilecektir. Biyobenzer ilaçların referans ilaçlar gibi güvenli olduğunu kanıtlayan yeterli veri bulunduğu durumlarda bile bu ürünlerin birçoğunun referans ilaca göre çok daha az hastada kullanılmış olduğu bilinmektedir. Ayrıca biyobenzer ilaçların onay alma süreci daha kısadır ve bu ilaçların etkinliği ve yan etkileri kısıtlı sayıda hastada denenmiştir. Bu nedenle özellikle belirli bir klinik tecrübenin henüz oluşmadığı biyobenzer ilaçlarla ilgili olarak bazı doktor ve hastalarda güvensizlik durumu söz konusu olabilmektedir¹². Bu nedenle ilacın değiştirilebilir ya da yerine kullanılabilir olması, bu konuda endişesi olmayan hekimin insiyatifinde olmalıdır. Biyobenzer ilaç üretmek için o ürünün klinik araştırmaları dahil tüm araştırmalarının yapılması gereklidir. Biyobenzer ürünün klinik çalışmasının başka bir hastalık için yapılmış olması, biyobenzer ürünün o hastalığa ait klinik çalışması olduğu anlamını taşımaz¹³. Biyobenzerlerin kullanımı ve takibi ile ilgili esasların sağlık otoritesi tarafından bir an önce belirlenmesi, bu ürünlerin birbirinden ayrımının sağlanması ve bu ilaçların birbirinin yerine kullanım ve değiştirilebilirlik yetkisinin hekime bırakılması hasta sağlığı ve takibi açısından uygun olacaktır^{12,13}.

Kaynaklar

1. Pathirana D, Ormerod AD, Saiag P, et al: European S3-guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. J Eur Acad Dermatol Venereol 2010;24:117-8.

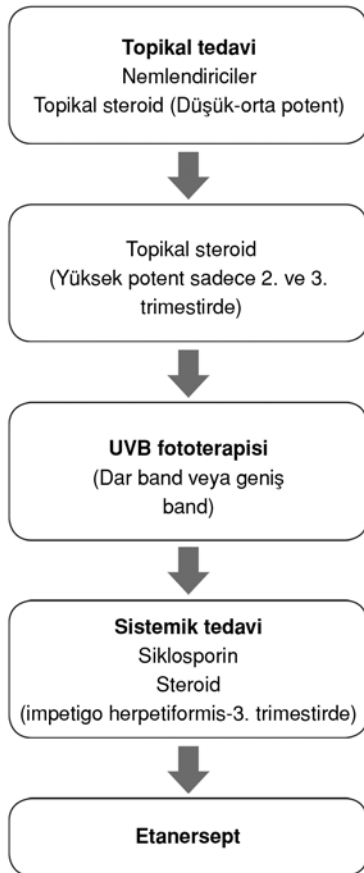
2. American Academy of Dermatology Work Group, Menter A, Korman NJ, et al: Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: section 6. Guidelines of care for the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis: case-based presentations and evidence-based conclusions. *J Am Acad Dermatol* 2011;65:137-74.
3. Tran B, Feldman SR: Insight into psoriasis management: commercial perspectives for the U.S. psoriasis market. *J Dermatolog Treat* 2011;22:18-26.
4. 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.
5. 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.
6. Bagel J: Adalimumab plus narrowband ultraviolet B light phototherapy for the treatment of moderate to severe psoriasis. *J Drugs Dermatol* 2011;10:366-71.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. Domm S, Mrowietz U: Combination therapy in the treatment of psoriasis. *J Dtsch Dermatol Ges* 2011;9:94-8.
12. Yalçın B, Atakan N, Kundakçı N, Artüz F: Biyobenzerler: Biyolojik tedavilerde yeni bir boyut. *Turk J Dermatol* 2014;2:104-7.
13. Nast A, Gisondi P, Ormerod AD, et al: European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris - Update 2015 - Short version - EDF in cooperation with EADV and IPC. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015;29:2277-94.

ÖZEL DURUMLARDA TEDAVİ ALGORİTMALARI

Emel Bülbül Başkan

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye

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 görülebilir¹. 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 trimesterde yüksek olduğundan bu döneme özellikle dikkat edilmelidir. Topikal yüksek potentli steroidler ve topikal kalsipotriol kullanımı bu dönemde önerilmezken özellikle 3. trimestirden itibaren kullanılabilirler ancak kalsipotriol ve kalsipotrienin topikal olarak emilimi az olsa da güvenliği ile ilgili veri bulunmadığından kullanımı konusunda çekinceler vardır^{1,2}. Teratojenik etkisi iyi bilinen retinodlerin gerek topikal gerekse sistemik kullanımı gebeliğin hiçbir 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 sürülmektedir³. Bu dönemlerde topikal tedaviden sonra en uygun tedavi ultraviyole B (UVB) fototerapisidir. Ancak UVB fototerapisine

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Emel Bülbül Başkan, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye
Tel.: +90 533 257 57 77 E-posta: bbemel@uludag.edu.tr

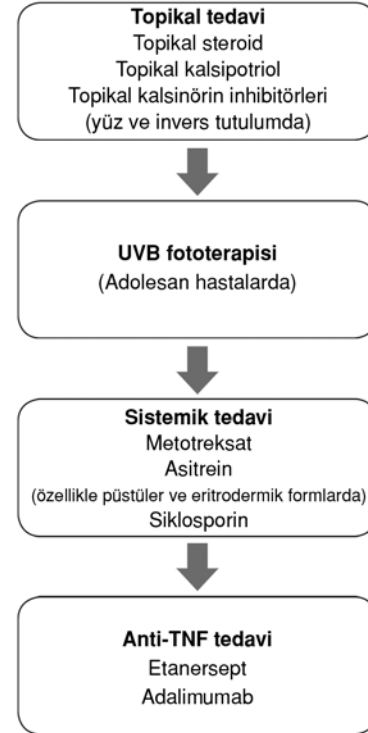
Türkderm-Deri Hastalıkları ve Frengi Arşivi Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.
Turkderm-Archives of the Turkish Dermatology and Venerology, published by Galenos Publishing.

yanıt alınamayan durumlarda özellikle 3. trimesterde görülen impetigo herpetiformis tablosu varlığında sistemik steroidler kullanılabilir. Ancak sistemik steroidlerin ilk trimesterde kullanıldığında yarı damak/dudak tablosu, diğer dönemlerde de düşük doğum ağırlığı ve büyüme gelişme geriliği yapabileceği unutulmamalıdır⁴. Ayrıca tedavi kesilirken rebound tablosu da gelişebilmektedir². 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 bulunmuştur⁵. Laktasyon döneminde süte geçiş oranı değişkenlik gösterdiğinden kullanımı önerilmez². 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, trakeaözofajial fistül, özofajial atrezi, renal anomaliler, ekstremitte anomalileri) gibi anomalilerle görülebileceğine dair bildiriler^{6,7} bulunmakla beraber henüz kesin bir kanaata ulaşmak için yeterli veri yoktur². Benzer koşullar ustekinumab tedavisi için de geçerlidir⁶. Monoklonal antikor yapısında ve uzun yarılanma ömürlü biyolojiklerin 16. haftadan itibaren plasentadan geçtiği bilinmektedir. Gebeliğin son trimestrinde bu grup tedavilerin kullanımından kaçınmak ve tercihen füzyon proteini olan ve kısa yarı ömürlü etanersepti tercih etmek önerilir^{8,9}. Biyolojik kullanılan gebelerden doğan bebeklerde canlı aşılardan kaçınılmalıdır⁹. Biyolojik ajanların laktasyonda kullanımı orta derecede güvenli olarak kabul edilmektedir¹⁰.

Kaynaklar

1. Weatherhead S, Robson SC, Reynolds NJ: Management of psoriasis in pregnancy. *BMJ* 2007;334:1218-20.
2. 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.
3. Pham CT, Koo JY: Plasma levels of 8-methoxypsoralen after topical paint PUVA. *J Am Acad Dermatol* 1993;28:460-6.
4. Reinisch JM, Simon NG, Karow WG, Gandelman R: Prenatal exposure to prednisone in human and animals retards intrauterine growth. *Science* 1978;202:436-8.
5. Lamarque V, Leleu MF, Monka C, Krupp P: Analysis of 629 pregnancy outcomes in transplant recipients with Sandimmune. *Transplant Proc* 1997;29:2480.
6. Carter JD, Valeriano J, Vasey FB: Tumor necrosis factor-alpha inhibition and VATER association: a causal relationship. *J Rheumatol* 2006;33:1014-7.
7. 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.
8. Marchionni RM, Lichtenstein GR: Tumor necrosis factor-alpha inhibitor therapy and fetal risk: a systematic literature review. *World J Gastroenterol* 2013;19:2591-602.
9. Nast A, Gisondi P, Ormerod, AD, et al: European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris-Update 2015-Short version-EDF in cooperation with EADV and IPC. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015;29:2277-94.
10. Murase JE, Heller MM, Butler DC: Safety of dermatologic medications in pregnancy and lactation Part I. *Pregnancy. J Am Acad Dermatol* 2014;70:401.

Pediatric Psoriasisde



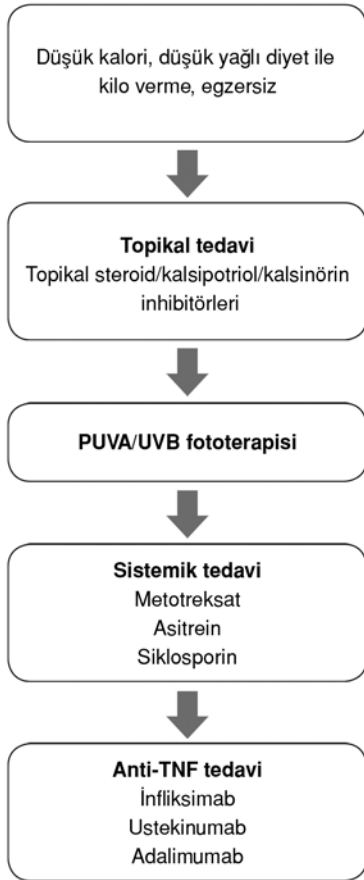
Çocuk psoriasis olgularında tedavi yaklaşımlarına yönelik literatür verileri yetişkinlere nazaran daha azdır ve güvenlik verileri sıklıkla kısa dönem kullanımına aittir¹. Pediatik olgularda topikal tedavi seçenekleri arasında özellikle yüz ve invers bölge tutulumunda takrolimus kullanımının etkinliğine dair bildiriler vardır^{2,3}. 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 olunmalıdır⁴. Ayrıca kabin ortamına bağlı olarak anksiyete de tedaviyi güçleştirebilir⁵. Guttat psoriasisde antibiyotik kullanımına dair veriler çelişkilidir¹. Pediatik olgularda özellikle püstüler ve eritrodermik psoriasis formlarında sistemik olarak kullanılabilen asitretin tedavisinin uzun dönemde iskelet sistemi üzerine toksik etki gösterebileceği unutulmamalıdır⁶. Pediatik olgularda 0,2-0,4 mg/kg/gün dozlarında metotreksat etkili bulunmuştur⁷. Siklosporin tedavisinin bir yıla kadar pediatik olgularda etkili ve güvenli olduğu bildirilse de henüz kanıt derecesi yeterli değildir⁸. Diğer tedavilere dirençli olgularda anti tümör nekroz faktörü ajanlar arasında en çok kanıt etanersept aittir ve 12 yaş üzeri çocuklarda 0,8 mg/kg/hafta dozlarında kısa süreli etkili olduğu ve hatta romatoid artrit olgularında 8 yıla kadar güvenle kullanıldığı bildirilmiştir^{9,10}. 2015 yılında Avrupa İlaç Ajansı adalimumabı 4 yaş ve üzeri orta şiddetli pediatik psoriasis hastalarının tedavisinde onaylamıştır¹¹.

Kaynaklar

1. 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.

2. 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.
3. Steele JA, Choi C, Kwong PC: Topical tacrolimus in the treatment of inverse psoriasis in children. *J Am Acad Dermatol* 2005;53:713-6.
4. 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.
5. Jury CS, McHenry P, Burden AD, Lever R, Bilsland D: Narrowband ultraviolet B (UVB) phototherapy in children. *Clin Exp Dermatol* 2006;31:196-9.
6. Brecher AR, Orlow SJ: Oral retinoid therapy for dermatologic conditions in children and adolescents. *J Am Acad Dermatol* 2003;49:171-82.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. Sandelemente G, Murphy R, Contreras J, Garcia H, Bonfill Cosp X: Anti-TNF agents for paediatric psoriasis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015:CD010017.

Obes Hastada



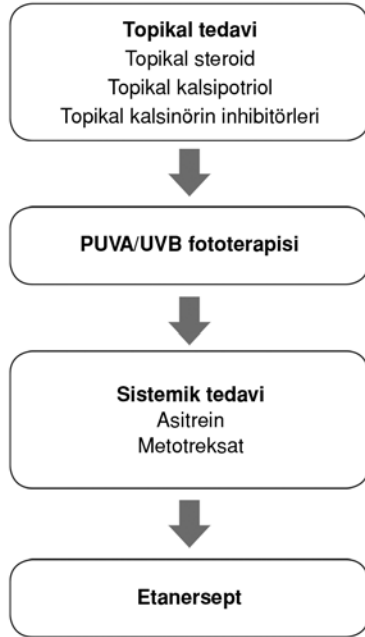
Psoriasis ile obezite arasında multifaktöriyel bir ilişki vardır ve vücut kitle indeksi 30'ün üzerinde olan obez hastalarda tedaviye yanıt daha düşüktür¹.

Dahası obez hastalarda ilaca bağlı yan etkiler daha sık görülmektedir. Obez hastalarda kiloya göre ayarlanabilen tedavilerde (metoksipsoalen, infliksımab gibi) etkinlik azalması beklenmemektedir. Obez hastalarda sadece düşük kalorili diyetin 4 hafta uygulanması ile psoriasis semptomlarında azalma gözlenmiştir². Dolayısıyla obez hastalarda tedaviye başlamadan önce sağlıklı beslenme ve egzersiz hatta diyet uygulamaları da önerilmelidir. Obez hastalarda 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 artmaktadır ve özellikle diyabeti olan obez hastalarda karaciğer sirozu gelişme riski artmaktadır^{3,4}. Bundan dolayı metotreksat kullanan obez ve diyabet eşlik eden psoriasis hastalarının dikkatli izlenmesi ve kümülatif dozu beklemeden daha erken bir dönemde karaciğer biyopsisi ile takibi önerilir¹. 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 açabilmektedir⁵. Anti tümör nekroz faktörü (TNF) tedavileri sırasında hastalar 1,5-2,5 arasında kilo almaktadır⁶ fakat bu durum anti-TNF tedavinin kullanılmasına engel değildir. Obez hastalarda kiloya göre dozu ayarlanan infliksımab tedavisi ile etkinlikte değişiklik olmadığı gösterilmiştir⁷, sabit doz uygulaması yapılan adalimumab ile de etkinlikte anlamlı bir azalma gözlenmemektedir⁸. Ustekinumab tedavisinde kiloya göre iki farklı doz uygulaması ile etkinlikte değişim belirgin değildir⁹. Etanercept tedavisinde ise obez hastalarında etkinlikte bariz bir azalma gözlenmiştir^{10,11}.

Kaynaklar

1. Bremner S, Van Voorhees AS, Hsu S, et al: Obesity and psoriasis: from the Medical Board of the National Psoriasis Foundation. *J Am Acad Dermatol* 2010;63:1058-69.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. Gisondi P, Cotena C, Tessari G, Girolomoni G: Anti-tumour necrosis factor-alpha therapy increases body weight in patients with chronic plaque psoriasis: a retrospective cohort study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008;22:341-4.
7. 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.
8. 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.
9. 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 randomized, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 2). *Lancet* 2008;371:1675-84.
10. 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.
11. 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.

Yaşlı Hastada



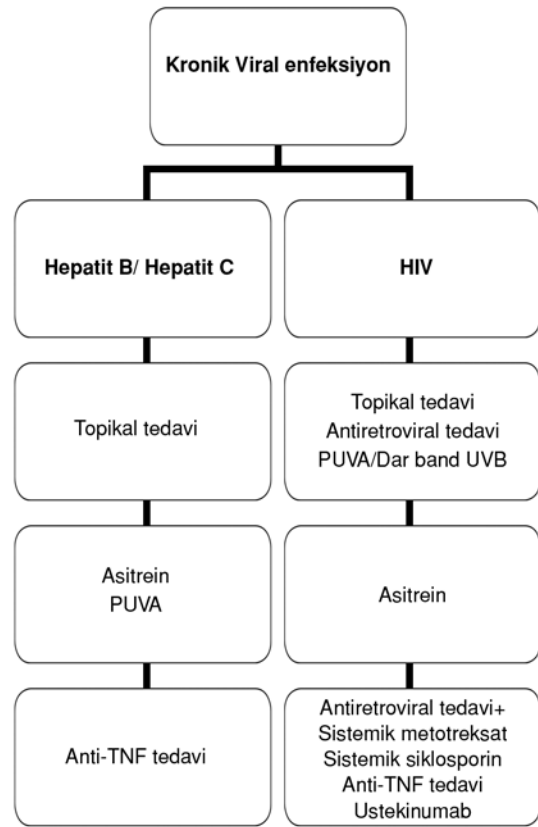
Yaşlı hastalarda psoriasis tedavisi potansiyel problem taşır. Bu grup hastayı tedavi edebilmek için yaşa bağlı değişikliklerin iyi bilinmesi gerekir. Örneğin; yaşlıların aynı anda birden çok hastalığı ve ilaç kullanımı vardır ve bu durum ilaçların yan etkilerinin ve ilaç etkileşimlerinin görülme olasılığını arttırır¹. Yaşlılıkta birçok organın fonksiyonel kapasitesi azalır, vücudun su içeriği azalırken yağ içeriği artar^{2,3}. Yaşlılıkta en önemli farmakokinetik değişiklik böbreklerin atılım kapasitesinde azalmadır⁴. Bu açıdan bakıldığında yaşlı hastalar renal yetmezlikli olarak kabul edilebilir. Bundan dolayı yaşlılarda doz ayarlaması bireysel olarak yapılmalı, düşük dozdan başlayarak 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 güçleştirebilir⁵. Asitretin tedavisi hipertrigliseridemi ve deri kuruluğuna neden olsa da yaşlılarda uygun bir tedavi seçeneğidir. Renal fonksiyonlarda azalma nedeniyle metotreksat tedavisi uygulanırken dozu yetişkinlerden düşük tutulmalıdır ve miyelosüpresyon riskinde artış olabileceği akılda tutulmalıdır. Ancak metotreksat tedavisinin kardiovasküler komorbiditeler üzerinde olumlu etkisi vardır^{1,2}. 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 önerilir⁶. Biyolojik tedavi uygulanan yaşlı hastalarda enfeksiyon ve malignite riskinde artış olduğu unutulmamalıdır¹. Bu grup hastada enfeksiyon, operasyon gibi travmaların riski artış gösterdiğinden yarı ömrü kısa olan etanersept ilk tercih edilebilir.

Kaynaklar

1. 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.

2. 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.
3. Bressler R, Bahl JJ: Principles of drug therapy for the elderly patient. Mayo Clin Proc 2003;78:1564-77.
4. Turnheim K: Drug dosage in the elderly: is it rational? Drugs Aging 1998;13:357-79.
5. 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.
6. 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.

Viral Enfeksiyonlarda



Kronik viral hastalıkların varlığında psoriasis tedavisi sınırlıdır. Psoriasis tedavisinde kullanılan birçok ajanın immünbaskılayıcı özelliğinden dolayı enfeksiyonu alevlendirme ve insan bağışıklık yetmezliği virüsü (HIV) enfeksiyonunda oportunistik enfeksiyonlara yol açma riski taşımaktadır. Ayrıca HIV enfeksiyonu varlığında ortaya çıkan psoriasis tablosu geleneksel tedavilere dirençlidir¹. 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 kullanılabilir². HIV hastalarında tek başına antiretroviral tedavi alan hastaların psoriasis tablolarında düzelme görüldüğünden CD4 düzeyi 350/mm³ altında olmayan HIV hastalarında bile kullanımı önerilmektedir³⁻⁵. Asitretin immünbaskılayıcı özelliği olmamasından dolayı sistemik tedavi gereksinimi olan

hastalarda öncelikle tercih edilir ve uzun dönem tedavi ile kronik hepatit olgularında anlamlı bir hepatotoksisite gözlenmemiştir⁶. Asitretin tedavisine dirençli seçili HIV olgularında antiretroviral tedavi ile beraber siklosporin, metotreksat veya anti-tümör nekroz faktörü (TNF) ajanlar, ustekinumab kullanılabilir^{1,7}. Kronik hepatit enfeksiyonu olan hastalarda hepatotoksisite nedeniyle metotreksat ve immünbaskılama nedeniyle mikofenolat mofetil kesin kontrendike, siklosporin tedavisi ise rölatif olarak kontrendikedir⁸. Hepatit B taşıyıcılarında profilaktik lamivudin tedavisi virüs reaktivasyonu baskılayabilmektedir. Bundan dolayı immün baskılayıcı veya anti-TNF tedavi başlamadan 2-4 hafta önce lamivudin tedavisi başlanmalı ve tedavi bitiminden 3-6 ay sonrasına kadar devam ettirilmelidir⁹. Hepatit C enfeksiyonunda anti-TNF tedavi ribavirin ve interferon tedavisi ile beraber uygulandığında da başarılı sonuçlar vermektedir¹⁰. Ustekinumab kullanımı ile hepatit B veya C aktivasyonu ile ilgili çelişkili sonuçlar mevcuttur¹¹.

Kaynaklar

1. 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.
2. 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.
3. Duvic M, Crane MM, Conant M, Mahoney SE, Reveille JD, Lehrman SN: Ziduvudine improves psoriasis in human immunodeficiency virus-positive males. *Arch Dermatol* 1994;130:447-51.
4. 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.
5. Vittorio Luigi De Socio, 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.
6. Roenigk HH Jr, Callen JP, Guzzo CA, et al: Effects of acitretin on the liver. *J Am Acad Dermatol* 1999;41:584-8.
7. Pappas V, Rallis E, Kirsten L, Kyriakis K: Ustekinumab for the treatment of HIV psoriasis. *J Dermatolog Treat* 2012;23:398-9.
8. 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.
9. 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.
10. Zein NN; Etanercept Study Group: Etanercept as an adjuvant to interferon and ribavirin in treatment-naive patients with chronic hepatitis C virus infection: a phase 2 randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Hepatol* 2005;42:315-22.
11. 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.