

Türkiye Psoriasis Tedavi Kılavuzu 2025





TÜRKİYE PSORİASİS TEDAVİ KILAVUZU 2025

2025

ISBN 978-625-00-3345-6

MATBAA SERTİFİKA NO: 45103

Baskı: ÇINAR MATBAACILIK VE YAYINCILIK SANAYİ TİCARET LİMİTED ŞİRKETİ

Yüzyıl Mah. Matbaacılar Cad. Ata Han No: 34 Kat 5

Bağcılar / İstanbul

Tel: (0212) 628 96 00 Fax: (0212) 430 83 35

YAZARLAR

Esra Adışen

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

Melih Akyol

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

Sibel Alper

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

Nilgün Atakan

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

Murat Borlu

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

Emel Bülbül Başkan

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

Mehmet Ali Gürer

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

Nihal Kundakçı

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

Nahide Onsun

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

İlgen Ertam Sağduyu

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

Nilgün Şentürk

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

Savaş Yaylı

Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar
Anabilim Dalı, İstanbul
savasyayli@gmail.com

İÇİNDEKİLER

01	Giriş Mehmet Ali Güner	84	Apremilast Nihal Kundakçı
04	Hastalık Şiddetinin Tanımlanması Emel Bülbül Başkan	89	Deucravacitinib İlgen Ertam Sağduyu
10	Yöntem Savaş Yaylı, Melih Akyol	92	Biyobenzerler Emel Bülbül Başkan
12	Güçlü Yönler ve Sınırlılıklar Savaş Yaylı	95	İmmünojenisite Esra Adışen
13	Topikal Tedavi Savaş Yaylı	97	Paradoksal Psoriasis Nilgün Şentürk
18	Fototerapi Melih Akyol	98	Kombinasyonlar ve Geçişler Emel Bülbül Başkan
23	KONVANSİYONEL TEDAVİLER	102	PSORİASİS YÖNETİMİNE İLİŞKİN GENEL ÖNERMELER
24	Asitretin Nihal Kundakçı	106	KOMORBİDİTELER VE ÖZEL DURUMLAR
30	Metotreksat Nilgün Şentürk	110	Akciğer Hastalıkları Savaş Yaylı
36	Siklosporin Nahide Onarır	111	Böbrek Hastalıkları Melih Akyol
41	BIYOLOJİK AJANLAR VE KÜÇÜK MOLEKÜLLER	113	Depresyon Nihal Kundakçı
42	Biyolojik Ajanlar ve Küçük Moleküllere Geçiş Sibel Alper	115	Diabetes Mellitus Sibel Alper
44	Adalimumab Nilgün Atakan	117	Hepatosteatoz ve Karaciğer Hastalıkları Mehmet Ali Güner
47	Etanersept Sibel Alper	119	İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı Nihal Kundakçı
51	İnfliksimumab İlgen Ertam Sağduyu	121	Kalp Hastalıkları Esra Adışen
54	Sertolizumab Savaş Yaylı	124	Kanser Esra Adışen
58	Ustekinumab Murat Borlu	127	Nörolojik Hastalıklar Emel Bülbül Başkan
62	Bimekizumab Nilgün Şentürk	130	Obezite ve Metabolik Sendrom Mehmet Ali Güner
65	Brodalumab Murat Borlu	132	Psoriatik Artrit Murat Borlu
68	İksekizumab İlgen Ertam Sağduyu	135	Tüberküloz Mehmet Ali Güner
71	Sekukinumab Nilgün Atakan	137	Viral Hepatitler Nilgün Şentürk
74	Guselkumab Esra Adışen	140	Aşılama Savaş Yaylı
78	Risankizumab Savaş Yaylı	141	Çocuk Planı, Gebelik ve Emzirme Melih Akyol
81	Tildrakizumab Esra Adışen	147	Çocuk Hastalarda Yönetim İlgen Ertam Sağduyu
		150	Yaşlı Hastalarda Yönetim İlgen Ertam Sağduyu
		152	Kaynaklar

GİRİŞ

MEHMET ALİ GÜRER

Psoriasis tüm dünyada sık görülen, herhangi bir yaşta ortaya çıkabilen, hasta ve çevresi için önemli bir yük oluşturan, kronik seyirli, immun aracılı inflamatuvar bir hastalıktır. Genel popülasyonda prevalansının %1.5-2 olduğu kabul edilmekte ve tüm dünyada 2021 senesi verilerine göre 125 milyondan fazla psoriasisli hasta bulunduğu düşünülmektedir. Klasik olarak keskin sınırlı eritemli ve sedef renkli skuamli plaklar saçlı deri, dizler, dirsekler, sakral bölge yanında palmar, plantar bölgeler, genital bölge ve tırnak tutulumu görülebilir^(1,2,3,4).

Psoriasis multifaktöriyel etiyolojiye sahiptir. Genetik ve çevresel faktörler hastalık patogenezinde rol oynar. Yapılan çalışmalarda kromozom 6p21 üzerinde bulunan PSORS1 geni ile birliktelik saptanmıştır. Bu bölgede lokalize olan HLA-C* 06:02 alleli ile psoriasis arasında kuvvetli birliktelik vardır. Psoriasis olmak için bu allelin heterozigot taşıyıcıları 9 kat, homozigot taşıyıcıları ise 23 kat kadar artmış riske sahiptirler . Genetik yatkınlığı olan bireylerde streptokok enfeksiyonu, stres, sigara, alkol ve obezite gibi çevresel faktörler hastalığı tetikleyebilmektedir^(1,3,4,5).

Psoriasisde görülen doku reaksiyonu şiddetli inflamatuvar komponent ve anormal keratinosit diferansiyasyonu ile beraber olan ve epidermal hiperproliferasyon ile sonuçlanan kompleks immüno-lojik reaksiyonu kapsar. Keratinositler ve dendritik hücreler gibi immün sistem elemanlarının aktivasyonunu , özellikle deriye göçen T hücrelerinin aktivasyonu takip eder. İL-12 ve İL-23 gibi bazı sitokinlerin etkisiyle Th1 ve Th17 gibi bazı fonksiyonel T hücre subpopülasyonları gelişir. Bunlarda TNF-alfa, İL-17 ve İL-22 gibi proinflamatuvar sitokinlerin salgılanmasını sağlarlar. Adezyon molekülleri ve diğer mediatörlerin salgılanması psoriasisdeki inflamatuvar sürecin artmasına yol açar. Proliferatif aktivitenin artması ve keratinositlerin anormal matürasyonu, psoriasis için karakteristik olan hiper- parakeratoza yol açar^(1,3,4,5).

Psoriasis deri yanında sıklıkla eklem tutulumu ile seyretmektedir. Bunun yanında metabolik sendrom, kardiyovasküler hastalık, psikolojik/psikiyatrik bozukluklar, inflamatuvar bağırsak hastalığı, insülin direnci gibi komorbiditelerin psoriasise eşlik etmesi altta yatan inflamatuvar sürecin birçok organa zarar verdiğini göstermektedir. Şiddetli psoriasis hastalarında toplam mortalite riskinin artmış olduğu da bilinmektedir^(1,3,4,5).

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 fiziko-sosyal eksiklik nedeniyle uygun etkili tedaviye ve uzun süreli hastalık kontrolüne ihtiyaç vardır. Hastaların yalnız % 25'i kendisine uygulanan tedavilerden memnun iken %50 den fazlası tedaviyi orta derecede yeterli ve % 20'si ise az yeterli bulmaktadırlar^(1,4,5,6,7).

Psoriasis günümüzde kür sağlanabilen bir hastalık değildir. Vakaların çoğunluğunu teşkil eden hafif şiddetli psoriasisde topikal tedaviler yeterli ve başarılı olurken, orta ve şiddetli vakalarda artmış inflamatuvar etki nedeniyle hastalığın fiziksel ve psikolojik etkilerini minimize etmek ve komorbiditeleri engellemek için sistemik tedaviye gecikmeden başlanması önerilmektedir^(1,4,5,6,7).

Orta-şiddetli olgularda metotreksat, siklosporin ve asitretin gibi konvansiyonel tedaviler yanında 2000'li yıllardan itibaren psoriasis patogenezinin daha iyi anlaşılması yeni terapötik hedeflerin ortaya çıkmasına yol açmıştır. Patogeneizde önemli rol oynayan proinflamatuvar sitokinleri inhibe eden biyolojik tedaviler, yalnız deri belirtilerini ortadan kaldırmamakta, sistemik inflamasyonu da önleyerek uzun dönemde psoriasis komorbiditelerini de engellemektedir. TNF-alfa, İL-12/23, İL-17, İL-23 inhibitörleri psoriasis tedavisinde devrim yaratan tedavi seçenekleri olmuştur^(3,4,6,7,8,9).

2012, 2016 ve 2021 senelerinden sonra, psoriasis tedavisindeki gelişmelere uygun olarak yenilenip, düzenlenen bu kılavuz Türkiye'deki dermatoloji uzmanlarına psoriasisde uygun tedavinin seçimi konusunda kanıta dayalı bir yol gösterici olmayı hedeflemektedir. Bu kılavuzla, hastaya uygun tedavi seçiminde göz önünde bulundurulması gereken hastalık şiddetinin ve tedavi kararının belirlenmesi, tedavi fazlarının ve tedavi hedeflerinin tanımlanması yapılmış ve bunun sonucunda kullanılacak tedavi yöntemleri güncel kılavuzlar, meta analitik çalışmalar yanında Türkiye'deki deneyimlerden de yararlanılarak ortaya konulmuştur.

Sonuç olarak bu rehberde;

-İL-17 A/F ve TYK inhibitörü gibi yeni tedavi seçenekleri kılavuza eklenmiştir.

-Tüm tedavi seçenekleri konusunda öneriler güncellenmiştir.

-Topikal, konvansiyonel ve biyolojik tedavilerde algoritmalar ve tedavilerin takibindeki monitorizasyon önerileri geliştirilmiştir.

-Özel durumlarda ve komorbiditelerde hangi terapötik ajanın seçilebileceği konusunda yol gösterici bölümler eklenmiştir. Bilinmektedir ki bir komorbiditeye olumlu etki yapan bir tedavi diğer bir komorbiditeye olumsuz etki yapabilir.

2021 yılında yayınlanan rehberde 'Hastalık şiddetinin ve Tedavi hedeflerinin tanımlanması' konusunda Modifiye Delphi yöntemi de kullanılarak hazırlanıp, yayınlanmış olan bölüm bu rehberimizde de genel olarak aynı şekli ile korunmuştur.

Bu rehberde ise rehberi hazırlayan uzman grup tüm tedavi ajanları, özel durumlar ve komorbiditelerde uygulanacak tedavi seçenekleri ve yöntemler hakkında Modifiye Delphi yöntemi ile 102 önerme belirlemiş, bunları yorumlayarak Türkiye deneyimlerini de ortaya koymuştur.

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

Tablo 1. Psoriasis'de Temel Tedavi Seçenekleri	
HAFİF PSORİASİS	TOPIKAL TEDAVİ -Kortikosteroidler -D vitamini analogları -Kalsipotriol-Betametazon Dipropionat -Tazaroten -Kalsinörin inhibitörleri -Antralin -Salisilik Asit, Nemlendiriciler
	FOTOTERAPİ/SİSTEMİK TEDAVİ -Dar Band -UVB -PUVA
ORTA/ŞİDDETLİ PSORİASİS	TEMEL TEDAVİ -Yetersiz tedavi -intolerans -Kontrendikasyon
	-Metotreksat -Asitretin -Siklosporin *Apremilast
	-Adalimumab(tnf i) -Etanersept(tnf i) -İnfliksımab (tnf i) -Sertolizumab (tnf i) -Ustekinumab (anti-İL 12/23) -Bimekizumab (anti-İL 17) -Brodalumab (anti-İL 17) -İksekizumab(anti-İL 17) -Sekukinumab (anti-İL 17) -Guselkumab (anti-İL 23) -Risankizumab (anti-İL 23) -Tildrakizumab (anti-İL 23) -Deucravacitinib (TYK2) -Biyobenzerler

*Güncel Sağlık Uygulama Tebliği takip edilmelidir.

HASTALIK ŞİDDETİNİN TANIMLANMASI

EMEL BÜLBÜL BAŞKAN

Psoriasis şiddetinin değerlendirilmesi çok yönlüdür ve maalesef hastalığın şiddetini her yönüyle değerlendirebilen tek bir araç yoktur⁽¹⁰⁾. 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 endüryasyon/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^(11,12). Hastalık şiddetini değerlendirmede sık kullanılan diğer bir ölçek *hastalık şiddetini doktorun global değerlendirmesidir* (DGD). Temizden çok şiddetliye 0-6 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^(13,14). Tutulum gösteren alanların yüzde dağılımını gösteren vücut yüzey alanı (VYA) PAŞİ uygulanmadığı durumlarda kullanılabilecek diğer bir basit ölçektir.

Psoriasis sosyal damgalamadan fiziksel kısıtlılığa ve duygusal bozukluklara kadar birçok alanda olumsuz etkileri olabilen kronik bir hastalıktır. Dolayısıyla günümüzde psoriasis şiddeti tanımlanırken hastalığın yaşam kalitesi üzerine etkisini hasta tarafından değerlendiren ölçeklere de yer verilmektedir ki bunların arasında, her ne kadar ülkeler arası farklılıklar göz ardı edilse de, halihazırda en sık kullanılanı ve en çok kabul göreni Dermatoloji Yaşam Kalite İndeksi'dir (DYKİ)^(10,11). Hasta gözünden bakıldığında hastalık kontrol altında tutulamaz veya tedavilere yanıtız hale geldiğinde şiddetli olarak kabul edilmektedir. Ancak salt ölçeklerle değil çok yönlü ve ayrıntılı bir değerlendirme ile bireysel hastalık şiddeti ve tedavi hedefleri belirlenebilir. Psoriasis şiddeti aşağıdaki gibi tanımlanabilir⁽¹⁴⁾:

Hafif Plak PsoriasisVYA ≤ 10 / PAŞİ ≤ 10 / DGD ≤ 2 ve DYKİ ≤ 10

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

Orta-Şiddetli Plak PsoriasisVYA ≤ 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 tanımlanır⁽¹⁴⁾.

Bu özellikler:

Görünür alanların tutulumu

Saçlı deride şiddetli tutulum

Genital tutulum

Avuç içi/ayak tabanı tutulumu

En az iki tırnakta onikoliz veya onikodistrofi

Kaşıntı, ağrı, yanma gibi şikayetlerin varlığı

Rekalsitran plakların varlığı

Artrit varlığı

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

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

Orta-Şiddetli Plak PsoriasisVYA > 10 / PAŞİ > 10 / DGD > 2 ve DYKİ > 10

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

2019 yılında Uluslararası Psoriasis Konseyi (IPC) Delphi çalışması ile klinik uygulamalarda tedavi planlamada ve araştırmalara hasta alımında kullanılabilecek yeni bir kategori belirlemiştir⁽¹⁵⁾. Bu konsensusa göre psoriasis hastaları topikal veya sistemik tedavi adayı olarak ayrılır ve sistemik tedavi adayı olan hastalar aşağıdaki üç kriterden en az birini karşılamalıdır:

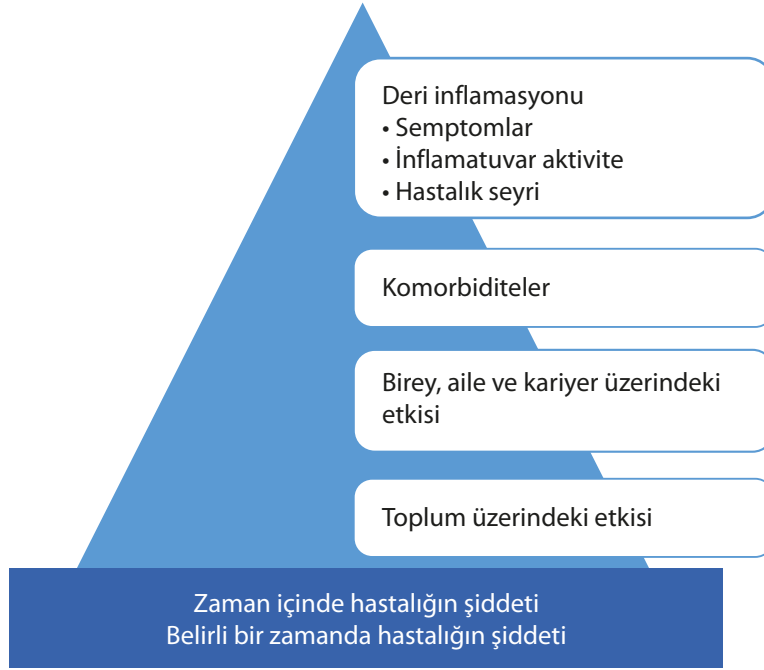
1. VYA ≥ 10

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

3. Topikal tedaviye yanıtızsızlık

Rehber grubu Delphi çalışmasında hastalık şiddetinin belirlenmesinde PAŞİ, DYKİ, özel bölge tutulumu ve önceki tedavilere direnç durumunun birlikte değerlendirilmesi konusunda olumlu görüş birliğine varmışlardır.

Güncel hastalık şiddeti taramalarında Ramessur ve ark. 2024 yılında tanımladığı şiddet ile ilişkili olduğu önerilen ve biyobelirteç geliştirme alanları olarak da görülen alt alanlar şekil-1'deki gibidir. Bu önermelerde hastalık şiddetini belirlemede derideki inflamasyona ait belirteçler kadar komorbiditeler, hastalığın kişi, aile, iş hayatı ve toplum üzerindeki etkileri ve zaman içinde gösterdiği şiddet seyrinin dikkate alınması vurgulanmıştır⁽¹⁶⁾.



Şekil-1. Biyobelirteç geliştirme penceresinden hastalık şiddeti ile ilişkili önerilen alt alanlar

Latin Amerika konsensusunda hastalık şiddeti hafif, orta ve şiddetli olarak üç gruba ayrılmış ve hafif psoriasis de yukarıdaki parametrelerde beşler kuralı uygulanırken şiddetli grupta 10'lar kuralı devam etmiştir⁽¹⁷⁾. İspanya önermesinde hafif psoriasis; PAŞİ<7 ve DYKİ<7; orta: PAŞİ=7-15 ve DYKİ=5-15 (tedavisi zor bölgeler etkilendiğinde veya önemli bir psikososyal etki olduğunda şiddetli olarak sınıflandırılır); şiddetli: DYKİ skorundan bağımsız olarak PAŞİ>15 olarak tanımlanmıştır⁽¹⁸⁾. Tedavi planlaması açısından orta ve şiddetli olarak hastalık şiddetinin ayrılıp ayrılmaması halen literatürde tartışma konusudur.

Tedavi Fazlarının Tanımlanması

Günümüzde birçok kronik hastalıkta olduğu gibi psoriasis tedavisi de iki fazlı olarak kabul edilmektedir⁽¹⁹⁾. 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 ⁽²⁰⁻²²⁾. Tedavi hedefleri ve bunlara ulaşmak için kabul edilebilecek süreler, ülkelerin sağlık sistemleri ve ilaca ulaşılabilirlik gibi birçok faktöre göre değişkenlik gösterebilir (Tablo 1).

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

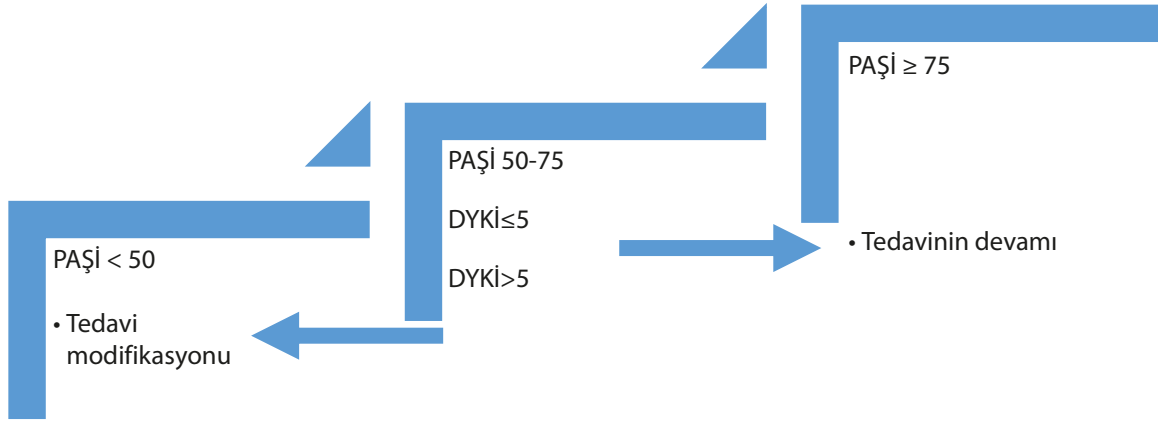
Tedavi hedefi için gerekli süre sistemik tedaviye göre değişir ve ortalama 12 hafta kabul edilmelidir konusunda görüş birliğine varıldı (çok iyi düzeyde).

Tablo 1: Orta şiddetli psoriasisde tedavi hedefleri

1. İdeal tedavi hedefi
- PAŞİ 90,
- DGD ≤ 1 , veya topikal tedavilerle kontrol altında minimal hastalık (DGD ≤ 2 ve PAŞİ < 5),
- DYKİ ≤ 1 ,
- Etkinlik kaybı olmadan uzun süreli remisyonlar,
- Komorbiditelerin stabil seyretmesi.
2. Tedavi başlangıcı ve altı aydan uzun süre boyunca uygun yanıt için aşağıdakilerden en az biri olmalıdır:
- PAŞİ75,
- PAŞİ < 5 ,
- DGD ≤ 1 ,
- DYKİ < 5 .
3. Minimum etkinlik kriteri:
- PAŞİ50,
- PAŞİ < 50 ve DYKİ < 5

İndüksiyon Fazı Sonunda Tedavi Başarısının Tanımı

İndüksiyon fazı sonunda PAŞİ skorunda %75 ve üzeri gerileme olması diğer bir değişle en az PAŞİ 75'e ulaşılması (veya DGD ≤ 2 , DYKİ ≤ 5) kabul edilebilir bir başarıdır ve tedaviye devam edilir. İdeal bir tedavi sonucunda ise en az PAŞİ 90'a ulaşılması (veya DGD ≤ 1 , DYKİ ≤ 1) beklenmektedir (Şekil 2) ^(21,22).



Şekil-2 İndüksiyon fazı sonunda psoriasis tedavi başarısına göre yönetim şeması

2017 yılında Amerikan Ulusal Psoriasis Vakfı tedavi hedefi olarak ilk üç ay içinde $VYA \leq 1$ elde edilmesini ideal, $VYA \leq 3$ veya $PA\dot{S}I75$ cevabını kabul edilebilir hedef olarak belirleyerek VYA hesaplamasını daha basit bir ölçek olarak ön plana çıkarmıştır ⁽²³⁾.

İndüksiyon Fazı Sonunda Kısmi Yanıtın Tanımı

İndüksiyon fazı sonunda $PA\dot{S}I$ sokurunda %50 ile %75 arasında bir gerileme olması durumunda (veya $PA\dot{S}I \leq 10$) $DYKİ$ '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 $PA\dot{S}I$ skorunda %50 ve üzeri iyileşme sağlanamadığı yani $PA\dot{S}I50$ 'ye ulaşamadığı takdirde (veya $DGD > 2$, $PA\dot{S}I > 10$) $DYKİ$ 'ye bakılmaksızın yanıtızsızlık kabul edilerek tedavi modifikasyonu önerilir. Bu durum primer tedavi başarısızlığı olarak tanımlanır ve ilaç dozu ve uygulama sıklığı, ilacın kendisi değiştirilir veya adjuvan eklenebilir ⁽¹⁹⁾.

İdame Fazında Tedavi Başarısının Tanımı

İndüksiyon fazında elde edilen tedavi başarısının devamlılığının sağlanması, diğer bir deyişle $PA\dot{S}I75$ 'in (veya $DGD \leq 2$, $PA\dot{S}I \leq 5$) korunması durumunda minimum etkili dozda tedaviye devam edilir.

İdame Fazında Kısmi Yanıtın Tanımı

İdame tedavisi sırasında $PA\dot{S}I$ değişiminin %50 ile 75 arasında seyretmesi durumunda (veya $PA\dot{S}I \leq 10$) $DYKİ$ 'ye bakılır. $DYKİ < 5$ ise tedaviye devam edilir, $DYKİ \geq 5$ ise tedavi modifiye edilir.

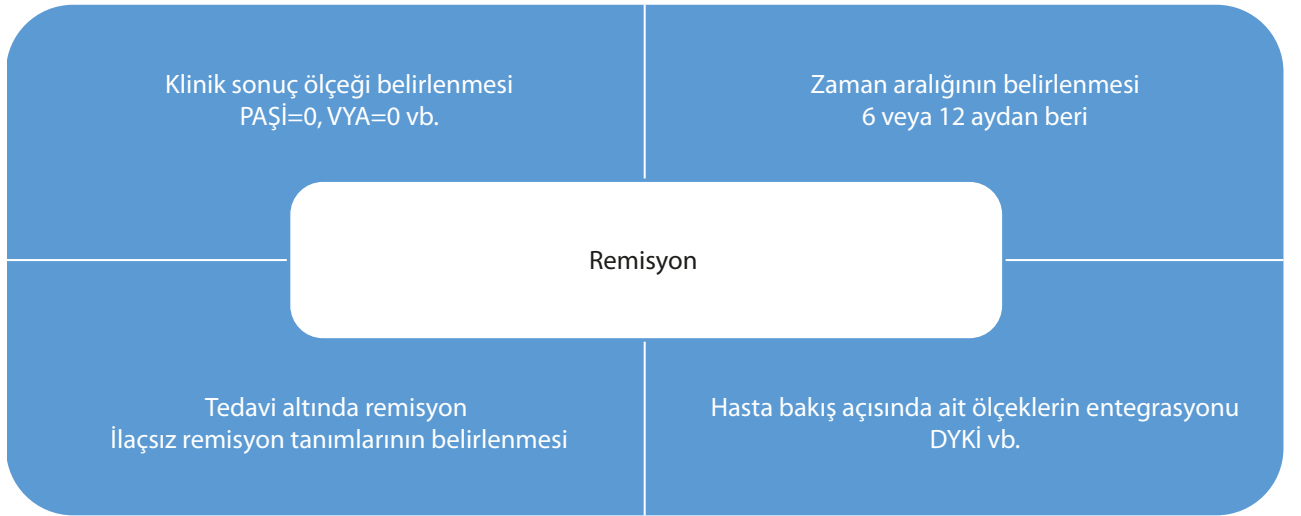
İdame Fazında Başarısızlığın Tanımı

İdame tedavisi sırasında başlangıç (indüksiyon öncesi) $PA\dot{S}I$ 'ye göre iyileşme oranının %50 veya altına inmesi durumunda diğer bir deyişle $PA\dot{S}I50$ 'ye düşülmesi halinde (veya $DGD > 2$, $PA\dot{S}I > 10$) sekonder tedavi başarısızlığı olarak kabul edilir ve tedavi modifiye edilir ⁽¹⁹⁾.

Remisyon Tanımı

Ulusal Psoriasis Kurumunun sistematik literatür derlemesi bulgularına göre, psoriasis remisyonu tanımı şu unsurları içerebilir⁽¹⁵⁾ (Şekil 3):

- (I) Hastalık şiddetinin tamamen ortadan kalkmasını yansıtan klinik bir son nokta, örneğin PAŞİ = 0, VYA = 0 veya DGD = 0 (temiz);
- (II) Hedefe yönelik tedavi stratejisini belirlemede yardımcı olabilecek tedavi altında remisyon tanımı ve hastalık modifikasyon denemelerinin veya maliyet-etkinlik stratejilerinin değerlendirilmesinde potansiyel olarak yardımcı olabilecek bir tedavisiz remisyon kriteri;
- (III) İlgili bir zaman dilimi veya remisyon süresi tanımı (örneğin 6 ay).
- (IV) DYKİ gibi hastanın bildireceği bir sonuç ölçeği eklenmesi



Şekil-3. Psoriasis remisyon tanımını belirlemede kullanılabilecek domainler

Minimal Hastalık Aktivitesi Tanımı

İspanya Dermatoloji Derneği Psoriasis çalışma grubu Minimal hastalık aktivitesini belirlemek için sistematik bir derlemeden elde edilen parametrelere delphi uygulayarak aşağıdaki özellikleri belirlemişlerdir⁽²⁵⁾:

Bir psoriasis hastasında aktif artrit yoksa ve aşağıdakilerden en az üçü doğrulanabiliyorsa

0-10 skalası üzerinden kaşıntı $\leq 1/10$, pullanma $\leq 2/10$, kızarıklık $\leq 2/10$, hastalığın görünürlüğü $\leq 2/10$, VYA ≤ 2 , DYKİ ≤ 2 ve özel bir bölgede tutulum yoksa minimal hastalık aktivitesinde kabul edilebilir.

Rebound Tanımı

Tedavi bitiminden sonraki üç ay içinde başlangıç PAŞİ skorunda %125 artış veya psoriasis morfolojisinde değişim (eritrodermik veya jeneralize püstüler) rebound olarak kabul edilir⁽²³⁾.

YÖNTEM

SAVAŞ YAYLI, MELİH AKYOL

Bu kılavuz Psoriasis ve Kutanöz İnflamasyon Derneği (PSOKİD), dernek yönetim kurulu tarafından belirlenen bir yazarlar grubu tarafından oluşturulmuştur. Farklı zamanlarda düzenlenen online toplantılarda yazarlar grubu kılavuz başlık ve alt başlıklarını oybirliği ile belirlemiş, yazım süreci ile ilişkili görev dağılımını yapmıştır. Hastalığa ilişkin bir grup genel başlık, ilaçlara ilişkin alt başlıklar ve komorbiditelere ilişkin alt başlıklar belirlenmiş yazarlarca tamamlanmıştır.

Genel bilgiler ve komorbiditelere ilişkin "özel durumlarda yönetim" bölümündeki alt başlıklarda, ayrıca aşağıda tanımlanan Delphi yöntemi ile üç tur puanlama yapılmış ve yazarlar grubunun ortak değerlendirmesi ayrıca ilgili bölümlerde verilmiştir.

Bu çalışmada sağlık alanında Delphi yöntemi kullanılarak uzman görüşlerine dayanarak fikir birliği sağlanması hedeflenmiştir⁽²⁶⁾. Öncelikle panelistler tarafından önermeler geliştirilmiş ve onaylanmıştır. Bu önermeler için süreç Delphi yöntemine özgü şekilde turlar halinde gerçekleştirilmiş ve her turda uzmanlardan belirli önermeleri değerlendirmeleri istenmiştir.

İlk turda panelistler tarafından oluşturulmuş olan önermeler puanlanmış ve sonraki turlarda da fikir birliği oluşmamış önermeler yeniden puanlanmıştır. Puanlama her bir önerme için 1-10 arasında yapılmıştır: 1-4 puan: Öneriye panelistin katılmadığı; 5-6 puan: Kararsızlık ya da nötr bir bakış açısı; 7-10 puan: Öneriyi destekleme anlamlarına gelmektedir.

Delphi puanlarının hesaplanmasında IQR (interquartile range) sistemi kullanılmıştır. Fikir birliği ölçütleri olarak medyan IQR ≤ 1.2 ve gerekli önermelerde ≥ 7 puan veren uzmanların oranının $\geq 80\%$ olması kabul edilmiştir. Metin içinde fikir birliği oluşan önermeler tablolar halinde verilmiş ve o önermeye ait medyan değer ve görüş birliği oranı tablo içinde verilmiştir.

Fonlama

Kılavuz çalışması boyunca finansman PSOKİD Derneği tarafından sağlanmıştır. PSOKİD derneği veya dernek yönetim kurulu, yazarlar grubunca bireysel olarak yazılan alt başlıklar ve Delphi oylamalarıyla oluşturulan kısımlar dahil kılavuzun hiçbir başlığının içeriği ile ilgili kurumsal veya bireysel söz hakkı sahibi değildir.

Finansal ilişki ve Çıkar Çatışması Bildirimi

Kılavuz yazarlarının her biri, son bir yıla ait danışmanlık, konuşmacılık, kongre katılım desteği vb. her türlü aktiviteyi kapsayan ilaç endüstrisi ile finansal ilişki ve çıkar çatışması bildirimini aşağıdaki tabloda belirtildiği şekilde yapmıştır.

Tablo. Finansal ilişki ve çıkar çatışması bildirimi

Yazar	Bildirim
Esra Adışen	Abbvie, Janssen, Lilly, Novartis, UCB
Melih Akyol	Yok
Sibel Alper	Yok
Nilgün Atakan	Abbvie, UCB
Murat Borlu	Abbvie, DEVA, Eczacıbaşı, Janssen, Lilly, Novartis, Pfizer, UCB
Emel Bülbül Başkan	Abbvie, Lilly, Janssen, Novartis, UCB
Mehmet Ali Gürer	Eczacıbaşı, Lilly, UCB
Nihal Kundakçı	Abbvie, Lilly, UCB
Nahide Onsun	UCB
İlgen Ertam Sağduyu	Yok
Nilgün Şentürk	Abbvie, Abdi İbrahim, Janssen, Lilly, UCB,
Savaş Yaylı	Abbvie, Bilim, GSK, Janssen, UCB

GÜÇLÜ YÖNLER VE SINIRLILIKLAR

SAVAŞ YAYLI

Bu kılavuz yazarları uzun yıllardır Psoriasis yönetimi üzerinde çalışan akademi üyeleridir. Kılavuzun yapısında, genel içerikler ve tedavi listesini oluşturan ilaçlar ortak toplantılarda belirlenmiş yazarlar tarafından güncel veriler ışığında kaleme alınmıştır. Komorbiditeler ve ilaç yönetimine dair pratik konular ise kılavuz yazarlarının bilgi ve deneyimlerini ortaya koyduğu tekrarlayan online toplantılar ve Delphi turları ile ortaklaşa sonuçlandırılmıştır. Özellikle ortak fikir birliği ile yönetime esas yargılar sunan bu kısımlar kılavuzun en güçlü yönlerini oluşturmaktadır. Kanıta dayalı yeterli verinin bulunmadığı bazı noktalar kaçınılmaz olarak bazı sınırlılıkları beraberinde getirmektedir, ilişkili kısımlar bu kapsamda değerlendirilmelidir.

TOPIKAL TEDAVİ

SAVAŞ YAYLI

Giriş

Güncel psoriasis yönetiminde sistemik tedaviler gün geçtikçe baskın olarak kullanılmaktadır. Buna rağmen hastalarının %60-70'inin hafiften orta şiddete, sınırlı / lokalize hastalığa sahip olduğu ve en yüksek etkinliğe sahip sistemik tedavilerin seyrinde bile dirençli olabilen sınırlı lezyonların bulunabildiği değerlendirildiğinde topikal tedavi, monoterapi veya kombinasyon olarak halen psoriasis tedavisinin vazgeçilmez bir bileşenidir. Öte yandan en etkili tedavilerin seyrinde dahi önerilen nemlendiriciler bu bağlamda değerlendirilmelidir. Orta şiddette ve şiddetli hastalığı olan yaygın tutulumu olan hastalarda yalnızca topikal tedavi kullanımı önerilmez. Eller, ayaklar, saçlı deri, yüz, genital bölgeler ve tırnaklar başta olmak üzere, lokalize / sınırlı, ancak topikal tedaviye dirençli hastalık varlığında sistemik tedaviler kullanılmalıdır^(27,28).

Psoriasis sistemik tedavilerinde son yıllardaki büyük gelişmeler ne yazık ki topikal tedaviler için geçerli değildir. 2021 Türkiye Psoriasis Tedavi Kılavuzu ardından günümüze FDA onayı alan yalnızca iki topikal tedavi seçeneği olmuştur. Kortikosteroid dışı yeni seçenekler olan tapinarof ve roflumilast, henüz ülkemizde kullanımda değildir, ancak tedavi algoritmasında ön sıralarda yer almaları konusu tartışılmaya başlanmıştır^(29,30).

Genel Prensipler

Topikal tedavi seçimi, hasta beklenti ve özellikleri yanında, lezyonların yerleşim yeri, infiltrasyonu, eritemin derecesi ve skuam miktarı gibi lezyon karakteristiklerine göre yapılmalıdır. Topikal tedavi etkinliğinde rolü olan krem, pomad, losyon, jel, sprej, köpük vb. farmakolojik ilaç formülasyonları, lezyonların lokalizasyonlarına ve hasta tercihlerine dikkat edilerek seçilmelidir⁽³¹⁾.

Kalsipotriol-betametazon dipropionat gibi fiks kombinasyon preparatları tedaviyi kolaylaştırmaktadır. Bunun yanında uygun topikal tedaviler günün farklı zamanlarında, birbirleri ile kombine edilerek kullanılabilir. Oklüzyon, akril bölge gibi uygun lokalizasyonlardaki kalın plaklarda veya tırnaklarda özellikle kortikosteroidlerin etkinliğini arttırıcı bir uygulama olarak kullanılabilir^(32,33).

Topikal tedavilerin daha güçlü olanları, başlangıç dönemlerinde ve kısa süreli olarak hastalığın kontrol altına alınmasını sağlamak amacıyla kullanılmalı, bu ilaçlar daha sonra gerektiğinde aralıklı kullanım için seçilmelidir. Hastalığın kontrol altında tutulması amacıyla uzun dönem topikal tedavi gereksinimi olan hastalarda idame, en az yan etki potansiyeline sahip ilaçlarla yapılmalıdır. Topikal tedavi altındaki psoriasis hastaları, etkinlik, güvenilirlik ve komorbiditeler açısından belirli aralıklarla dermatolog tarafından değerlendirilmelidir. Tedaviye yüksek uyum, başarının önemli şartı olup başta ilaç, formülasyon seçimi ve günlük uygulama sayısı olmak üzere, uyumu etkileyen tüm faktörler dikkatle değerlendirilmelidir⁽³¹⁾.

Hangi hastada topikal tedavi?

Topikal tedavi, monoterapi olarak hafif şiddette psoriasis hastalarında kullanılır ($VYA \leq 10$ / $PA\dot{S}I \leq 10$ / $DGD \leq 2$ ve $DYK\dot{I} \leq 10$)^(28,34). Orta şiddette veya şiddetli psoriasis hastalarında sistemik tedaviler veya fototerapiye dirençli sınırlı lezyonlarda mevcut tedaviye ek olarak topikal tedavi ile kombinasyon yapılabilir⁽²⁸⁾.

Erişkinlerde topikal tedavi seçimi

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

Psoriatik plaklarda hızlı kontrolün sağlanması amacıyla plak kalınlığına göre 2-4 hafta kısa dönem güçlü bir topikal kortikosteroid veya kalsipotriol-betametazon dipropionat kombinasyonunun kullanımı seçilmelidir. Kalın olmayan psoriatik plakların başlangıç tedavisinde yerleştiği yere göre diğer tedavi seçenekleri de değerlendirilebilir. Başlangıç tedavisi, gerektiğinde aralıklarla tekrarlanabilir. Çok güçlü ve güçlü kortikosteroid sınıfları ile kalsipotriol-betametazon dipropionat kombinasyonu atrofi başta olmak üzere yan etkiler nedeni ile uzun süreli düzenli kullanım için önerilmez. Topikal kortikosteroidlerin günde tek defa uygulaması etkili olup yan etki riskini de azaltmaktadır. Çok güçlü kortikosteroid sınıfının en bilinen örneklerinden klobetazol haftalık 50 gr üzerinde kullanılmamalıdır^(27,35).

Topikal tedavide idame için ön plandaki seçenek vitamin D analoglarıdır. Kalsipotriol yaygın kullanımda hiperkalsemiye yol açabildiğinden haftada 100 gr üzerinde kullanılmamalıdır. İdame tedavisinde vitamin D analoglarının etkisiz veya intoleran olduğu olgularda, tazaroten kortikosteroidlerden daha önce değerlendirilmelidir. Kalsinörin inhibitörleri standart olarak günde iki kez, tazaroten günde bir kez kullanılan tedavilerdir^(27,32,33).

Kalın ve infiltrate, skuamı bol plaklarda topikal tedavi, salisilik asit ile kısa bir başlangıç tedavisi veya kortikosteroid ile salisilik asit kombinasyonu şeklinde düzenlenebilir. Nemlendiricilerin düzenli kullanımı günlük deri bakımının bir bileşeni olup, kaşıntı dahil semptomlara ve deri bariyerinin desteklenmesine katkı sağlar^(27,35,36).

Lokalizasyona göre seçim

Saçlı deri, intertrijinoz bölgeler veya genital bölge tutulumu, topikal tedavide özel yaklaşımlar gerektirir (Tablo 2). Gövde ve ekstremitelerdeki psoriatik plaklarda başlangıç tedavisi olarak güçlü topikal kortikosteroidler veya kalsipotriol-betametazon dipropionat kombinasyonu seçilmelidir^(27,35,37). Saçlı deride kalın skuamli plaklar varlığında, tedavinin başlangıcı, salisilik asit ve çeşitli yağ preparatları ile yapılmalıdır. Saçlı deride hızlı kontrolün sağlanması amacıyla başlangıçta kısa dönem kullanılan güçlü kortikosteroidler tedavinin en etkin bileşenidir. Saçlı deri lezyonlarında idame tedavisinde öncelikle vitamin D analogları kullanılmalıdır.⁽⁷⁾

Yüz ve fleksural alan lezyonlarında, hastalık kontrolü için öncelikle düşük ve orta güçte kortikosteroidler kısa süreli kullanım için değerlendirilebilir. Psoriasisde ruhsatlı bir tedavi olmamakla birlikte kalsinörin inhibitörleri, takrolimus ve pimekrolimusun günde iki kez uygulanması, yüz, genital bölge ve fleksural alanlarda hafif-orta güçte kortikosteroidlere yanıtız veya yan etki potansiyeli yüksek olgularda topikal tedavinin önemli bir seçeneğidir. Yüz ve fleksural alanlarda vitamin D analogları ve tazaroten iritasyon yapıcı etkileri ile ön planda düşünülmemelidir^(27,33).

Palmoplantar bölgelerde plak psoriasis lezyonlarında, önce salisilik asit ve ardından pomad formunda güçlü kortikosteroidler veya bunların salisilik asit ile kombinasyonları ilk seçenek olarak kullanılmalıdır^(33,35). Kortikosteroidlerle oklüzyon seçeneği, bu bölgelerdeki kalın ve tedavi yanıtı düşük plaklarda akılda tutulmalıdır⁽³²⁾. Tırnak psoriasisinde topikal tedaviye direnç yüksek olup yö-

netimde ilk sırada güçlü kortikosteroidler ve kalsipotriol-betametazon dipropionat değerlendirilmeli, D vitamini analogları veya tazaroten de alternatif olarak akılda tutulmalıdır, ancak başarı değişken olmakla birlikte sıklıkla tatminkar değildir^(35,38).

Kombinasyonlar

Kortikosteroidler ve kalsipotriol, fiks kombinasyon kalsipotriol-betametazon dipropionat dışında da günlük tedavide kombine edilerek kullanılabilirler. Bu kombinasyon, özellikle idame döneminde hafta içi kalsipotriol ve hafta sonu kortikosteroid tedavileri şeklinde de olabilir⁽²⁷⁾.

Salisilik asit ile kombinasyonu, kortikosteroidlerin penetrasyon ve etkinliğini artırdığından kalın ve skuamı bol plakların başlangıç tedavisinde tercih edilebilecek bir kombinasyondur⁽³⁶⁾. Kortikosteroid ve tazaroten kombinasyonu, tazarotenin iritasyon, kortikosteroidlerin ise atrofi yan etkilerinin azaltılması yanında daha yüksek bir klinik etkinlik ortaya koyabilir⁽³⁹⁾.

Çocuklarda topikal tedavi

Çocuklarda plak psoriasisin yönetiminde önde gelen topikal tedavi seçenekleri kortikosteroidler ve kalsipotrioldür. Çocuklar ve bebeklerde topikal kortikosteroidler, artmış sistemik emilim sonucu büyüme gelişme geriliği dahil önemli yan etkileri göz önünde bulundurularak dikkatle kullanılmalıdır^(27,40).

Kalsipotriolün 2-12 yaş arasındaki çocuklarda daha düşük haftalık dozlar ile kullanımı güvenli bulunmaktadır⁽⁴¹⁾. Kalsinörin inhibitörleri 2 yaş altında kontrendike olup, daha büyük çocuklarda yüz ve kıvrım yerlerindeki lezyonlarda alternatif bir tedavi olarak değerlendirilmelidir. Sistemik emilim ve toksisite riski nedeniyle salisilik asitin pediatrik yaş grubunda kullanımı sıklıkla önerilmez. Çocuklarda tazaroten kullanımı ile ilgili yeterli veri yoktur. Yeni tedavilerden roflumilast, 6 yaş ve üzerinde kullanım ruhsatına sahiptir^(40,42).

Gebelik ve laktasyonda topikal tedavi

Gebelikte plak psoriasis yönetiminde önde gelen topikal tedavi seçeneği kortikosteroidlerdir. Gebe hastalarda, topikal kortikosteroidlerin çok güçlü ve güçlü grupta olanlarında daha düşük haftalık dozlar seçilmelidir. Daha düşük toplam haftalık dozları ile kalsipotriol alternatif olarak değerlendirilebilir. Kalsinörin inhibitörleri, kısa süreli olarak ve sınırlı miktarlarda bir alternatif olarak değerlendirilebilir. Gebelikte tazaroten kullanımı mutlak kontrendike olup önerilmez. Gebe hastalarda salisilik asit kullanımı, ilacın konsantrasyonu ve haftalık miktarı düşük tutularak değerlendirilebilir. Laktasyonda salisilik asit kullanımı dışında diğer topikal tedaviler için herhangi bir risk öngörülmektedir. Laktasyonda salisilik asit kullanılacaksa, memelere sürülmemesi, yüzdesi, miktarı ve süresinin daha sınırlı seçilmesi gereklidir^(35,43).

Son dönemde onay almış tedavi seçenekleri

Henüz ülkemizde ruhsatlı olarak kullanımda olmayan tapinarof ve roflumilastın tedavi algoritmalarında yer bulması için daha fazla veriye ihtiyaç bulunmaktadır.

Tapinarof

Bir aril hidrokarbon reseptör agonisti olan tapinarof, %3-20 arası vücut yüzey alanını etkileyen kronik plak psoriasis olan hastalarda günde bir kez uygulanarak 12 haftanın ardından plasebodan yüksek etkinlik göstermiştir⁽⁴⁴⁾. Tapinarof %1 krem, 2022'de FDA onayı almıştır.

Roflumilast

Bir fosfoesteraz 4 inhibitörü olan roflumilast, günde bir kez uygulandığı psoriatik lezyonlarda, altı haftanın ardından "temiz veya tama yakın temiz" hedefini plaseboya göre daha yüksek oranlarda sağlamıştır⁽⁴⁵⁾. Roflumilast %0.3 krem, 6 yaş ve üzeri hastalarda FDA onayına sahiptir.

Tablo 1. Psoriasisde topikal tedavi seçenekleri

Birinci seçenek ilaçlar	Kortikosteroidler D vitamini analogları* Kalsipotriol-Betametazon dipropionat Tazaroten Kalsinörin inhibitörleri
İkinci seçenek ilaçlar	Salisilik asit Antralin
Destek Tedavi	Nemlendiriciler

* Ülkemizde yalnızca kalsipotriol mevcuttur.

Tablo 2. Lezyonların lokalizasyonuna göre öncelikli tedaviler

Gövde ve ekstremiteler	Güçlü etkili kortikosteroidler Kalsipotriol-Betametazon dipropionat D vitamini analogları Tazaroten
Saçlı deri	Güçlü etkili kortikosteroidler D vitamini analogları
Yüz ve kıvrım bölgeleri	Zayıf-orta etkili kortikosteroidler Kalsinörin inhibitörleri

Tablo 3. Topikal kortikosteroidler: Özet*

Endikasyon	Hafif şiddette plak tip psoriasisde monoterapi Orta şiddette 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, telenjektazi, stria, purpura, rozasea, kontakt dermatit Sistemik: Orta ve güçlü sınıfla hipotalamik-pitüiter-adrenal aks baskılanması, aralıklı ve lokalize kullanım ile azaltılabilir Cushing sendromu: nadiren Femur başı avasküler nekrozu: nadiren Glokom, katarakt, intraoküler basınç artışı: Göz çevresinde kullanım Uzun süreli kullanımda enfeksiyon riskinde artış
Gebelik/laktasyon	Zayıf-orta etkilileri güvenli olarak değerlendirilmekte
Çocuklarda kullanım	Emilime bağlı büyüme gelişme geriliği dahil sistemik etkiler açısından dikkatli olunmalı
Başlangıçta testler	Yok
Uzun süre kullanımda izlem	Çocuklarda büyümenin değerlendirilmesi Atrofi açısından değerlendirme

*Elmets ve arkadaşlarının⁽²⁷⁾ çalışmasından uyarlanmıştır.

Tablo 4. D vitamini analogları: Özet*

Endikasyon	Hafif şiddette plak tip psoriasisde monoterapi Orta şiddette ve şiddetli psoriasisde kombine terapi
Doz	Günde 1-2 kez
En etkin kullanım	Topikal kortikosteroidler ile kombinasyon
Kontraendikasyon/yan etkiler	Lezyonel veya perilezyonel geçici irritasyon Renal yetmezlik ve kalsiyum metabolizma bozukluklarında kontrendike >%30 deri alanı veya > 100 gr/hafta üzerinde kullanımda risk artışı Fotosensitivite; ancak UVB ile kombinasyonu kontrendike değil
Gebelik/laktasyon	Düşük haftalık dozları ile güvenli kabul edilmekte
Çocuklarda kullanım	Güvenli olduğu düşünülmekte

*Elmets ve arkadaşları⁽²⁷⁾ ile Ramic ve arkadaşlarının⁽³⁵⁾ çalışmalarından uyarlanmıştır.

Tablo 5. Tazaroten: Özet*

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

*Elmets ve arkadaşlarının⁽²⁷⁾ çalışmasından uyarlanmıştır.

Tablo 6. 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	Kısa süreli ve sınırlı miktarlarda alternatif seçenek
Çocuklarda kullanım	Sınırlı sayıda olgu ve olgu serileri var

*Elmets ve arkadaşları⁽²⁷⁾ ile Ramic ve arkadaşlarının⁽³⁵⁾ çalışmalarından uyarlanmıştır.

FOTOTERAPİ

MELİH AKYOL

Tanım, ilke ve mekanizmalar

Ultraviyole (UV) ışınları elektromanyetik spektrumun bir parçası olup, UVA (320-400 nm), UVB (280-320 nm) ve UVC (100-280 nm) olarak sınıflandırılır. UVA, kendi içinde UVA1 (340-400 nm) ve UVA2 (320-340 nm) olarak ayrılır. UVB, fototerapide geniş bant (280-320 nm) ve dar bant (311 nm) olarak iki gruba ayrılır. UVB kısa dalga boyuyla epidermiste absorbe olurken, UVA uzun dalga boyuyla dermisin derin tabakalarına ulaşır⁽⁴⁶⁾.

Etkinlik ve tedavi seçimi

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

Tablo 1’de fototerapi konusundaki genel bilgiler yer almaktadır^(47, 57).

Tablo 1. Psoriasisde fototerapi genel bilgiler	
Başlık	Özet Bilgi
Fototerapi Endikasyonu	Topikal tedaviye yanıtızsızlık, yan etki gelişimi veya lezyon yaygınlığı nedeniyle tercih edilir.
Hasta Uyumu	Fototerapi merkezi ulaşımı gibi tedaviye uyum faktörleri göz önünde bulundurulmalıdır.
UVB Tipleri	Geniş bant UVB (280-320 nm) ve dar bant UVB (311 nm) olarak ayrılır.
Dar Bant UVB Özellikleri	Terapötik etkisi yüksek, maliyet etkin; psoriasis tedavisinde en yaygın fototerapi şekli.
Geniş Bant UVB ile Karşılaştırma	Dar bant UVB, geniş bant UVB’ye göre daha etkili ve güvenlidir.
Dar Bant UVB ve PUVA Karşılaştırması	Dar bant UVB, PUVA’ya göre daha güvenli; PUVA, püstüler psoriasis gibi durumlarda tercih edilir.
PUVA Kullanımı	Yüksek PAŞİ, dar bant UVB’ye yanıtızsızlık veya dirençli olgularda PUVA endikedir (<i>indüksiyon için</i>); banyo/topikal PUVA, sistemik toksisiteyi azaltır.
İdame Tedavi	İdame fototerapi için yeterli veri yoktur; hasta bazında karar verilmelidir.
Dar Bant UVB İlk Seçenek	%10’dan fazla vücut yüzey alanı tutulumu varsa ilk tercih dar bant UVB olmalıdır.
PUVA İkinci Seçenek	Dar bant UVB’ye yanıtızsız olgularda PUVA ikinci seçenek olarak değerlendirilir.
Topikal PUVA	Topikal ya da banyo PUVA uygulamaları, sistemik toksisitenin önlenmesi açısından uygun. Oral PUVA kadar etkili olabilir; toplam doz 2-6 kat daha azdır.
PUVA’nın Dezavantajı	DNA hasarı ve karsinojenik potansiyel nedeniyle dikkatle kullanılmalıdır.
Kardiyovasküler Değerlendirme	Fototerapi planlanan olgularda kardiyovasküler riskler mutlaka değerlendirilmelidir.

Uygulama, dozaj ve tedavi Şeması

Psoriasisde fototerapi uygulamalarına yönelik bilgiler tablo 2’de yer almaktadır^(53, 58, 61). Tedaviye başlamadan önce mutlaka onam formu alınmalıdır¹⁷.

Tablo 2. Psoriasisde fototerapi uygulamaları

Başlık	Özet Bilgi
Fototerapi Öncesi Değerlendirme	Yaş, bireysel UV duyarlılığı, fototerapi kabininde durabilirlik, önceki seanslar ve yanıtlar, kümülatif doz gözden geçirilir. Erkek hastalar genital korunma konusunda uyarılır. Tüm deri muayenesi yapılır.
Minimal Eritem Dozu (MED)	En düşük pembe eriteme yol açan UVB dozu; mJ/cm ² olarak ölçülür. NSAİİ, kalsiyum kanal blokerleri, fenotiazinler MED'i etkileyebilir.
Fotosensitivite Testi	Alt sırt/kalçada 6-8 alana UVB ışını uygulanır (10 mJ/cm ² ya da $\sqrt{2}$ oranında artışlarla); değerlendirme 20±4 saat sonra yapılır.
Başlangıç Tedavi Dozu	MED'in %35-70'i veya deri tipine göre belirlenir (genelde 150-400 mJ/cm ² arası).
Tedavi Sıklığı	Psoriasisde haftada 2-3 kez UVB uygulanmalıdır.
Doz Artışı	Her başarılı seansta %10-20 doz artırımı yapılır.
Eritem Yönetimi	24 saatte solan eritemde doz artırılır. 24-48 saat devam eden eritemde UV maruziyeti kısıtlanır, %10 doz artışı yapılır. 48 saati aşan eritemde tedavi ertelenir ve düşük doza dönülür.
Suberitemojenik Tedavi	Suberitemojenik doz tedavisi etkilidir, ama daha uzun sürelidir (ortalama 25 seans).
İdame Tedavi Stratejisi	Son dozla 4 hafta haftada 2 kez, sonraki 4 hafta haftada 1 kez uygulanabilir. Uzun süreli idamede son doz %25 azaltılır, 1-2 haftada bir seans yapılabilir.
Maksimum UVB Dozları	Deri tipi I-II: 2000 mJ/cm ² ; III-IV: 3000 mJ/cm ² ; V-VI: 5000 mJ/cm ² . Yüzde maksimum 1 J/cm ² .
Ara Verilirse Doz Ayarlamaları	4-7 gün ara: aynı dozla devam. 1-2 hafta ara: %25 doz azaltılır. 2-3 hafta ara: %50 azaltılır ya da baştan başlanır. 3-4 hafta ara: Baştan başlanır. 4 hafta üzeri: Tedavi yeniden başlatılır.
Eritem Olursa	Doz %50 azaltılır, sonraki artışlar %10 ile sınırlandırılır.
Tedavi Değerlendirme Zamanı	4-6 haftada bir tedavi etkinliği gözden geçirilir.
Uzun Dönem İzlem	350'den fazla dbUVB tedavisi alan hastalarda yılda bir kez deri kanseri taraması yapılmalıdır.

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

Fotosensitivitenin değerlendirilmesi amacıyla, sırtın alt kısmı veya kalça bölgesinde yaklaşık 1 cm çapında küçük dairesel alanlara, genellikle 6 ila 8 bölge olacak şekilde, başlangıçta 10 mJ/cm² ve her aşamada $\sqrt{2}$ (yaklaşık 1.41) kat artışla UVB ışını uygulanır. UVB'ye bağlı pik eritemin genellikle 12 ila 15 saat sonra ortaya çıkması nedeniyle, değerlendirme ışınlama sonrası 20±4 saat içinde yapılmalıdır. Yanık riskini azaltmak amacıyla, tedavi başlangıcında UVB dozajı minimal eritem dozunun (MED) %35 ila %70'i arasında belirlenmelidir.

Deri tipine göre önerilen başlangıç dozları Tablo 3'te verilmektedir⁽⁵⁴⁾.

Tablo 3. Deri tipine göre genel fototerapi dozları

Fitzpatrick Deri Tipi	Deri Rengi ve Özellikleri	Başlangıç Dozu (mJ/cm ²)
Tip I	Çok açık ten; beyaz cilt, kıvılcık veya sarı saç, mavi gözler, çiller; daima yanar, bronzlaşmaz.	100–200
Tip II	Açık ten; beyaz cilt, kıvılcık/sarı saç, mavi/yeşil/ela gözler; genellikle yanar, zor bronzlaşır.	200–300
Tip III	Buğday ten; açık renk saç veya gözler; bazen hafif yanık olur, kademeli olarak bronzlaşır.	300–400
Tip IV	Kahverengi; tipik Akdeniz teni; nadiren yanar, kolay bronzlaşır.	400–500
Tip V	Koyu kahverengi; Orta Doğu teni; çok nadiren yanar, çok kolay bronzlaşır.	500–600

PUVA tedavisiyle ilişkili uygulamalar Tablo 4'te özetlenmektedir. Uzun dönem yan etkileri dikkate alındığında PUVA ile idame tedavisi önerilmemektedir.

Tablo 4. PUVA tedavisine ilişkin temel özellikler

Başlık	Detaylar
PUVA Uygulama Yöntemleri	Oral PUVA: 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: 8-MOP 0.5–1 mg/L, el ve ayak lezyonlarında, su içinde, uygulamadan 30 dk önce. Krem PUVA: 8-MOP %0.0006–0.005 losyon/merhem içinde, el ve ayak lezyonlarında, uygulamadan 30 dk önce.
Oral PUVA Klinik Özellikleri (Psoriasis)	Haftalık Tedavi Sayısı: 2-3 UVA Doz Artışı: Sabit Ortalama İyileşme Oranı: %88 Ortalama Tedavi Sayısı: 25 Ortalama İyileşme Süresi: 12.7 hafta Ortalama Kümülatif UVA Dozu: 245 J/cm ²
Deri Tipine Göre PUVA Tedavi Rejimi	Tip I: Başlangıç 0.5 J/cm ² → Artış 0.5 J/cm ² → Maksimum 8 J/cm ² Tip II: Başlangıç 1.0 J/cm ² → Artış 0.5 J/cm ² → Maksimum 8 J/cm ² Tip III: Başlangıç 1.5 J/cm ² → Artış 1.0 J/cm ² → Maksimum 12 J/cm ² Tip IV: Başlangıç 2.0 J/cm ² → Artış 1.0 J/cm ² → Maksimum 12 J/cm ² Tip V: Başlangıç 2.5 J/cm ² → Artış 1.5 J/cm ² → Maksimum 20 J/cm ²
Topikal PUVA için Görece Uygun Hasta Grupları	Gastrointestinal sistem patolojisi olanlar Kataraktı olan hastalar Göz korumasına uyum sağlayamayanlar Warfarin gibi psoralen etkileşimli ilaç kullananlar El ve ayak psoriasis gibi lokalize olgular (immersiyon/krem PUVA) Çocuk ve erişkinlerde geniş lezyonlu olgular (banyo PUVA)

Kombinasyon Tedavileri

Konvansiyonel sistemik tedavilerle fototerapi kombinasyonuyla seçilmiş olgularda daha yüksek hasta memnuniyeti sağlanabilir^(54, 59, 62, 66) (Tablo 5).

Tablo 5. Fototerapi kombinasyonları

İlaç veya Yöntem	UVB ile Kombinasyon Özelliği	PUVA ile Kombinasyon Özelliği
Emoliyanlar	İnce tabaka halinde UVB'den iki saat öncesi uygulanır; eritemi azaltır.	Önerilir.
Topikal Steroidler	Yanıtı hızlandırılabilir, relaps oranı artar.	Önerilir.
Kalsipotriol	UVB'den iki saat önce/sonra uygulanır; katkısı tartışmalı.	Önerilir; ancak hasta uyumu zayıf.
Antralin / Katran	Etkili; uyum zayıf. Fototerapi öncesi uygulanmamalıdır.	Önerilir.
Tazaroten	Kümülatif UVB dozunu azaltır, etkili.	-
8-Metoksipsoralen (8-MOP)	Yeterli kanıt yok.	Zaten PUVA ajanı; ayrı kombinasyon gereksiz.
PUVA	Dar bant UVB ile kombinasyonda daha az doz ve seans; güvenlik verisi yetersiz.	-
Asitretin	Deri kanseri riski olanlarda hasta odaklı; UVB dozu %30 azaltılır.	Güçlü önerilir.
Metotreksat	Fototerapiden 4 hafta önce başlanır; sinerjistik etki, UVB dozu azalır. Seçilmiş olgularda denenebilir.	Önerilmez.
Siklosporin	Skuamöz hücreli karsinom riski artar. Önerilmez	Önerilmez.
Biyolojik Ajanlar	Etanersept ile etkili; diğer ajanlar için sınırlı kanıt. Dirençli olgularda sınırlı süre kullanılabilir.	Önerilmez.
Küçük moleküller (apremilast, tofacitinib, deucravacitinib)	Etkinlik artışı sağlanabilir ama veriler yeterli olmadığı için önerilmez.	Önerilmez.

Biyolojik ilaca 16. haftada PAŞİ90 yanıtı yoksa öncelikle metotreksat, asitretin, fototerapi kombinasyonları düşünülmelidir.

Medyan: 6; Görüş birliği: Yok

Yan Etkiler, Toksisite ve Kontrendikasyonlar

Fototerapiye ilişkin yan etkiler ve kontrendikasyonlar Tablo 6'da özetlenmektedir^(53, 67, 70).

Tablo 6. Fototerapinin yan etki, toksisite ve kontrendikasyonları	
Başlık	Detaylar
dbUVB Akut Yan Etkileri ve Toksisiteler	Eritem, persistan eritem, kaşıntı, yanma-batma hissi, herpes simpleks reaktivasyonu, kserosis, nadiren bül oluşumu
dbUVB Kronik Yan Etkileri ve Toksisiteler	Dermatoheliozis, hipopigmente maküller (guttat hypomelanoz-benzeri), idiopatik hipopigmentasyon, erkeklerde genital tümörler (korunmaksızın 300'den fazla tedavide), gebelerde melasma ve folik asit eksikliği, olası karsinojenite
UVB Fototerapisinin Mutlak Kontrendikasyonları	Kseroderma pigmentozum, lupus eritematozus, diğer fotosensitif hastalıklar
UVB Fototerapisinin Görece Kontrendikasyonları	Deri tipi I ve II, fotosensitif ilaç kullanımı, önceki iyonize ışın (grenz ray, X-ray) tedavisi, arsenik alımı hikayesi, kişisel ya da ailesel melanoma hikayesi
PUVA Akut Yan Etkileri ve Toksisiteler	Eritem, ödem, yanık, kaşıntı, bül oluşumu, ağrı, makülopapüler raş, fotodermatozların provokasyonu, fototoksik reaksiyon, fotoonkolojiz, bulantı-kusma ve baş dönmesi (5-MOP veya topikal PUVA tercih edilebilir), follikülit, subungual hemorajiler, tırnak pigmentasyonu
PUVA Kronik Yan Etkileri ve Toksisiteler	Katarakt (psoralen sonrası 12 saate kadar UV absorban gözlük kullanımı şart), aktinik keratoz, lentigo, fotoyaşlanma, dermatoheliozis, deri karsinomu (100 seanstan sonra bazal hücreli karsinom, 200 seanstan sonra melanom riski), erkeklerde genital bölge karsinomu
PUVA Mutlak Kontrendikasyonları	Yaşın 10'un altında olması, kseroderma pigmentozum, Gorlin sendromu, herediter displastik nevus sendromu, sistemik lupus eritematozus, dermatomyozit, trikotiodistrofi, Bloom sendromu, Cockayne sendromu, melanom hikayesi, gebelik, laktasyon
PUVA Görece Kontrendikasyonları	Yaşın 12'nin altında olması, önceki veya mevcut nonmelanoma deri karsinomu, arsenik veya iyonize radyasyon maruziyeti, premalign lezyonların varlığı, eşlik eden immünsupresif tedavi, porfiria, katarakt, büllöz pemfigoid, önceki veya eşlik eden metotreksat tedavisi, önemli hepatik disfonksiyon, siklosporin kullanımı, displastik nevus varlığı, deri tipi I, klostridyozi

Dar bant UVB tedavisinin aşılama üzerine etkisi bulunmamaktadır. Daha önce PUVA alan veya 300'ü aşan geniş bant UVB seansı uygulanan hastalarda nonmelanoma deri kanseri riski orta düzeyde artış göstermektedir. PUVA uygulanmamış olgularda dar bant UVB tedavisi hayat boyu 350 seansı aşmamalıdır. PUVA tedavisinde 350'den fazla seans bazal hücreli karsinom riskini belirgin artırmakta, skuamöz hücreli karsinom riski ise tedavi sonrası da devam etmektedir. Banyo PUVA'da 100 seans altında karsinom riskinde artış saptanmamıştır. PUVA tedavisinde toplam 200 seansı aşmamak önerilmektedir^(67, 70).

Özel hasta gruplarında fototerapi

Özel hasta gruplarında fototerapi özellikleri tablo 7'de verilmektedir^(54, 62, 71, 73).

Tablo 7. Özel hasta gruplarında fototerapi	
Klinik Durum	Fototerapi Uygulaması
Gebelik ve Emzirme Dönemi	Dar bant UVB güvenli ve etkilidir. Fototerapi folik asit eksikliğine neden olabileceği için özellikle bebeliğin ilk üç ayında folik asit kullanımına dikkat edilmelidir. Emzirme döneminde dar ve geniş bant fototerapi eşit güvenilirliktedir. PUVA gebelik ve emzirme döneminde kesin kontrendikedir.
Çocukluk Dönemi	12 yaş altı çocuklarda UV maruziyeti melanom riskini artırır. Dar bant UVB, 12 yaş üstü ve seçilmiş olgularda, cihaza uyum durumu da dikkate alınarak 8 yaşa kadar uygulanabilir. PUVA, 10 yaş altı için mutlak, 12 yaş altı için görece kontrendikedir. Çocuklarda toplam UV dozu düşük tutulmalı, uzun dönem karsinojenite takibi yapılmalıdır. Çocuklar detaylı bilgilendirilmeli, ünitesi tanıtılmalıdır. 12 yaş üstü ve geniş lezyonlu, dar band UVB'ye yanıtız olgularda PUVA kullanılabilir. İlk tercih dar bant UVB'dir.
Geriatrik Popülasyon	Özel bir protokol olmamakla birlikte dar bant ve geniş bant UVB güvenle kullanılabilir. Çoklu ilaç kullanımı nedeniyle yaşlı hastalarda PUVA yerine UVB tercih edilmelidir.
HIV Pozitif Hastalar	UVB ve PUVA tedavilerinin HIV enfekte bireylerde güvenli olduğu kabul edilmektedir.

Evde UVB fototerapisi

Seçilmiş olgularda Evde dar bant UVB fototerapisi, plak veya guttat psoriasis tedavisinde ofis bazlı fototerapiye eşdeğer etkinlik göstermiş ve hastalar üzerinde daha düşük maliyet ve yük oluşturmuştur. Tüm deri tiplerinde benzer başarı sağlanmış, tedaviye uyum evde tedavide daha yüksek bulunmuştur⁽⁷⁴⁾.

Hedefe yönelik fototerapi

Tablo 8 hedefe yönelik fototerapi özelliklerini vermektedir^(75, 78).

Tablo 8. Hedefe yönelik fototerapi	
Başlık	Detaylar
Endikasyonlar	Lezyonsuz alanlar korunarak, dirençli, %10'dan az vücut yüzey alanı tutulumu olan, skalp ve palmoplantar bölgeyi içeren olgular.
Tedavi Protokolü	Haftada 3 gün uygulanır; başlangıç dozu deri tipine veya minimal eritem dozuna (MED) göre belirlenir.
Kullanılan Cihazlar	308 nm excimer lazer, 308 nm excimer nonlazer cihazlar, 311–313 nm hedeflenmiş dar bant UVB cihazları.
Tedavi Etkinliği	7–13 uygulamada %80'in üzerinde iyileşme sağlanabilir; palmoplantar lezyonlarda etkinlik %60'ın altındadır.
Tedavi Standardizasyonu	Farklı cihaz türleri nedeniyle doz standardizasyonu zordur.
Kombinasyon Tedavileri	Topikal tedavilerle kombinasyon etkinliği artırılabilir.
Çocuklarda Kullanım	Güvenlidir.
Uzun Süreli Kullanım	Sistemik tedavilere eklenerek etkinlik artırılabilir.
Yan Etkiler	Eritem, bül oluşumu, hiperpigmentasyon.
Delil Düzeyi	Hedefe yönelik fototerapiye ilişkin yüksek delil düzeyine sahip çalışma sayısı sınırlıdır.

KONVANSİYONEL TEDAVİLER

ASİTRETİN

NİHAL KUNDAKÇI

1. GENEL BİLGİLER

a. Etki mekanizması

Asitretin psoriasisde ve keratinizasyon bozukluğu hastalıklarında keratinosit proliferasyonunu baskılayarak ve diferansiyasyonunu sağlayarak etki eder. Bunun dışında vasküler endotelyal büyüme faktörü yapımını , polimorfonükleerlerin kemotaktik yanıtı ve aktivasyonunu baskılayarak interlökin-6 tarafından yönlendirilen Th 17 hücrelerinin indüksiyonunu baskılayarak da etki göstermektedir ^(79, 83).

b. Endikasyon

Asitretin, topikal tedaviye ve fototerapiye cevap vermeyen veya uygun olmayan şiddetli plak tip psoriasis, jeneralize püstüler psoriasis ve palmoplanter püstüler psoriasisde monoterapi olarak veya topikal tedavilerle, UVB, PUVA , siklosporin ve biyolojik tedavilerle kombine kullanılmaktadır. Asitretin diğer konvansiyonel tedaviler arasında, belirgin bir son organ hasarına yol açmaması ve immunsupresif olmaması nedeniyle malignitesi olan ya da immunsuprese hastalarda tedavi seçimi olarak öne çıkmakta ise de teratojenitesi ve laktasyonda kullanımından kaçınılması görüşü olduğundan doğurganlık çağındaki kadın hastalarda bu endikasyonlar için alternatif tedavi bulunduğu sürece ilk seçenek tedavi olarak düşünülmemelidir ^(79, 84, 85, 88).

c. Tedavi İzlemi

Tedavi öncesinde, tedavi sırasında ve sonrasında yapılacak klinik değerlendirmeler ve önlem / öneriler ve izlem prensipleri Tablo 1'de, Tedavi doz ve şema önerileri Tablo 2'de verilmektedir.

Tablo 1: Tedavi İzlemi⁽⁹⁴⁾

Tedavi Öncesi	
Hastalık şiddeti	(PAŞİ/ VYA/DGD) Yaşam kalitesi (DYKİ,Skindex29 veya Skindex 17)
Anamnezde	- Gebelik / gebelik planı, - Mevcut veya geçirilmiş karaciğer hastalığı öyküsü, - Yoğun alkol tüketimi ve hepatotoksik ilaç kullanımı - Mevcut veya geçirilmiş böbrek hastalığı öyküsü, - Nefrotoksik ilaç kullanımı - Mevcut veya geçirilmiş lipid profili bozuklukları, - Obezite, diabetes mellitus ve antidiabetik ilaç kullanımı sorgulanmalı
Anamnez ve muayene ile	Kas iskelet sistemi değerlendirilmeli
Doğurganlık çağındaki kadın hastalarda	Tedavi başlanmadan , 2 hafta önce gebelik testi yapılarak gebelik ekarte edilmeli
Teratojenite konusunda uyarma	- Teratojenite ve yan etkiler için yazılı onam alınmalı - Kadın ve erkek hastaya tedavi sırasında kan bağışında bulunulmayacağı uyarısı yapılmalı - Kadın hasta tedavi sırasında mutlak kontrasepsiyon uygulamalı - Erkek hastanın eşi gebe ise kondomla korunma önerilmeli
Güvenilir bir kontrasepsiyon yöntemi önerilmeli	- Kontrasepsiyona tedaviden bir ay önce başlanmalı, ilaç menstrüel siklusun 2. veya 3. günü başlanmalı - İkili kontrasepsiyon (Oral kontraseptif yanı sıra kondom veya rahim içi araç) - Asitretin oral kontraseptiflerin etkinliğini azaltabileceğinden düşük doz progesteron içeren ilaçlar kullanılmamalı
Laboratuvar	Tablo 3' de verilmiştir
Tedavi Sırasında	
Hastalık şiddeti	(PAŞİ/ VYA/DGD) - Yaşam kalitesi(DYKİ,Skindex29 veya Skindex 17)
İlacın alınması ile ilgili öneriler	Yağlı gıdalar veya süt ile alınması
Diyet önerileri	Serum lipidleri ve karaciğer enzimlerinde yükseklik olursa diyet(alkol kısıtlanması, düşük yağ ve düşük karbonhidrat)
Gebelikten korunma uyarısı devam etmeli	Tedavi süresince ayda bir kez gebelik testi yapılmalıdır
Kas iskelet sistemi yakınmaları sorulmalı	Asitretinin iskelet sistemi üzerine etkileri için asemptomatik hastalarda rutin radyolojik inceleme önerilmemektedir, ancak semptomu olan hastalarda gerekebilir. Çocuk hastalarda büyüme takibi yapılmalıdır
Laboratuvar	Tablo 3' de verilmiştir
Tedavi Sonrası	
Kadın hastaya tedavi bitiminden 3 yıl sonrasına kadar kontrasepsiyon devam etmeli	Tedavi bırakıldıktan sonra da 3 yıl boyunca ayda bir kez gebelik testi yapılmalıdır
Kadın ve erkek hastaya tedaviden 3 yıl sonrasına kadar kan bağışında bulunulmayacağı uyarısı yapılmalı	

Tablo 2: Asitretin tedavi doz ve şema önerileri (80,81,83,84,92-94)**Asitretin tedavisine başlama / doz**

İlaç 10 ve 25 mg dozlarda yumuşak jelatin kapsüller halinde

Kadın hastalarda gebelik testi yapılmalı, 1 ay önceden kontrasepsiyon başlanmalı ve siklusun 2. veya 3. günü beklenerek tedaviye başlanmalı, tedaviden sonra 3 yıl gebeliğin yasaklanması konusunda hasta bilgilendirilmeli, yazılı onam alınmalı, hasta uyumu bozursa başlanmamalı

Alkol kullanımı kısıtlanmalı/yasaklanmalı (Kadın hastalarda tedavide ve tedaviden 2 ay sonrasına kadar da yasaklanmalı, ayrıca alkol ile hepatotoksisite de artar)

Kapsüller yağlı yemekle veya sütle tek doz halinde alınır. Günlük doz tek defada da alınabilir veya yüksek dozlarda 2 veya 3 e bölünebilir

Asitretinin 0,25-1 mg/kg/gün arasındaki dozlarda kullanılmakta olup, etkili dozu 25-50 mg/gün olarak bildirilmektedir. Püstüler psoriasisde daha yüksek (0,75-1 mg/kg/gün), eritrodermik psoriasisde daha düşük (0,25 mg/kg/gün) dozlarda kullanılır.

Başlangıç dozu: 2-4 hafta süre ile 20-30 mg /gün (0,3-0,5 mg/kg/gün) ile başlanır, 6-8 hafta 25-50 mg/gün (maksimum 75 mg/gün, 3x25 mg) (0,5-0,8 mg/kg/gün max 1 mg/kg/gün) ile devam edilir.

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

a.Tedavi süresi/ idame tedavi

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

2.LABORATUVAR İZLEMİ

Asitretin tedavisi öncesi ve sırasında yapılması gereken laboratuvar tetkikleri Tablo 3'de verilmektedir.

Tablo 3: Asitretin tedavisinde yapılacak laboratuvar tetkikleri (83, 93, 94)

Test	Tedavi öncesi	4. hafta	8. hafta	12 hafta da bir
Tam kan sayımı	+	+/-	+	+
ALT, AST, ALP, GGT	+	+	+	+
Kreatinin, BUN*	+	Yaşlı ve bazal ölçümlerde kreatinin yüksekliği saptanan hastalar dışında düzenli monitörizasyona gerek görülmemektedir (2)		
Lipid profili	+	+	+	+
AKŞ	+		+	
Gebelik testi	+	+	Aylık / Tedavi bırakıldıktan sonra da 3 yıl boyunca	

ALT: Alanin aminotransferaz, AST: Aspartat transaminaz, BUN: Kan üre azotu
Klinik duruma ve hastaya, risk durumuna göre ve doz artışlarında laboratuvar testleri sayısı ve sıklığı değişebilir
Diabetes mellitus hastalarında tedavi başlangıcında kan şekeri ölçümleri daha sık yapılmalıdır

3. YAN ETKİ VE GÜVENLİK

Asitretin tedavisi alan hastaların çoğunda yan etkiler görülür, bu yan etkiler dozun azaltılması veya ilacın bırakılması ile genellikle ortadan kalkarlar. Bazen tedavi başlangıcında psoriasisde semptomlarda şiddetlenme görülebilir. Asitretinin başlıca yan etkileri Tablo 4'de gösterilmektedir. (Yan etkilerin görülme sıklığı ve yan etki yönetimi için bkz Türkiye Psoriasis Tedavi kılavuzu 2021)

Tablo 4. Asitretin yan etkileri (80,81,83,87,88,90,92-94).

Teratojenite	Retinoid embriyopati (Kraniofasiyal dismorfizm, yüksek damak, anoftalmi, düşük yerleşimli kulaklar, sindaktili, terminal falanks yokluğu, kafatası, kosta ve servikal vertebra anomalileri, meningomyosel, meningoensafolosel, multipl sinostozlar, kardiyovasküler malformasyonlar)
Mukokutanöz yan etkiler	Keilitis, kseroftalmi, fotofobi, konjunktivit, ağız ve burunda kuruluk veya burun akıntısı, burun kanaması, jinjivit, tat bozukluğu, ciltte özellikle palmoplanter bölgede incelme, parmak uçlarında çatlama, kızarıklık, fragilite artışı, saçlarda incelme, seyrekleşme, tırnaklarda incelme, kırılabilirlik, paronişi, pyojenik granülom, fotosensitivite, büllöz erüpsiyon, retinoid dermatiti
Hepatotoksisite	Genellikle reversible karaciğer enzim yüksekliği Şiddetli hepatotoksik reaksiyon, siroz <i>Alkol kullanımı, diyabet ve obezite riski artırır.</i>
Hiperlipidemi	- Hipertrigliseridemi, VLDL yüksekliği (%20-40) - Hiperkolesterolemi VLDL/LDL yüksekliği, HDL de düşme (%10-30) - HDL düşüklüğü (%40) - Pankreatit <i>Hiperlipidemi , asitretin dozu ile orantılıdır ve genellikle diyet ve doz ayarlaması ile kontrol edilebilir ve tedavi kesildikten 4-8 hafta içinde normale döner</i> <i>Diyete eklenen balık yağı takviyesi trigliserid düzeyini düşürür, HDL kolesterolü yükseltir, gerekli durumlarda fibratlar (gemfibrozil) verilebilir</i> <i>Hipertrigliseridemi için risk faktörleri: Diyabet, obezite, alkol tüketimi ve ailesel hipertrigliseridemi</i>
İskelet anomalileri	Ligaman kalsifikasyonu, Diffüz idiyopatik iskelet hiperostozisi (DISH)-benzeri tutulum Çocuklarda epifizlerde erken kapanma, iskelet hiperostozis, ekstraosseöz kalsifikasyonlar
Depresyon	Depresyon, agresif davranışlar, suicidal eğilim gözlemlendiğinde tedavi bırakılmalıdır.
Diğer yan etkiler	Benign intrakraniyal hipertansiyon(psodotümör serebri) Bulanık görme, gece görme bozukluğu Kandidiyal vulvovajinit İnsulin duyarlılığında artış, antidiyabetik tedavi alanlarda hipoglisemi Kardiyovasküler yan etkiler (Akut MI, tromboembolizm) Hipersensitivite reaksiyonları (ürtiker, anjioödem) Myopati, miyalji, rabdomyoliz Periferik nöropati Kapiller sızma sendromu, Retinoik asit sendromunun bir belirtisi olabilir.

4.TEDAVİDE ÖZEL DURUMLAR

(Özel hasta gruplarında ve komorbiditelerde kullanım bu kılavuzda ayrı bir bölüm olarak ele alınmıştır, Psoriasis Tedavi Kılavuzu 2021 ve bu kılavuzda ilgili bölümlere bakınız)

Çalışma sonuçları asitretin monoterapisinin diğer geleneksel sistemik tedavilerden daha az etkili olduğunu göstermektedir. Asitretin tedavisi jeneralize, palmoplanter püstüler ve hiperkeratotik varyantlarda diğer tedavilere göre daha üstündür. Asitretin tedavisine klinik cevap yavaş olup, 4-8 haftada ortaya çıkar , belirgin cevap 3-6 ayda ortaya çıkmaktadır. Klinik etki için değerlendirme 12. haftada yapılmalıdır. Asitretin tedavisi ile vücut yüzey alanında çok fazla değişiklik olmasa da plak kalınlığı ve skuamasyonda ve kaşıntıda azalma daha belirgindir (83,84,82-94).

a.Asitretin ve Aşılar

Asitretin ile tedavi edilen hastalarda aşı uygulamasında bir kısıtlama bulunmamaktadır (89,92-94).

b.Asitretin ve Cerrahi

Elektif cerrahilerde asitretin kullanımının kesilmesine veya ara verilmesine gerek yoktur (90,91,93,94).

c. Asitretin ile kombine tedaviler

Tablo 5: Asitretin ile kombine tedaviler (81,83,92-94)

	Sonuç
Kalsipotriol	Tedavi doz ve süresi kısalma imkanı, additif ve sinerjistik etki
Fototerapi (db UVB, PUVA)	Etkinliğin artması, toplam UV dozunda azalma (karsinojenite riskinde azalma)
Metotreksat	Hepatotoksosite riski?
Siklosporin	Etkinlik artışı? Hiperlipidemi, geçişlerde kısa süreli kombinasyonlar
Biyolojik tedavi ajanları	Asitretinle kombine 1x25 mg/hafta etanersept vs 2x25 mg/hafta etanersept benzer etki (randomize kontrollü çalışma)
Diğer biyolojik ajanlar	İmmüsupresif olmadığından, biyolojiklerle kombinasyonu uygun olabilir

5. KONTRENDİKASYONLAR

Asitretin teratojeniktir, gebe veya gebelik planlayan ya da üç yıl kontrasepsiyon sağlayamayacak doğurganlık çağındaki kadınlarda ve laktasyonda kullanılmamalıdır. Tablo 6'da asitretin için mutlak ve göreceli kontrendikasyonlar gösterilmektedir.

Tablo 6: Asitretin kontrendikasyonları (79,83,90,92-94)

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

6. İLAÇ ETKİLEŞİMLERİ

Asitretin ilaç etkileşimleri Tablo 7'de verilmektedir.

Tablo 7. Asitretin ilaç etkileşimleri (83,84,92-94)

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

7. KANITLAR IŞIĞINDA TEDAVİ ÖNERİLERİ

- Asitretin kullanımına başlamadan önce şu noktalara dikkat edilmeli ve gerekli uyarılarda bulunulmalıdır.
- Tüm retinoidler güçlü teratojeniktir, gebelik kategorisi X'tir. Alternatifi olduğu sürece doğurganlık çağındaki kadına asitretin verilmemeli, postmenapozal kadın ve erkek hastalarda tercih edilmelidir. Asitretin semene geçebildiğinden eşleri gebe olan asitretin kullanan erkeklerin bariyer korunma yöntemlerini kullanması önerilmektedir.
- Doğurganlık çağındaki kadın hastada tedaviye başlanmadan 4 hafta önce etkili bir kontrasepsiyon yöntemi başlanmalı, tedavi süresince ve tedaviden üç yıl sonrasına kadar iki efektif yöntemle kontrasepsiyona devam edilmelidir. Tedaviye başlanmadan iki hafta önce gebelik testi yapılarak gebelik ekarte edilmeli, tedavi menstrüel siklusun ikinci veya üçüncü günü başlanmalıdır.
- Asitretin oral kontraseptiflerin etkisini azalttığından kontrasepsiyon için düşük doz progesteronlu preparatlar kullanılmamalıdır
- Laktasyon döneminde süte geçen miktarın az olmasına karşın bu dönemde de kullanılmamalıdır.
- Kadın ve erkek hastalar tedavi sırasında ve tedaviden 3 yıl sonrasına kadar kan bağışında bulunmamalıdır.
- Çocuk hastalarda Asitretin kullanımında iskelet sistemi üzerine etkileri nedeniye yarar zarar gözetilerek kullanılmalı ve çocuk hastalar kemik gelişimi ve büyüme parametreleri yönünden izlenmelidir.
- Retinoid tedavisi, ultraviyole ışınlarına duyarlılığı artıracığından, hastalar yoğun ultraviyole maruziyetinden (güneş ışığı ve solaryum gibi) kaçınmaları konusunda uyarılmalıdır.
- Retinoid tedavisi deride incelme ve deri frajilitesinde artmaya neden olacağından hastalar, istenmeyen tüylerin giderilmesinde ağda yönteminin kullanılmaması konusunda uyarılmalıdır.
- Retinoidler insülin duyarlılığını artıracığından antidiabetik kullanan hastalarda hipoglisemi riski vardır, o nedenle tedavi başlangıcında kan şekeri düzeyleri daha yakın takip edilmelidir.
- Diabet, alkolizm ve obezitesi olan hastalarda hipertrigliseridemi riski olduğundan daha yakın takip edilmelidir.
- Retinoidler A vitamini preparatları ile birlikte alındıklarında A hipervitaminozu riski taşırlar. Günlük A vitamini alımı (2400–3000 IU /gün) üzerine çıkmamalıdır.
- Tedaviye başlamadan önce alkol tüketimi konusunda sorgulanmalıdır. Kadın hastalar tedaviden sonra da alkol tüketimi açısından 2 ay kısıtlanmalıdır.

METOTREKSAT

NİLGÜN ŞENTÜRK

1. GENEL BİLGİLER

Metotreksat (MTX) ciddi, tedaviye dirençli, orta-şiddetli plak psoriasis, püstüler, eritrodermik formlar ve psoriatik artrit tedavisinde kullanılmaktadır^(95,96).

a.Etki Mekanizması

MTX dihidrofolat reduktaza bağlanarak purin sentezini ve hücre proliferasyonunu azaltırken 5-aminoimidazole-4-carboxamide ribonukleotide transformilaz enzimini inhibe ederek antiinflamatuvary etki gösterir. Bunun sonucunda adenozin birikimi, lenfosit proliferasyonu, enflamatuvary sitokinlerin salınımı (İL-1, interferon-γ ve TNF-α) ve nötrofil kemotaksisi baskılanmaktadır^(97,98). Doku hasarına neden olan poliaminlerin (spermin ve spermidin) inhibisyonu da anti-enflamatuvary etkiden sorumlu olan diğer bir mekanizmadır⁽⁹⁸⁾.

b.Dozaj/Tedavi Şeması

Psoriasisde MTX kullanımı Tablo 1’de gösterilmiştir. Oral tablet formlarında günlük kullanım ve toksisite riskinin yüksek olması ve enjekteable formlarda biyoyararlanımın daha iyi olması nedeni ile haftada bir kez deri altı uygulama tercih edilmektedir. Önerilen başlangıç ve idame dozu haftada bir kez 15 mg şeklindedir. Yetersiz yanıt durumunda, doz haftada bir kez 25 mg olacak şekilde artırılabilir. Metotreksat kullanan hastalarda tedaviye folik asit eklenmesi ile etkinlik değişmeden hematolojik ve hepatik toksisite azaltılabilir^(99,100). MTX uygulanması için test dozu ve folik asit replasmanı için optimal doz ve zaman konusunda fikir birliği yoktur⁽¹⁰¹⁾. Bu konsensusda yazarlar metotreksat için test dozu önermez iken, folik asit replasmanı için metotreksat uygulanan günden en az 24 saat sonra, tek doz (5 mg) uygulanması şeklinde fikir birliği sağlamıştır.

Tablo 1: Psoriasisde metotreksat kullanım şeması

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

c.Etkinlik

Metotreksat yavaş etkilidir, monoterapi olarak kullanıldığında etkisi geç başlar, maksimum yanıt genellikle 16-24. haftalarda ortaya çıkar⁽¹⁰²⁾. Monoterapi olarak kullanıldığında orta derecede etkilidir, deri lezyonlarında %50-75 oranında iyileşme sağlar^(103,104). Siklosporinle karşılaştırıldığında etkisi daha düşük olmakla birlikte uzun dönem kullanım için daha uygundur⁽¹⁰⁵⁾. Metotreksat dar bant UVB, geniş bant UVB ve PUVA, asitretin ve psoriasis ve psoriatik artrit tedavisinde onaylanan bütün biyolojik ajanlarla kombine edilebilir^(106, 108).

d.Tedavi İzlemi:

Metotreksat tedavisi öncesinde, sırasında ve sonrasında önerilen hasta izlemi Tablo 2'de özetlenmektedir.

Tablo 2: Metotreksat tedavi İzlemi**Tedavi Öncesi**

- Öykü ve klinik muayene
- Hastalığın objektif değerlendirmesi (örneğin PAŞİ/BSA/PGA; artrit)
- HRQoL (örneğin DLQI/Skinindex-29 veya Skinindex-17)
- Laboratuvar kontrolleri (bkz. Tablo 3)
- Akciğer grafisi
- Doğurganlık çağındaki kadınlarda ve ayrıca erkeklerde güvenilir kontrasepsiyon
- Karaciğer taramasında anormallikler bulunursa, daha fazla değerlendirme için hastayı bir uzmana yönlendirin

Tedavi sırasında

- Hastalığın objektif değerlendirmesi (örneğin PAŞİ/BSA/PGA; artrit)
- HRQoL (örneğin DLQI/Skinindex-29 veya Skinindex-17)
- Eş zamanlı kullanılan ilaçların kontrolü
- Klinik muayene
- Laboratuvar kontrolleri (bkz. Tablo 3)
- Doğurganlık çağındaki kadınlarda ve ayrıca erkeklerde güvenilir kontrasepsiyon
- Haftada bir kez 24 saat sonra 5 mg folik asit
- Alkolden uzak durmayı tavsiye edin

Tedavi sonrası

- Kadınlara değişik yayınlara göre 3-6 ay boyunca hamile kalmamaları ve erkeklere ilacın kesilmesinden sonra en az 3 ay süreyle gebeliğe yol açmamaları tavsiye edilmelidir.

2. LABORATUVAR İZLEMİ

MTX tedavisi planlanan hastalarda tedavi öncesinde hastalığın şiddeti, artrit varlığı, daha önceki tedavilere yanıt, kontrendikasyon oluşturan durumlar, renal, hepatik fonksiyonlar, enfeksiyon ve psoriatik komorbiditelerin varlığı değerlendirilmelidir^(95,96). Tedavi öncesi ve sırasında yapılması gereken laboratuvar izlemi Tablo 3'de görülmektedir.

MTX ile ilişkili karaciğer hasarı sadece ilaca bağlı olmayıp komorbiditelerin varlığı ile de (obesite, diyabet ve metabolik sendrom vb.) ilişkilidir⁽¹⁰⁹⁾. Karaciğer biyopsisi, karaciğer hasarını değerlendirmede altın standart olmakla birlikte riskleri nedeni ile günümüzde invaziv olmayan serum prokolajen III aminoterminal peptid (PIIINP) ve transient elastografi (TE) gibi yöntemler tercih edilmektedir^(110,111).

MTX tedavisi başlanan hastalarda başlangıç TE ilk 6 ay içinde yapılmalı, eğer kPa <7.5 ise test her 3 yılda bir tekrarlanmalı, 7.5–9.5 arasında ise yılda bir tekrarlanmalı ve gastroenterolojiye yönlendirilmeli, kPa>9.5 ise karaciğer biyopsisi veya diğer spesifik incelemeler yapılmalıdır⁽¹⁰⁹⁾.

Tablo 3: Metotreksat laboratuvar izlemi

	Tedavi öncesi	Takip
Tam kan sayımı	+	- İlk aylarda 2-4 haftada bir - Sonrasında 3 ayda bir - Eğer kan sayımında anormallik varsa testler daha sık tekrarlanmalıdır - Kontrol tetkikleri ikinci dozdan hemen önce yapılmalıdır
Karaciğer enzimleri	+	- İlk aylarda 2-4 haftada bir - Sonrasında 3 ayda bir
Böbrek fonksiyonları	+	2-3 ayda bir
Beta HCG	+	Başlangıçta ve gerektiğinde
Hepatit B serolojisi	+	
HIV ve Hepatit C serolojisi	+	Hasta öyküsü, klinik bulgular ve diğer laboratuvar testler işaret ediyorsa
PA akciğer grafisi	+	Akciğer hastalığı olanlarda
Tip III prokollajen amino-terminal propeptid (PIIINP)	+	Her 6 ayda bir ölçülmeli, eğer değerler başlangıca göre yüksekse test birkaç hafta içinde tekrarlanmalı
Karaciğer USG/fibroscan/transient elastografi	+	- kPa <7.5 ise her 3 yılda bir tekrarlanmalı - kPa 7.5–9.5 arasında ise yılda bir tekrarlanmalı ve gastroenterolojiye yönlendirilmeli - kPa >9.5, ise karaciğer biyopsisi veya diğer spesifik incelemeler yapılmalı
Karaciğer biyopsisi		PIIINP ve TE değerleri yüksekse

3.YAN ETKİ VE GÜVENLİK

MTX tedavisiyle ilişkili en önemli iki advers olay miyelosupresyon ve hepatotoksisitedir. Yan etkiler Tablo 4'de gösterilmiştir. Alkol tüketimi, obezite, hepatit ve diabetes mellitus hepatotoksisite riskini artırır. Renal fonksiyon bozukluğu, ileri yaş, folat desteğinin olmaması, ilaç etkileşimleri ve tedavi hataları hematolojik toksisite için risk faktörleridir. Trombositopeni, lökopeni veya anemi gelişmesi durumunda doz azaltılır ya da şiddetine göre tedavi sonlandırılabilir. Bu yan etkiler klinik olarak belirginse folinik asit ile kurtarma tedavisi yapılır⁽¹⁰¹⁾.

Tablo 4: Metotreksata bağlı yan etkiler

Çok sık	Bulantı, halsizlik, saç dökülmesi
Sık	Yüksek transaminazlar, kemik iliği baskılanması, gastrointestinal ülserler
Ara sıra	Ateş, titreme, depresyon, enfeksiyonlar
Nadir	Nefrotoksisite, karaciğer fibrozu ve siroz
Çok nadir	İnterstisyel pnömoni, alveolit

4. TEDAVİDE ÖZEL DURUMLAR

a.Doğ aşımı

MTX doz aşımında, akut toksisitenin klinik belirtileri arasında miyelosupresyon, mukozal ülserasyon (özellikle oral mukoza) ve nadiren kutanöz nekroz bulunur. Göreceli doz aşımı genellikle ilacın renal atılımını engelleyen faktörler veya ilaç etkileşimleri ile tetiklenir. Folinik asit, hücre içi metabolizmadan sonra nükleik asit sentezinde işlev görebilen ve böylece MTX'in etkisini atlayabilen tamamen indirgenmiş bir folat koenzimidir. MTX uygulaması ile folinik asidin başlatılması arasındaki süre arttıkça, folinik asidin hematolojik toksisiteye karşı etkinliği azalır. Folinik asit (kalsiyum lökovorin) 20 mg (10 mg/m²) intravenöz veya intramuskuler yolla, takip eden dozlar 6 saatte bir (parenteral veya oral) hastanın tolere edebileceği şekilde verilmelidir⁽¹¹²⁾.

b.Çocuk hastalar

Çocuklarda MTX'in 0,2-0,5 mg/kg/hafta dozda kullanılması önerilmektedir. Acil olmayan durumlarda 1,25-5 mg doz ile test yapıp erken toksisitesi bir hafta sonra laboratuvar testleri ile takip edilir. Tedaviye yanıt alınana kadar konservatif doz artımı (1,25-5 mg/hafta) yapıldıktan sonra etkili en düşük tedavi dozuna kadar yavaşça azaltılır¹⁹.

c.Yaşlı hastalar

Geriatric hastaların tedavisinde özel dikkat gösterilmelidir, bu hastalarda dozlar genellikle daha düşük olmalı ve böbrek fonksiyonları düzenli olarak izlenmelidir.

d.Gebelik ve Erkek Fertilitesine Etkisi

MTX düşük indukleyici ve teratojeniktir (gebelik kategorisi X). MTX kullanan kadınlarda 3-6 ay ve erkeklerde ilaç kesildikten 3 ay sonrasına kadar kontrasepsiyon önerilmektedir⁽⁹⁵⁾.

e.Aşılama

MTX tedavisi sırasında canlı aşılarda kontrendikedir. Yıllık influenza aşısı yapılabilir ama etkinliği daha az olabilir. Tedavi başlamadan önce hepatit B ve A aşısı yapılabilir⁽¹¹⁴⁾.

5. KONTRENDİKASYONLAR

MTX kullanımını kısıtlayan kesin ve göreceli durumlar Tablo 5'de gösterilmektedir.

Tablo 5: Metotreksat kullanımını kısıtlayan durumlar
Mutlak kontrendikasyonlar • Ciddi enfeksiyonlar • Ciddi karaciğer hastalığı • Böbrek yetmezliği • Gebelik/emzirme • Alkol kötüye kullanımı • Kemik iliği disfonksiyonu/hematolojik değişiklikler • İmmün yetmezlik • Akut peptik ülser • Önemli ölçüde azalmış akciğer fonksiyonu
Göreceli kontrendikasyonlar • Böbrek veya karaciğer bozuklukları • Yaşlılık • Ülseratif kolit • Hepatit öyküsü • Uyumsuzluk • Aktif hamile kalma isteği • Gastrit • Obezite (BMI > 30) • Diyabet • Önceki maligniteler

6. İLAÇ ETKİLEŞİMLERİ

Bir çok ilaç MTX metabolizmasını etkileyerek ilacın toksik dozlara ulaşmasına neden olmaktadır. MTX ile ilgili ilaç etkileşimleri Tablo 6'da gösterilmektedir. Salisilatlar, sülfonamidler, difenilhidantoin ve bazı antibiyotikler (penisilin, tetrasiklinler, kloramfenikol, trimetoprim) dahil olmak üzere bir dizi ilaç, MTX'in serum albumine bağlanmasını azaltabilir ve böylece MTX toksisitesini artırabilir. Tübüler sekresyon probenesid tarafından inhibe edilir. Eş zamanlı olarak azatiopurin veya retinoid kullanan hastalara özel dikkat gösterilmelidir. Bazı NSAID'ler, özellikle de MTX yüksek dozlarda uygulandığında, MTX seviyelerini ve dolayısıyla toksisitesini artırabilir. Sonuç olarak, NSAID'in MTX'ten farklı saatlerde uygulanması önerilir.

MTX ve folik asit kombinasyonunun etkinliği etkilemeden yan etkileri azaltılabileceğine dair bazı kanıtlar vardır^(99,100).

MTX kullanan hastalarda alkol tüketimi kontrendike olmamakla birlikte, kadınlarda günde bir, erkeklerde 1-2 standart alkollü içki olacak şekilde kullanıma izin verilebilir. Tıp II diabetes ve obesitenin aksine psoriasis hastalarında, alkol artmış karaciğer fibrozisi ile ilişkili değildir ama aşırı alkol tüketilmesi hepatotoksisite riskini artırmaktadır⁽¹⁰¹⁾.

Tablo 6: Metotreksat ile etkileşimi olan ilaçlar

Metotreksatın renal eliminasyonunu azaltanlar

- Siklosporin
- Salisilatlar
- Sülfonamidler
- Probenesid
- Penisilin
- Kolşisin
- Siklooksijenaz inhibitörleri

Kemikiliği ve gastrointestinal toksisitesini arttıranlar

- Etanol
- Kotrimaksazol
- Primetamin
- Kloramfenikol
- Sülfonamidler
- Siklooksijenaz inhibitörleri
- Sitostatik ajanlar

Metotreksatı bağlandığı plazma proteinlerinden ayıran ilaçlar

- Siklooksijenaz inhibitörleri
- Probenesid
- Barbituratlar
- Fenitoin
- Retinoidler
- Sülfonamidler
- Sülfonilüreler
- Tetrasiklinler
- Kotrimaksazol
- Kloramfenikol

Metotreksatın intrasellüler birikimini artıranlar

- Dipiridamol
- Hepatotoksisite
- Retinoidler
 - Etanol
 - Leflunomid

7. KANITLAR IŞIĞINDA TEDAVİ ÖNERİLERİ

- MTX; psoriasisin sistemik tedavisinde altın standart olarak kabul edilmektedir.
- Birçok klinik formda ve psoriatik artritte etkilidir.
- Oral bölünmüş dozda veya subkutan kullanıma hazır enjektör şeklinde uygulanabilir
- Tedaviye normal dozlarda başlanabileceği gibi riskli hastalarda (ilaç etkileşimi, diabet, renal fonksiyon bozukluğu ya da komorbidetelerin varlığı) düşük doz başlanıp 7 gün sonra laboratuvar testler ile değerlendirilerek tedavi dozuna karar verilebilir.
- Etkinliği biyolojik ajanlardan düşüktür.
- Tedaviye folik asit eklenmesi toksisiteyi azaltmaktadır.

SIKLOSPORİN

NAHİDE ONARIR

1. GENEL BİLGİLER

Siklosporin, 11-aminoasit siklik polipeptid yapısında bir kalsinörin inhibitörüdür. Selektif olarak T hücrelerini etkiler. T hücre yanıtını inhibe eder. İmmünsupresan bir ajan olup özellikle T"helper" lenfositlerinin oluşturduğu interlökin-2 ve diğer sitokinlerin transkripsiyonunu inhibe eder. T hücre aracılı B hücre yanıtını da inhibe edebildiğinden hem hücresel hem de humoral immunitiyi baskılar. Sitokrom P450 sistemi tarafından metabolize edilir. Yarı ömrü 6-24 saattir. (Bireysel değişiklikler gösterebilir)

Lipofilik bir molekül olduğundan mikroemülsiyon formlar daha iyi emilir; biyoyararlılık artar⁽¹¹⁵⁾.

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

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

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

Uzun dönemde 8-16 haftalık aralıklı tedaviler uygulanabilir. Aralıklı tedavide doz 14 günlük aralarla 0.5mg/kg azaltılır.

Uzun dönem sürekli tedavide idame dozu 12 haftadan sonra 4 hafta aralıklarla 50 mg düşürülme, yineleme olursa 50 mg eklenme şeklindedir ^(116,117).

a.Tedavi İzlemi:

Siklosporin tedavisi öncesinde,sırasında ve sonrasında önerilen hasta izlemi Tablo 1'de özetlenmektedir.

Tablo 1: Siklosporin tedavi izlemi**Tedaviden önce**

- Objektif şiddet değerlendirmesi yapılmalıdır. (PASİ, BSA, PGA,artrit)
- Yaşam kalite indeksi değerlendirmesi yapılmalıdır.
- Mevcut komorbiditeler, enfeksiyonlar, deri kanserleri dahil tüm maligniteler, karaciğer ve böbrek hastalıkları değerlendirilmelidir.
- Kullandığı ilaçlar sorgulanmalıdır. (Etkileşen ilaçlar)

Tedavi Sırasında

- Objektif şiddet değerlendirmesi(PASİ, BSA, PGA, Artrit)
- İki farklı zamanda kan basıncı ölçümü yapılmalıdır.
- Gerekli görülürse, düzenli jinekolojik muayene ve testler yapılmalıdır.
- Yaşam Kalite İndeksi değerlendirmesi
- Klinik muayene:Deri ve mukozaların muayenesi(hipertrikoz, gingival hiperplazi),Enfeksiyonlar ve deri kanserleri
- Kan basıncı ölçümleri
- Nörolojik açıdan tremor ,dizestezi sorgulanmalı
- Gastrointestinal yakınmalar sorgulanmalı
- Eklem tutulumu açısından değerlendirilmeli
- Aldığı ek ilaçlar kontrol edilmeli
- Gerekli durumlarda jinekolojik muayene
- Uygun gebelik kontrolü yapılmalı
- Laboratuvar değerleri kontrol edilmeli (Tablo 2)
- Serum kreatininin aşikar değeri yükselmişse ya da 1 yıldan fazla kullanılmışsa kreatinin klirensi ölçülmeli (4).

Tedavi Sonrası

- Hastalar tedavi kesildikten sonra özellikle öncesinde uzun süreli fototerapi almışlarsa veya doğal güneş ışınına maruz kalmışlarsa mutlaka düzenli aralıklarla deri kanserleri taraması yapılmalıdır.

2.LABORATUVAR TAKİBİ

Siklosporin tedavisi öncesi ve sırasında yapılması gereken laboratuvar takibi Tablo 2'de görülmektedir.

Tablo 2: Siklosporin Laboratuvar Takibi

Tetkikler	Tetkik istenecek haftalar					
	Tedavi öncesi	2	4	8	12	16
Tam kan sayımı	x	x	x	x	x	x
Karaciğer enzimleri +	x	x	x	x	x	x
Elektrolitler ++	x	x	x	x	x	x
Serum kreatinin	x	x	x	x	x	x
İdrar tahlili	x		x			x
Ürik asit	x		x	x	x	x
Gebelik testi	x					
Kolesterol, trigliserid	x					
Magnezyum +++	x		x		x	
HBA/HBV	x					
HIV	x					
+ ALT,AST, Bilirubin ++ Sodyum, Potasyum +++ Kramplar varsa Hastanın bireysel özelliklerine bağlı olarak farklı testleri istenebilir						

3.YAN ETKİ VE GÜVENLİK

Yan etkiler kullanılan doza ve tedavi süresine bağlı olarak değişkenlik gösterir.Yan etkiler kısa süreli kullanımlarda geri dönüşümlü iken uzun süreli kullanımlarda böbrek anormallikleri geri dönüşümsüz olabilir.

a.Böbrek fonksiyon anomalileri

En sık görülen bozukluk glomerül filtrasyon hızının azalmasına bağlı olarak serum kreatinin, üre ve ürik asit düzeylerinin yükselmesidir. Renal arterlerdeki vazokonstriksiyona bağlı olarak arteriyel hipertansiyon gelişebilir. Uzun süreli siklosporin kullanımı, serum kreatinin yükselmesi, glomerül filtrasyonunun azalması, interstisyel fibrozis, tubuler atrofi ve glomeruler sklerozis gibi yapısal değişikliklere kadar uzanan bir spektrumda böbrek bozukluklarının gelişmesine yol açabilir ⁽¹¹⁸⁾.

b.Maligniteler

Tüm immünsüpresif tedavilerde olduğu gibi siklosporin de lenfoproliferatif hastalık ve deri kanseri riskini artırır. Uzun süre birlikte kullanılan diğer tedavilerden, özellikle fototerapi deri kanseri gelişiminde önemli rol oynar. Uzun süren fotokemoterapi (kümülatif PUVA >1000 J) skuamöz hücreli kanser riskini artırır. Nodal ve kütanöz B ve T hücreli lenfomalar ile HPV ilişkili karsinoma da siklosporin kullanımı ile ilgili olarak bildirilmiştir ⁽¹¹⁸⁾.

c.Enfeksiyonlar

İmmünsupresif tedaviler sırasında görülen bakteriyel, mikotik ,parazitik ve viral enfeksiyonların yanında fırsatçı enfeksiyonlar da görülebilir. HCV replikasyonu üzerinde inhibitör etkisi olsa da HCV,HBV ve HPV enfeksiyonu olanlarda çok dikkatle kullanılmalıdır. Enfeksiyonlar psoriasis alevlenmesinde tetikleyici rol oynadığından enfeksiyon durumunda önce enfeksiyon tedavi edilmelidir. Enfeksiyon düzeldikten sonra siklosporin tedavisi tekrar değerlendirilmelidir.

4.TEDAVİDE ÖZEL DURUMLAR

a.Cerrahi

Elektif cerrahiden 1 hafta önce siklosporin kesilmelidir.

b.Kanda siklosporin düzeyi tespiti

Genel olarak kanda siklosporin düzeyini tespit etmeye gerek yoktur. Ancak ilacın yeterli düzeye ulaşma konusunda şüphe var ise veya yüksek / düşük olduğu düşünülüyorsa düzeye bakılabilir.

Eğer siklosporin düzeyine bakılacaksa ilaç alındıktan 2 saat sonra bakılması uygun olur.

c.Glomerül filtrasyon hızı ölçümü

Özellikle uzun dönem kullanımlarda düzenli aralıklarla glomerül filtrasyonu ölçümü yapmak renal tolerans konusunda güvenli bilgi verir.

d.Gebelikte Kullanım

Siklosporin majör bir teratojen ajan olmayıp dirençli psoriasis hastalarında gebelik sürecinde kullanılabilir. Gebelik kategorisi C olarak belirlenmiştir ⁽¹¹⁸⁾.

e.Pediyatrik Kullanım

Çocuklarda ve adolesanlarda siklosporinin etkinliği ve güvenliği konusunda erişkinlere oranla daha az bilgi ve veri bulunmaktadır. Çocuklarda tavsiye edilen doz 2-3,5 mg/kg/gün olup bölünmüş dozlarda verilebilir⁽¹²⁰⁾. Klinik yanıt alındıktan sonra doz azaltılabilir⁽¹²¹⁾. Alman konsensusuna göre siklosporin şiddetli ataklar geçiren ve diğer seçeneklere yanıt vermeyen çocuklarda kullanılmalıdır. Çocukluk dönemi generalize püstüler psoriasisinde de siklosporin etkili bulunmuştur ⁽¹²²⁾.

f.Doz aşımı

Kandaki siklosporin düzeyi kontrol edilir, hemen siklosporin kesilir.

5. KONTRENDİKASYONLAR

- Böbrek yetmezliği
- Arteriyel hipertansiyon
- Enfeksiyonlar
- İmmün Yetmezlik
- Maligniteler (Geçirilmiş veya var olanlar)
- Birlikte PUVA tedavisi veya geçmişte deri kanserlerine yol açacak düzeyde UV'ye maruz kalmak
- Şiddetli karaciğer yetmezliği
- Emzirme

6. İLAÇ ETKİLEŞİMLERİ

Siklosporin kullanımı sırasında etkileşime giren ilaçlar Tablo 3'de görülmektedir.

Tablo 3: Siklosporin ilaç etkileşimleri

Siklosporin düzeyini yükselten ilaçlar

- Kalsiyum antagonistleri
- Aminadoron
- Makrolid antibiyotikler
- Aminoglikozid antibiyotikler, tetrasiklin, oral kontraseptifler
- Androjenik steroidler
- Danazol
- Allopurinol
- Bromokriptin
- Metilprednisolon (Yüksek doz)
- Ranitidine
- Cimetidine, Metoklopramid
- Asetazolamid
- Statinler
- Greyfurt suyu

Siklosporin düzeyini düşüren ilaçlar

- Karbamazapin
- Fenitoin
- Barbituratlar
- Metamizol
- Rifampisin
- Ticlopidin
- Nafsilin
- Troglitazon
- İntravenöz sulfadimidin ve trimethoprim
- Sarı Kantaron

Diğer etkileşimler

- Aminoglikozidler, Amfoterisin B, Trimetoprim Sulfametaksazol, Vankomisin,
- Siprofloksasin, Asiklovir, Melfalan, Non-steroid anti inflamatuvar ilaçlarla birlikte kullanılırsa nefrotoksik etki artar
- Nifedipin ile alınırsa gingivostomatit yan etkisi artar
- Progesteron içeren oral kontraseptiflerin etkisini azaltır
- Diğer immünsupresif ajanlarla birlikte alınırsa immünsupresyon riski artar
- Siklosporin tedavisi sürecinde, Digoksin, Kolşisin, Statin, Kortikosteroid ve non steroid anti inflamatuvar ilaçların yüksek plazma seviyeleri düşük klirensle yol açabilir.

7. KANITLAR IŞIĞINDA TEDAVİ ÖNERİLERİ

- Orta-Şiddetli psoriasis olgularında etkili bir ajandır.
- 2,5-5 mg/kg/gün aralığında kullanılır.
- En önemli yan etkisi renal toksisite ve hipertansiyondur.
- Obez, hipertansif, böbrek yetmezliği olan yaşlı hastalarda kullanılmamalıdır.
- ACE inhibitörleri ve tiazid grubu diüretiklerle birlikte kullanılmamalıdır.
- Fototerapi ile birlikte kesinlikle kullanılmamalı, yaz aylarında tercih edilmemelidir.
- Hızlı etki beklenen durumlarda tercih edilmelidir.
- Hastalar enfeksiyon ve malignite açısından dikkatle takip edilmelidir.
- Aralıklı tedavi, sürekli kullanımdan daha güvenlidir.
- Sürekli tedavide süre iki seneyi geçmemelidir.

BİYOLOJİK AJANLAR VE KÜÇÜK MOLEKÜLLER

BİYOLOJİK AJANLAR VE KÜÇÜK MOLEKÜLLERE GEÇİŞ

SİBEL ALPER

1.GENEL BİLGİLER

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 hastaların tedavisinde kullanılırlar ⁽¹²⁴⁾. Biyolojik ajanların kullanımı için uygunluk ölçütleri, biyolojik tedaviye uygun psoriasis hastalarının tanımlandığı, ülkemizde de genel kabul görmüş olan değerlendirme ölçütleridir ⁽¹²⁵⁾.

a.Biyolojik ajan için uygunluk ölçütleri

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

B) Bu koşulların varlığında: 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 ortaya çıkması, kümülatif toksisite, yaş, cinsiyet, 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)^(124,125).

b.Biyolojik Tedavi Öncesinde ve Tedavi Sırasında Değerlendirme

Biyolojik tedavi başlanacak hastaya ilacın yararı ve olası riskleri konusunda detaylı bilgi verilerek, durumu değerlendirmesi için yeterli zaman tanıyıp onam alınmalıdır. Tedavi şeması ve tedaviye uyumun önemi özellikle vurgulanmalıdır ⁽¹²⁵⁾. Biyolojik tedavi başlanmadan önce hastalarda olası risk faktörlerini saptamak için ayrıntılı anamnez alınmalı, fizik muayene yapılmalı, daha önce kullandığı ilaçlar değerlendirilmeli ve gerekli laboratuvar incelemeleri istenmeli ve değerlendirilmelidir ⁽¹²⁴⁾. Psoriasisın klinik tipi, süresi ve seyri, artrit varlığı, daha önce kullandığı tedaviler, dozları, süreleri, varsa yan etkileri, etkinlikleri, eğer ilaç kesilmiş ise nedenleri kaydedilmelidir. Ayrıca eşlik eden diğer hastalıklar, düzenli olarak kullandığı ilaçlar ve hastalığın yaşam kalitesine etkisi sorgulanmalıdır. Hastanın boy-kilo ölçümleri yapılmalı, vücut kitle indeksi hesaplanmalıdır. Öyküde akut ve kronik enfeksiyonlar, tüberküloz, kendisinde, ailesinde ve 1. derecede akrabalarında demiyelinitizan hastalık ya da malignite olup olmadığı araştırılmalıdır. Ayrıca kadın hastalar gebelik açısından değerlendirilmeli, anamnez ve gebelik testleriyle gebelik dışlandıktan sonra biyolojik tedavi başlanmalıdır. Tedavi sırasında hastalar, ilk üç ay ayda bir, sonra üç ayda bir detaylı fiziki muayene ile kontrol edilmelidir. Tedaviye devam kararı için hasta ortalama 12. haftada etkinlik ve güvenlik açısından değerlendirilmeli, yanıt varsa devam edilmeli, ardından üç ayda bir izlenmelidir ^(124,125,126).

2.BİYOLOJİK TEDAVİ KULLANIMI İÇİN ÖZEL DURUMLAR

Tedavi öncesi ve tedavi esnasında yapılması gereken laboratuvar tetkikleri her grup için farklılıklar gösterdiği ve kendi bölümlerinde verildiği için burada açıklanmamaktadır.

Biyolojik tedavi öncesi ve esnasında değerlendirilmesi gereken Artrit, Tüberküloz ,Kanser ,Çocuk planı-Gebelik ve Laktasyon, Aşılama, Kalp Hastalıkları, Nörolojik Hastalıklar, Hepatosteatoz ve Karaciğer Hastalıkları,Viral Hepatitler , Böbrek Hastalıkları, Obezite ve metabolik sendrom, Depresyon, Akciğer Hastalıkları, Diabetes Mellitus, inflamatuvar Bağırsak Hastalığı gibi klinik özellikler bu rehberde ayrı bir bölümde detaylı olarak açıklanmaktadır.

a.Cerrahi Müdahale

Elektif cerrahi uygulanacak hastalarda postoperatif enfeksiyon riski ile biyolojik ajan kesilmesinin riski değerlendirilmeli ve olgu bazında karar verilmelidir. Uzun olan seçilmek üzere ilacın yarı ömrünün 3-5 katı süre veya iki doz arasındaki süre kadar ilaca ara verilmelidir. Cerrahi ekip enfeksiyon riski konusunda bilgilendirilmelidir. Cerrahi sonrası enfeksiyon riski ortadan kalktığında ve yara iyileşmesi tamamlandığında ortalama 1-2 hafta sonra komplikasyon yoksa biyolojik tedaviye devam edilebilir ⁽¹²⁵⁾. Acil cerrahi müdahalelerde ajan kesilerek cerrahi operasyon yapılır, hasta normale dönünce tedaviye tekrar devam edilir. Minör yanık ve travmalarda ise, tedaviyi kesmeye gerek yoktur. Diş çekimi veya diş tedavisi için; müdahale majör bir girişim ise ilaç kesilmelidir, minör bir girişim ise ilacın kesilmesi gerekmez. Bu durum klinisyenin görüşüne bağlı olarak hasta bazında değerlendirilmelidir ^(124,125,126,127).

ADALİMUMAB

NİLGÜN ATAKAN

1.GENEL BİLGİLER

Adalimumab, erişkinlerde orta ve şiddetli derecede plak tip psoriasis tedavisinde ve konvansiyonel sistemik tedavilere (siklosporin, metotreksat veya PUVA) yeterli cevap vermeyen ya da uygun aday olmayan 4-17 yaş arasındaki çocuk ve ergenlerde şiddetli kronik plak tip psoriasis tedavisinde kullanılmaktadır. Adalimumab 2008 yılında erişkin plak tip psoriasis tedavisi için FDA onayı ve 4 yaş ve üzeri şiddetli kronik plak tip pediatrik psoriasis tedavisi için EMA onayı almıştır⁽¹²⁸⁾.

a.Etki mekanizması:

Tamamı insan monoklonal antikoru olan adalimumab doğrudan TNF- α 'ya bağlanarak; p55 ve p75 TNF- α hücre yüzey reseptörüne bağlanmasını bloke eder ve TNF- α 'nın biyolojik aktivitesini basıklar. Ayrıca adalimumab, TNF eksprese eden tüm mononükleer hücrelerin apoptozunu indükler ve in vitro kompleman varlığında bu hücrelerde lizise yol açar⁽¹²⁹⁾. Tedavi sırasında periferik kan-da regülatör T (Treg) lenfosit sayısının arttığı, buna karşılık hafıza B lenfosit sayısının değişmediği gösterilmiş, nedeni adalimumabın lenfotoksin (TNF-beta) blokajı yapmamasına bağlanmıştır⁽¹³⁰⁾. Yapılan farmakokinetik ve farmakodinamik çalışmalarda yarılanma süresinin 0,5 mg/kg doz sonrasında, 11,8 gün olduğu gösterilmiş, ortalama süre 2 hafta olarak kabul edilmiştir⁽¹³¹⁾.

Tablo 1 : Adalimumabın temel özellikleri

Özellik	Açıklama
Etki Mekanizması	TNF- α (Tümör Nekroz Faktörü Alfa) inhibitörü
Molekül	Tam insan monoklonal antikor (IgG1 tipi)
Onay Yılı	2008 (FDA ve EMA – psoriasis vulgaris endikasyonu), 2009 (TR)
Pozoloji	Başlangıçta 80 mg s.c., ardından 40 mg s.c.
Yarı Ömür	10–20 gün (ortalama 14 gün)
Etki Alanı	Plak tip psoriasis, Psoriatik artrit, Romatoid artrit, Crohn hastalığı
Öne Çıkan Etki	PAŞİ 75 ve 90 yanıtlarında hızlı ve sürdürülebilir iyileşme
Klinik Çalışmalar	REVEAL, CHAMPION, BELIEVE

b.Kullanım şekli ve 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^(131,132).

c.Etkinlik:

Adalimumabın orta ve şiddetli plak tip psoriasis, skalp, palmoplantar bölge ve tırnak psoriasis ve psoriatik artrit tedavisindeki etkinliği ve güvenliliği başta REVEAL, CHAMPION, BELIEVE, REACH olmak üzere çeşitli klinik çalışmalarla gösterilmiştir⁽¹³³⁻¹³⁹⁾.

Adalimumab tedavisinin 16. haftasında PAŞİ 75 yanıtına ulaşılması etkililiğin en önemli göstergesidir. Tedavinin başlangıç ve devamında etkinin yetersiz olduğu veya azaldığı gerekli durumlarda haftalık 40mg SC dozlarına geçilebilir. Bunun hastalık kontrolünde daha başarılı olduğu gösterilmiştir⁽¹⁴⁰⁾. Haftalık 40mg doz ile yeterli yanıtı ulaşan hastalarda tedavi tekrar 2 haftada bir 40mg doz ile sürdürülmelidir ancak haftalık 40mg doz ile 16 haftalık sürede istenen etki sağlanamaz ise başka ajana geçilmelidir.

d.Tedavi İzlemi:

Adalimumab tedavisi öncesinde, sırasında ve sonrasında önerilen hasta izlemi Tablo 2'de özetlenmektedir.

Tablo 2. Adalimumab tedavi İzlemi**Tedavi öncesi:**

- Öykü (Önceki tedaviler, mevcut diğer hastalıklar ve kullanılan ilaçlar, geçirilmiş malignite, konjestif kalp yetmezliği, enfeksiyon,nörolojik hastalıkları sorgulama)
- Klinik inceleme (DYKI, PAŞİ, VYA kayıtları, romatolojik anket, prekanseröz lezyonlar ve deri kanserleri , tüberküloz değerlendirmesi, aktif enfeksiyon, lenfadenopati kontrolü, gebelik değerlendirmesi) Laboratuvar testleri (Tablo 3'e bakınız)
- Aşı takvimi planlaması (Hepatit B, influenza, pnömoni, herpes zoster aşıları açısından)

Tedavi sırasında:

- Klinik inceleme (3-6 ayda bir deri lezyonları, enfeksiyonlar, prekanseröz lezyonlar, nörolojik semptomlar, konjestif kalp yetmezliği, lenfadenopati kontrolü,artrit, hastalık şiddet değerlendirmeleri,yaşam kalite değişiklikleri, uygun gebelik kontrolü)
- Laboratuvar testleri (Tablo 3'e bakınız)

Tedavi sonrasında:

- Tedavi sonrası kontrasepsiyon gerekliliği için bilgilendirme

2.LABORATUVAR İZLEMİ

Adalimumab tedavisi öncesi ve sırasında yapılması gereken laboratuvar izlemi Tablo 3'de görülmektedir.

Tablo 3. Adalimumab laboratuvar izlemi

	Tedavi öncesi	3-6 ayda bir	12 ayda bir
Tam kan- CBC	X	X	x
ALT/AST/kreatinin	X	X	x
Tam idrar	X	X	x
HBs, anti HBs, anti HBc IgG	x		x
Anti HCV, anti HIV	x		x
CRP	x		
Quantiferon	x		x
Akciğer grafisi	x		x

3.YAN ETKİ VE GÜVENLİK

Adalimumab tedavisi sırasında görülebilecek yan etkiler Tablo 4'de verilmektedir^(133,139,141).

Tablo 4. Adalimumab tedavisi sırasında görülebilecek istenmeyen etkiler

Çok sık görülenler	Enjeksiyon bölgesi reaksiyonu (%14)
Sık görülenler	Başağrısı,ÜSYE, nazofarenjit, sinüzit, artralji,morbiliform deri döküntüsü
Seyrek görülenler	Kaşıntı, ürtiker, transaminazlarda yükselme, trombositopeni, lökopeni
Nadir görülenler	Latent tbc aktivasyonu., ilaca bağlı lupus, kalp yetmezliği, demiyelinizan hastalık ve malignite gelişimi, alopesi, paradoksal psoriasis*

***TNF-α inhibitörleri ile gelişen paradoksal psoriasis:** Adalimumab tedavisi altında iken nadir olarak gelişen bazı istenmeyen deri reaksiyonları arasında psoriasis gelişimi, püstüler psoriasis ve püstüler lezyonların ortaya çıkışı söz konusudur. İmmünolojik bir paradoks olarak interferon üretiminin artışına bağlı olarak ortaya çıkar. Tedavi altındaki % 1.5-5 oranındaki hastalarda psoriasis tetiklenir. Hastaların yaklaşık yarısında plak tip veya nadiren guttat psoriasis şeklinde ortaya çıkar-ken, % 50 sinde ise palmoplantar psoriasis şeklinde görülür⁽¹⁴²⁾.

4. TEDAVİDE ÖZEL DURUMLAR

Tedavi sırasında ortaya çıkan yan etkiler daha çok yaşlı hastalarda görülmekte ve daha ciddi seyretmektedir⁽¹⁴³⁾. Gebelik kategorisi B olmasına karşın gebelerde ve laktasyon döneminde kullanımı önerilmemektedir⁽¹²⁸⁾. Psoriasis ve hepatit B ve C birlikteliğinde adalimumab mutlaka gastroenterolojinin önerileri ve yakın takip eşliğinde kullanılmalıdır^(144,145). Yarılanma ömrü iki hafta olan adalimumabın minör cerrahilerde kesilmesi gerekli görülmemektedir⁽¹⁴⁶⁾. Elektif majör cerrahilerde yarılanma ömrünün 3-5 katı sürelerde ara verilmesi planlanabilir. Latent tbc varlığında profilaksi 1 ay önceden; antiviral profilaksiler ise 2 hafta önceden başlanmalıdır.

a.Pediyatrik kullanım: Adalimumabın 4 yaş ve üzeri çocuklarda orta ve şiddetli kronik plak tip psoriasis tedavisinde kullanımı EMA tarafından onaylanmıştır^(128,147). Çocuklarda 1 hafta ara ile 0,8 mg/kg (maksimum 40 mg) 2 kez ve daha sonra 2 haftada bir aynı dozda subkutan olarak devamı önerilmektedir. Doz farklılığı dışında, kullanım, izlem, etkinlik, güvenlik ve genel önerilerin tümü yetişkinlerle aynıdır.

5.KONTRENDİKASYONLAR

Adalimumab kullanımının kontrendike olduğu durumlar Tablo 5'de verilmektedir^(139,148).

Tablo 5. Adalimumabın kontrendike olduğu durumlar

Kesinlikle kullanılmayan durumlar:

- Orta ve şiddetli kalp yetmezliği (NYHA III/IV)
- Aktif tüberküloz
- Demyelinizan hastalığı olanlar

Dikkatle kullanılması gereken durumlar:

- Latent tbc
- Gebelik/emzirme
- Hepatit B/C varlığı
- Malignite öyküsü

6. İLAÇ ETKİLEŞİMLERİ

Adalimumab diğer anti-TNF'ler, anakinra ve abatacept ile birlikte ciddi enfeksiyon riskini artırdığından kullanılmamalıdır.⁽¹³⁹⁾ Tedavi sırasında canlı aşı uygulaması yapılmamalıdır. Adalimumabın düşük doz (7,5-15 mg/hafta) metotreksat ile birlikte kullanıldığında etkinliğinin arttığı ileri sürülmektedir. Ayrıca topikal kortikosteroidler, sistemik asitretin ve darband-UVB ile yapılan kombinasyonlar adalimumabın etkililiğinin artırılması için önerilmektedir^(142,143).

7. KANITLAR IŞIĞINDA TEDAVİ ÖNERİLERİ

- Erişkin ve 4 yaş ve üzeri çocuklarda orta ve şiddetli kronik plak tip psoriasis tedavisinde endikedir. Monoterapi olarak önerilmekle birlikte metotreksat, asitretin ve topikal ajanlarla kombine edilerek kullanılabilir.
- Psöriasis ve eşlik eden psoriatik artrit, inflamatuvar bağırsak hastalığı, depresyonu olan hastalarda ilk seçenek olarak düşünülebilir.
- Skalp, palmoplantar bölge ve tırnak psoriasis tedavisinde etkilidir, monoterapi olarak önerilmektedir.
- Gerekli durumlarda haftalık 40mg doz uygulaması hastalık kontrolünde daha başarılıdır. İstenen etkililiğe ulaşamama veya yanıt azalması durumunda uygulanır ve 4 aylık sürede istenen etki sağlanamazsa başka ajana geçilir.
- Pediyatrik hastalarda aynı etkinlik ve güvenlik verileri ile 1 hafta ara ile 0,8 mg/ kg (maksimum 40 mg) 2 kez ve daha sonra 2 haftada bir aynı dozda subkutan olarak önerilmektedir.

ETANERSEPT

SİBEL ALPER

1.GENEL BİLGİLER

Etanersept, TNF- α 'nın hücre yüzey reseptörleri ile etkileşimini kompetitif olarak inhibe eden rekombinant insan reseptör füzyon proteinidir. Böylece TNF- α aracılı hücresel yanıtı engeller ve TNF- α 'nın etkilediği diğer proinflamatuvar sitokinlerin aktivitelerini düzenler⁽¹⁴⁹⁾. Etanersept, artrit, Crohn hastalığı ve psoriasis gibi birçok inflamatuvar hastalıkta önemli bir rol üstlenen sitokin olan TNF- α 'yı bağlayıp nötralize ederek sistemik konvansiyonel tedavilere yanıt vermeyen, bu tedavilerin kontrendike olduğu veya tolere edilemediği orta-şiddetli psoriasis hastalarının tedavisinde kullanılır. Eylül 2004'te psoriasis tedavisi için onay almıştır⁽¹⁵⁰⁾.

a.Etki mekanizması

Etanersept FcIgG1 reseptörünün insan dimerik füzyon proteini ve TNF- α reseptörünün ekstrasellüler domainidir. Dolaşımdaki TNF- α 'nın hücre yüzey reseptörleri ile etkileşimini kompetitif olarak inhibe eder⁽¹⁵¹⁾. Enjeksiyon bölgesinden yavaşça emilir, mutlak biyoyararlanım %60 civarındadır, maksimum konsantrasyona ulaşma zamanı 51 saat, yarılanma ömrü 3-5 gündür. Tüm dokulara yayılır ve 12 haftadan çok önce sabit duruma erişir. Haftada 2 kez 25 mg'lık doza kıyasla, haftada iki kez 50 mg kullanıldığında, 12 hafta sonunda, serum konsantrasyonu iki kat fazla olarak saptanır. Dolaşıma yeniden katılmadan, safra kesesi veya idrarla atılmadan önce büyük olasılıkla proteolitik süreçlerle metabolize olmaktadır⁽¹⁵²⁾. Etaneseptin dimerik yapısı, proteinin iki, serbest veya reseptöre bağlı, TNF- α molekülüne bağlanmasına olanak verir⁽¹⁵⁰⁾.

Tablo 1: Etanerseptin temel özellikleri

Özellik	Açıklama
Etki Mekanizması	TNF- α inhibitörü (rekombinant p75 TNF reseptör-Fc füzyon proteini)
Molekül	İnsan TNF reseptör-Fc füzyon proteini
Onay Yılı	2004 (FDA & EMA – plak tipi psoriasis için), 2004 (TR)
Pozoloji	Yetişkin: 50 mg s.c. haftada 2 kez indüksiyon, sonra haftada 1 kez
Yarı Ömür	~3-5 gün
Etki Alanı	Plak tipi psoriasis, Psoriatik artrit, Romatoid artrit, Anklozan spondilit
Öne Çıkan Etki	Güvenlik profili, sürekli kullanımda daha iyi sonuç
Klinik Çalışmalar	- USA/Global Pivotal Trials, CRYSTEL

b.Kullanım şekli ve tedavi şeması

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

c.Etkinlik

Klinik çalışmalar ve metaanalizlerde etanerseptin plak psoriasis hastalarındaki etkinliği ortaya konmuştur. İlgili çalışmaların detayları Türkiye Psoriasis kılavuzu 2021’de özetlenmiştir⁽¹⁵³⁾.

Etanersept aralıklı tedavide de etkin bulunmuştur. Bir çalışmada 12. haftada etanerseptte iyi yanıt verip, 24 haftaya sürekli kullanarak devam eden olgularda, yanıtın ardından 16. ve 20. haftalarda gereksinim duyulduğunda tedavi alan olgulara oranla, etkinlik daha yüksek bulunmuştur⁽¹⁵⁴⁾.

Doğal olarak aralıklı tedavide kümülatif doz daha düşüktür. Düşük doz aralıklı tedavi, düşük doz sürekli tedavi veya yüksek doz aralıklı tedaviden daha ekonomiktir⁽¹⁵⁵⁾.

d.Tedavi İzlemi

Etanersept tedavisi öncesinde, sırasında ve sonrasında önerilen hasta izlemi Tablo 2’de özetlenmektedir.

Tablo 2: Etanersept tedavi izlemi

Tedavi öncesi:

- Öykü (önceki tedaviler, mevcut diğer hastalıklar ve kullanılan ilaçlar, geçirilmiş malignite, nörolojik hastalıklar, konjestif kalp yetmezliği, enfeksiyon)
- Klinik inceleme -DYKİ, PAŞİ, VYA kayıtları, artrit, prekanseröz lezyonlar ve deri kanserleri açısından muayene, lenfadenopati kontrolü, aktif enfeksiyon, tüberküloz değerlendirmesi, gebelik kontrolü
- Laboratuvar testleri (Tablo 3’e bakınız)
- Aşı takvimi planlaması (hepatit B, influenza, pnömoni, herpes zoster aşıları açısından)

Tedavi sırasında:

- Klinik inceleme (3-6 ayda bir deri lezyonları, prekanseröz lezyonlar, nörolojik hastalıklar, konjestif kalp yetmezliği, ve lenfadenopati kontrolü, artrit, ciddi enfeksiyonlar, hastalık şiddeti ve yaşama kalitesi değerlendirmeleri, uygun gebelik kontrolü)
- Laboratuvar testleri (Tablo 3’e bakınız)

Tedavi sonrası:

Tedavi sonrası kontrasepsiyon gerekliliği için bilgilendirme

2.LABORATUVAR İZLEMİ

Etanersept tedavisi öncesi ve sırasında yapılması gereken laboratuvar izlemi Tablo 3’de görülmektedir.

Tablo 3. Etanersept laboratuvar izlemi⁽¹⁵⁶⁾

Parametre	Hafta			
	Tedavi öncesi	4	12	Her 3-6 ay
Tam kan sayımı	+	+	+	
Karaciğer enzimleri	+	+	+	
Serum kreatinin	+			
Gebelik testi	+			
CRP	+			
HBV/HCV	+			
HIV	+			
Quantiferon Tb testi	+			

Hastalar her muayenede enfeksiyon açısından değerlendirilmelidir. 12 haftalık tedaviden sonra PAŞİ ve/veya DYKİ ile belirlenen etki görülmemişse etanersept tedavisi kesilmelidir^(150,157).

3.YAN ETKİ VE GÜVENLİK

Etanersept uzun dönem sonuçlarıyla güvenli bir ilaç olarak gözükmektedir. Böbrek ve karaciğer yetmezliği riski etanersept kullanımıyla nadiren ilgilidir. Son on yılda etanersept, romatoid artrit ve inflamatuvar bağırsak hastalığı olan çok sayıda hastada kullanılmaya başlanmıştır. Bu hasta grubunda güvenli olarak gözükmeyle birlikte iyi planlanmış, pazara çıktıktan sonraki güvenlik çalışmaları az sayıdadır. İki yıl içinde 39 merkezden alınan 619 hasta ile yapılan bir çalışma, plasebo alan psoriasisli hastalar ve/veya genel populasyonla karşılaştırıldığında etanersept ile tedavi edilen hastalarda malignite ve enfeksiyon sıklığında artış olmadığını göstermektedir⁽¹⁵⁸⁾. Etanerseptin en sık gözlenen yan etkileri, enjeksiyon reaksiyonları ve enfeksiyonlardır (üst solunum yolu, bronşit, deri enfeksiyonları), pruritus sık görülür. Trombositopeni, ürtiker, anjioödem, ciddi enfeksiyonlar, kilo artışı ise ender karşılaşılan yan etkilerdir. Yine nadir görülenler arasında anemi, lökopeni, nötropeni, pansitopeni, vaskülit, subakut ve diskoid lupus eritemetozus, demiyelinizan hastalık, tüberküloz sayılırken, aplastik anemi çok nadir karşımıza çıkar⁽¹⁵⁹⁾.

Tablo 4. Etanersept ilişkili yan etkiler ⁽¹⁵⁶⁾	
En sık	Enjeksiyon yeri reaksiyonu
Sık	Enfeksiyon
Daha az	Tbc, latent Tbc aktivasyonu, kalp yetmezliği
Nadir	Allerjik reaksiyonlar, hematolojik yan etkiler, demiyelinizan hastalıklar
Çok nadir	Otoantikor oluşumu, ilaca bağlı lupus, malignite

Kuzey Amerika kaynaklı 506 hastayı kapsayan 2 ana araştırma, etanersept kullanan hastalarda plaseboya karşılaştırıldığında malignite ve enfeksiyon riskinde artış olmadığını göstermiştir⁽¹⁶⁰⁾. Antinükleer antikorlar (ANA) (%18) ve daha az oranda anti (ds) DNA antikor oluşumuna yol açsa da antikorlar IgM izotipinde olduğu için tedavi kesildiğinde kaybolurlar⁽¹⁵⁸⁾.

Paradoksal reaksiyonlar, psoriasis gelişimi (%1.5-5), püstüler psoriasis ve psoriasiform lezyonlar şeklinde karşımıza çıkabilir. Bu durum interferon alfa üretimine bağlanabilir. Topikal, sistemik ajanlar ile yönetilemez ise farklı gruptan bir biyolojik ajana geçiş yapılabilir^(161,162).

4. TEDAVİDE ÖZEL DURUMLAR

a.Hepatit/HIV

Etanersept hepatit B enfeksiyonu reaktivasyonu ile ilişkili bulunmuştur. Hepatit C enfeksiyonu olan hastalar etanersept tedavisi sırasında iyi değerlendirmeli ve izlenmelidir⁽¹⁶³⁾. Son yıllarda hepatosit yıkımı patogenezi ve kronik HCV enfeksiyonunda IFN alfa-2b tedavi direncinin TNF- α ile ilişkili olduğuna dair kanıtlar ortaya çıkmıştır. Bu bulgular ışığında anti TNF- α tedavisinin HCV olgularında yararlı olacağı düşünülebilir. Zein tarafından yürütülen, randomize, çift-kör, plasebo kontrollü bir faz II çalışmada önceden tedavi görmemiş HCV enfeksiyonlu olgulara etanersept ve IFN alfa-2b birlikte verilmiş HCV RNA olguların %63'ünde saptanamamıştır (plaseboda %32). Toksisite ve güvenlik sorunu yaşanmamıştır⁽¹⁶⁴⁻¹⁶⁶⁾. Bu konuda olgu bildirileri de mevcuttur⁽¹⁶⁷⁻¹⁶⁹⁾.

b.Pediyatrik kullanım

Juvenil idiyopatik artritte iki yaş üstü için 1999 yılında FDA onayı almıştır. 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 etanerseptte geçen çocuklarda PAŞİ 75 oranı %65, başından beri etanersept alanlarda %68 bulunmuştur. 48 hafta sonunda PAŞİ 75 oranı %80 olmuştur⁽¹⁷⁰⁾.

c.Kombinasyon tedavisi

Metotreksat ile kombinasyonu etkinliği arttırabilir ⁽¹⁷¹⁾.

Asitretin ile kombinasyonu, asitretinin tek başına kullanımından daha etkili bulunmuştur. Ek toksisite gözlenmemiştir ⁽¹⁷²⁾.

Etanersept ve DB-UVB'nin birlikte uygulandığı bir çalışmada, kombinasyon etanerseptin tek başına kullanımından daha etkili bulunmuştur. Ancak deri kanseri riski artışı göz önünde bulundurulmalıdır ⁽¹⁷³⁾.

	ÖNERİLER	YORUMLAR
Metotreksat	+/-	Psoriasisde araştırmalar devam ediyor, romatolojide yaygın olarak kullanılmaktadır
Siklosporin	-	Artmış immunsupresyon
Retinoidler	+	Yapılan bir randomize kontrollü çalışmada asitretinin 1x25 mg veya 2x25 mg dozunda etanersept ile kombinasyonunun benzer etkiye sahip olduğunu göstermiştir
Fumarik asit esterleri	-	Lenfopeniye dikkat
Biyolojikler	-	Artmış immunsupresyon
Fototerapi	-	Özellikle PUVA ile tedavi edilen hastalarda deri kanseri riski artabilir

5.KONTRENDİKASYONLAR

Aktif enfeksiyonlar ve TNF- α inhibitörleri grubuna özgü kontrendikasyonlar etanersept için de geçerlidir. Daha detaylı bir liste için Türkiye Psoriasis kılavuzu 2021'e bakılabilir ⁽¹⁵³⁾.

6. İLAÇ ETKİLEŞİMLERİ

Anakinra ile alındığında nötropeni ve ciddi enfeksiyon, immunsupresif ilaçlarla birlikte kullanıldığında immunsupresyonda artış, PUVA ile birlikte ise deri kanseri riski bulunur ⁽¹⁵⁰⁾. Etanersept ve abatasept eş zamanlı kullanımı etkinliği arttırmadığı gibi ciddi yan etki riskini arttırdığı için önerilmez ⁽¹⁵⁶⁾.

7. KANITLAR IŞIĞINDA TEDAVİ ÖNERİLERİ

- Siklosporin, metotreksat veya PUVA dahil diğer sistemik tedavilere cevap vermeyen, kontrendike olan veya bu tedavileri tolere edemeyen hastalarda, orta-şiddetli psoriasis ve psoriatik artrit tedavisinde kullanılır.
- İndüksiyon dozu (0-12 hafta): Haftada 2x25 mg veya 2x50 mg
- İdame dozu (13-24 haftalar): Eğer 12. haftada PAŞİ 75 elde edilmişse 2x25 mg/hafta, 50mg/hafta
- Eğer PAŞİ75 elde edilememiş, minimum PAŞİ 50 yanıtı mevcutsa 2x50mg/hafta
- Etkinlik 12. haftada değerlendirilir ve etkin ise tedaviye sürdürülebildiği kadar devam edilebilir.
- Etanersept aralıklı tedavide de etkin bulunmuştur
- Tedavi sırasında etkinliğin artırılması için düşük doz (7.5 mg/hafta) metotreksat ile kombinasyon yapılabilir.

İNFLİKSİMAB

İLGİN ERTAM SAĞDUYU

1.GENEL BİLGİLER

İnfliksımab, bir tümör nekroz faktörü- α (TNF- α) inhibitörü olan şimerik (fare/insan) monoklonal antikordur. Erişkin psoriasis, psoriatik artrit, romatoid artrit, ankilozan spondilit, erişkin ve çocuk Crohn ve ülseratif kolit tedavisinde de kullanılmaktadır^(174,176,177,178).

Tablo 1: İnfliksımab temel özellikleri

Özellik	Açıklama
Etki Mekanizması	TNF- α (Tümör Nekroz Faktör Alfa) inhibitörü
Molekül	Chimeric (insan-mouse) IgG1 κ monoklonal antikor
Onay Yılı	Psoriasis (FDA 2006, EMA 2006, Türkiye 2008) Psoriatik Artrit (FDA 2005, EMA 2005, Türkiye 2007) Crohn Hastalığı (FDA 1998, EMA 1999, Türkiye 2001)
Pozoloji	Doz: 5 mg/kg IV Uygulama Zamanı: 0, 2 ve 6. haftalarda yükleme dozu; ardından her 8 haftada bir idame dozu
Yarı Ömür	Yaklaşık 7–10 gün
Etki Alanı	Psoriasis, Psoriatik Artrit, Crohn Hastalığı, Romatoid Artrit
Öne Çıkan Etki	Hızlı etki başlangıcı, geniş endikasyon alanı
Klinik Çalışmalar	EXPRESS, EXPRESS II, RESTORE

a.Etki mekanizması

Çözünebilir TNF-alfa ve transmembran TNF-alfa'ya bağlanarak kompleman fiksasyonu ve antikor aracılı sitoliz oluşumu hızlı etkiden sorumludur^(175,175,176).

b.Kullanım şekli ve tedavi şeması

İnfliksımab intravenöz yolla uygulanmaktadır. 100mg'lık şişelerde toz halindedir ve 2-8 derecede saklanmalıdır. Uygulama dozu 5 mg/kg'dır. 20mg/kg'a kadar iyi tolere edilir. İnfüzyon süresi iki saatten az olmamalıdır. Solüsyon hazırlandıktan sonra en fazla 3 saat içinde verilmelidir. İndüksiyon dozu 0, 2 ve 6. haftada uygulandıktan sonra her 8 haftada bir idame dozu verilir. İnfüzyon sırasında ve bittikten sonraki bir saat boyunca hastalar infüzyon reaksiyonu açısından hastanede acil müdahale yapılabilecek şartlarda izlenmelidir. Dozun kilograma göre belirlenmesi obez hastalarda kullanımında avantajdır. Tedavi sırasında klinik etkinliğin azalması durumunda 4 haftada bir doz aralığına geçilebilir Sekiz haftadan daha uzun doz aralığı infüzyon reaksiyonu ve antikor gelişim riski nedeniyle etkinlik kaybına sebep olabilmektedir^(174, 177, 179, 180).

c.Etkinlik

Kronik plak psoriasisinde infliksimabın etkinliği ve güvenliliği, Faz 3 klinik araştırmalarda, hem pla-sebo, hem de metotreksata karşı üstün bulunarak ortaya konmuştur. İlgili çalışmaların detayları Türkiye Psoriasis Kılavuzu 2021'de özetlenmiştir⁽¹⁷⁴⁾.

d.Tedavi İzlemi

İnfliksımab tedavisi öncesinde,sırasında ve sonrasında önerilen hasta izlemi Tablo 2'de görülmektedir.

Tablo 2: İnfliksımab tedavi izlemi

Tedavi öncesi:

- Öykü (önceki tedaviler, mevcut diğer hastalıklar ve kullanılan ilaçlar, geçirilmiş malignite, nörolojik hastalıklar, konjestif kalp yetmezliği, enfeksiyon)
- Klinik inceleme -DYKI, PAŞİ, VYA kayıtları, artrit, prekanseröz lezyonlar ve deri kanserleri açısından muayene, lenfadenopati kontrolü, tüberküloz değerlendirmesi,aktif enfeksiyon, gebelik değerlendirmesi
- Laboratuvar testleri (Tablo 3'e bakınız)
- Aşı takvimi planlaması (hepatit B, influenza, pnömoni, herpes zoster aşılıarı açısından)

Tedavi sırasında:

- Klinik inceleme (3-6 ayda bir deri lezyonları, prekanseröz lezyonlar,enfeksiyonlar, nörolojik hastalıklar, konjestif kalp yetmezliği,artrit, ve lenfadenopati kontrolü,hastalık şiddeti ve yaşam kalitesi değerlendirmeleri)
- Laboratuvar testleri (Tablo 3'e bakınız)

Tedavi sonrası:

- Tedavi sonrası kontrasepsiyon gerekliliği için bilgilendirme

2.LABORATUVAR İZLEMİ

İnfliksımab tedavisi öncesinde ve sırasında yapılması gereken laboratuvar izlemi Tablo 3'de görülmektedir.

Tablo 3: İnfliksımab laboratuvar izlemi

Parametre	Tedavi Öncesi	3.ay	1.yıl
Tam kan sayımı, periferik yayma	+	+	+
SGOT, SGPT, GGT	+	+	+
Tam idrar testi	+	+	+
HBV seroloji	+		+
HCV seroloji	+		+
HIV seroloji	+		+
Gebelik testi	+		
PPD, Quantiferon	+		+
Akciğer grafisi	+		+

3. YAN ETKİ VE GÜVENLİK

Sık görülen yan etki infüzyon reaksiyonları, görüldüğü zamana göre akut (ilk 24 saat içinde) ve gecikmiş (1-14 gün) olarak ikiye ayrılmaktadır^(174,176,177,180,181). En sık görülen enfeksiyöz hastalık üst solunum yolu enfeksiyonudur. Daha önemli olan fırsatçı enfeksiyon ve özellikle endemik bölgelerde tüberküloz reaktivasyon riskinin artmasıdır. Latent tüberküloz riski olan hastalara 9 ay süreyle izoniazid profilaksisi verilmelidir^(174,180,181).

Mevcut kalp yetmezliğini kötüleştirdiğinden NYHA evre 3-4 kalp yetmezliğinde kullanılmamalıdır. Demiyelinizan hastalık gelişim riskini arttırmaktadır^(175,176,180,181). Bildirilen diğer yan etkiler arasında, karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma, antinükleer antikor (ANA) ve lupus benzeri sendrom gelişimi, lökopeni, nötropeni, trombositopeni ve hayatı tehdit eden pansitopeni gibi hematolojik bozukluklar gelişimi mevcuttur. İnfliksımab kullanımı ile lenfoma ve deri kanserinde risk artışı olabilir^(174,177,180,181,182).

Tablo 4: İnfliksimabın yan etkileri

Çok sık görülenler	Üst solunum yolu enfeksiyonu, baş ağrısı, karın ağrısı, mide bulantısı, ürtiker
Sık görülenler	Alt solunum yolu enfeksiyonları, baş dönmesi, tüberküloz reaktivasyon,
Seyrek görülenler	Lupus benzeri sendrom, kalp yetmezliği alevlenmesi, demiyelinizan hastalıklar
Nadir görülenler	Tüberküloz reaktivasyonu, lenfoma ve diğer maligniteler, ilaçla ilişkili hepatit

4.TEDAVİDE ÖZEL DURUMLAR

İnfliksimab tedavisi ile ilgili özel durumlar Tablo 5'de özetlenmektedir.

Tablo 5. İnfliksimab özel durumları

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

5.KONTRENDİKASYONLAR

Evre 3-4 kalp yetmezliğinin olması, aktif tüberküloz veya başka bir ciddi enfeksiyon varlığı, ilaca karşı alerjik reaksiyon öyküsü, malignite varlığı (tedavi edilmiş nonmelanom deri kanseri ve 5 yıl önce tedavi almış maligniteler hariç), demiyelinizan hastalık, multipl skleroz, canlı aşı, otoimmün hastalıkların varlığında kullanılmamalıdır^(174,178,181).

6.İLAÇ ETKİLEŞİMLERİ

Anakinra ve abatasept ile birlikte kullanılmamalıdır. Topikal steroidler, topikal kalsipotriol, metotreksat ve asitretin ile kombine edilebilir⁽¹⁷⁴⁾.

7.KANITLAR IŞIĞINDA TEDAVİ ÖNERİLERİ

- İnfliksimab, stabil olmayan psoriasis ve generalize püstüler psoriasis tedavisinde hızlı klinik yanıt (8-10hafta) avantajına sahip bir ajandır.
- Uygulama dozu 5mg/kg'dır.
- Düzensiz ve uzun infüzyon aralıkları nötralizan antikor gelişme riskini arttırmaktadır.
- İnfüzyon reaksiyonları açısından dikkatli olunmalıdır.
- Nötralizan antikor gelişimini azaltmak için metotreksat ile kombine edilebilir.
- 12 haftalık tedaviden sonra etkinlik devam ettiği ve yan etki gelişmediği sürece tedaviye devam edilebilir.

SERTOLİZUMAB

SAVAŞ YAYLI

1.GENEL BİLGİLER

Sertolizumab, konvansiyonel sistemik tedavilere yanıt vermeyen veya bu tedavilerin kontrendike olduğu orta şiddette veya şiddetli kronik plak psoriasis tedavisi için endike bir TNF- α inhibitörüdür. Romatoloji pratiğinde psoriatik artrit endikasyonundan sonra Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi tarafından 2018 yılında psoriasis tedavisi için onay almıştır. Sertolizumab, TNF- α 'ya karşı humanize bir monoklonal antikorun polietilen glikol ile pegilize edilmiş Fab kısmından oluşur.

Tablo 1: Sertolizumabın temel özellikleri

Özellik	Açıklama
Etki Mekanizması	TNF-alfa inhibitörü
Molekül	Pegile edilmiş Fab fragment monoklonal antikor
Onay Yılı	2018 (FDA), 2018(TR)
Pozoloji	Başlangıç: 400 mg SC (0., 2., 4. haftalar); Sonra 200 mg her 2 veya 4 haftada bir
Yarı Ömür	Yaklaşık 14 gün
Etki Alanı	Orta ve şiddetli plak tipi psoriasis, Psoriatik artrit, Ankilozan spondilit
Öne Çıkan Etki	PAŞİ75, PGA0/1 oranlarında plaseboya kıyasla anlamlı iyileşme; Etanersept ile karşılaştırmalı etkinlik
Klinik Çalışmalar	CIMPASI-1, CIMPASI-2 , CIMPACT

a.Etki mekanizması:

Diğer TNF- α inhibitörlerinden, Fc kısmının olmaması ve pegile oluşu ile ayrılan monoklonal antikor yapıdaki sertolizumab, TNF- α 'nın hem çözünür, hem de membrana bağlı formlarını bağlayarak kuvvetli bir TNF- α blokajı yapar. Fc kısmının olmaması, kompleman aracılı sitotoksiste ve antikora bağımlı hücrel sitotoksiste reaksiyonlarını önlerken, neonatal Fc reseptörüne bağlanmayışı ile de gebelikte plasental geçişin ihmal edilebilir düzeyde olmasını sağlar. Öte yandan, pegilasyon ise sertolizumabın dolaşımdaki yarı ömrünü uzatıp 14 güne çıkarmaktadır^(183,184).

b.Kullanım şekli ve tedavi şeması:

Standart başlangıç şeması subkutan enjeksiyonla iki haftada bir 400 mg olup, bu doz 200 mg'lık iki enjeksiyon şeklinde gerçekleştirilir. Kilosu 90 kg altında olan hastalarda ise, 0., 2. ve 4. haftalarda 400 mg ve ardından iki haftada bir 200 mg seçeneği de bulunmaktadır. Ülkemizde tedavi yanıtına göre idame tedavide, iki haftada bir 400 mg veya 200 mg seçenekleri değerlendirilebilmektedir.

c.Etkinlik:

Kronik plak psoriasisinde sertolizumabın etkinliği ve güvenliliği, Faz 3 klinik araştırmalarda (CIM-PASI1/CIMPASI2 ve CIMPACT), hem plasebo, hem de etanerseptle karşı üstün bulunarak ortaya konmuştur. İlgili çalışmaların detayları Türkiye Psoriasis kılavuzu 2021’de özetlenmiştir⁽¹⁸⁵⁻¹⁸⁷⁾.

d.Tedavi İzlemi:

Sertolizumab tedavisi öncesinde, sırasında ve sonrasında önerilen hasta izlemi Tablo 2’de özetlenmektedir.

Tablo 2: Sertolizumab tedavi izlemi**Tedavi öncesi:**

- Öykü (Önceki tedaviler, mevcut diğer hastalıklar ve kullanılan ilaçlar, geçirilmiş malignite, nörolojik semptomlar, konjestif kalp yetmezliği, enfeksiyon)
- Klinik inceleme -DYKI, PAŞI, VYA kayıtları, artrit, prekanseröz lezyonlar ve deri kanserleri açısından muayene, lenfadenopati kontrolü,tüberküloz değerlendirmesi,aktif enfeksiyonlar
- Laboratuvar testleri (Tablo 3’e bakınız)
- Aşı takvimi planlaması (hepatit B, influenza, pnömoni, herpes zoster aşırıları açısından)
- Gebelik değerlendirmesi (Çocuk sahibi olmak isteyenler bölümüne bakınız)

Tedavi sırasında:

- Klinik inceleme (3-6 ayda bir deri lezyonları, prekanseröz lezyonlar , nörolojik hastalıklar, lenfadenopati kontrolü, enfeksiyonlar, konjestif kalp yetmezliği, yaşam kalitesi ve hastalık şiddeti değerlendirmeleri,)
- Laboratuvar testleri (Tablo 3’e bakınız)

Tedavi sonrası:

- Tedavi sonrası kontrasepsiyon gerekliliği için bilgilendirme

2.LABORATUVAR İZLEMİ

Sertolizumab tedavisi öncesi ve sırasında yapılması gereken laboratuvar izlemi Tablo 3’de görülmektedir.

Tablo 3. Sertolizumab laboratuvar izlemi

Parametre	Tedavi öncesi	Tedavi izlemi		
	Tedavi öncesi	4.hafta	16.hafta	Her 3 ayda 1
Tam kan sayımı	X	X	X	X
ALT, AST	X	X	X	X
Kreatinin	X		X	X
Tam idrar testi	X		X	X
CRP	X	X	X	X
Sedimantasyon	X	X	X	X
Gebelik testi	X			
HBV, HCV	X			
HIV	X			
Quantiferon-TB*	X			

*Negatif sonuç varlığında yılda bir kez tekrarlanmalıdır.

3. YAN ETKİ VE GÜVENLİK

Yan etkilerin tam listesi için ilacın kısa ürün bilgisi takip edilmelidir. CIMPASI1/CIMPASI2 ile CIMPACT çalışmalarında sertolizumab, plasebo ve etanerseptle göre yeni bir güvenlik sinyali oluşturamamış, 1020 hastanın randomize edildiği bu çalışmalarda en sık bildirilen yan etkiler, CIMPASI1 ve CIMPASI2 çalışmalarında plasebo ile; CIMPACT çalışmasında ise etanersept ve plasebo ile istatistiksel anlamlı fark oluşturmamayan nazofarenjit ve üst solunum yolu enfeksiyonları olmuştur^(185,186).

Avrupa'dan sekiz ülke ve Kanada'nın dahil olduğu gerçek yaşam verisi sunan çokuluslu gözlemsel CIMREAL çalışmasında, 52 hafta takip edilen 399 hastada, herhangi bir yan etki oranı %30.6; şiddetli yan etki oranı %9.3 olarak bildirilmiş, ancak sertolizumab ile ilişkili bulunan şiddetli yan etki oranı %2.3 olarak saptanmıştır. Özellikle yan etkiler arasında fırsatçı enfeksiyonlar %0.3, hepatik olaylar %0.3, maligniteler %0.5 olarak listelenmiş; şiddetli kardiyovasküler olaylar, şiddetli sitopeni veya kanama bozuklukları, anafilaksi reaksiyonları dahil şiddetli hipersensitivite reaksiyonları veya demiyelizan hastalık benzeri bozukluklar bildirilmemiştir. Yan etkiler sebebi ile ilacı bırakma oranı yalnızca %2.8 olarak saptanmıştır⁽¹⁸⁸⁾.

TNF-alfa inhibitörleri grubunun bir üyesi olarak sertolizumabın başlangıç ve tedavi sürecinde kalp yetersizliği ve demiyelizan hastalıklar konusunda dikkatli olunmalıdır. Palmoplantar püstülosis başta olmak üzere paradoksal psoriasis reaksiyonları, akılda tutulması gereken diğer bir başlıktır⁽¹⁸⁹⁾.

Tablo 4. Sertolizumab ilişkili yan etkiler

Enfeksiyonlar – Viral üst solunum yolları, nazofarenjit*
İnjesiyon yeri reaksiyonları*
Latent tüberküloz alevlenmeleri
Hepatik enzimlerde artış
Hematolojik sistem yan etkileri
Alerjik reaksiyonlar
Otoantikor gelişimi, ilaç ilişkili lupus
Demyelizan hastalıklar
Maligniteler

*Klinik pratikte ön plandaki yan etkilerdir.

4. TEDAVİDE ÖZEL DURUMLAR

a.Gebelik ve laktasyon:

Prospektif farmakokinetik çalışmalardan 16 hasta içeren CRIB'de plasental geçişin, 19 hasta içeren CRADLE'de ise anne sütüne geçişin, ya hiç olmadığı ya da minimal düzeyde olduğu gösterilmiş, böylece çocuk planı olan kadın hastalarda, gebelik sürecinde veya laktasyonda olan hastalarda öncelikle tercih edilecek biyolojik ilaç olarak öne çıkmaktadır^(190,191).

b.Enfeksiyonlar:

Aktif enfeksiyon varlığında tedaviye ara verilmelidir. Bu kararda, enfeksiyonun şiddeti yanında diabetes mellitus veya artmış enfeksiyon riskine sahip hasta profili dikkate alınmalıdır.

c.Cerrahi:

Artmış enfeksiyon riski bulunan hastalarda, ertelenebilir cerrahi girişimlerin ilacın 3-5 yarılanma ömrü kadar süre ardına bırakılması değerlendirilebilir.

5. KONTRENDİKASYONLAR

Kontrendikasyonların tam listesi için ilacın kısa ürün bilgisi takip edilmelidir. Komplike olmayan lokalize ancak antibiyotik tedavisi gerektiren enfeksiyonlarda hasta bazlı bir karar verilebilir. Enfeksiyon işaretlerinin ortadan kalkması ve ilişkili tedavinin sonlanması ile psoriasis tedavisi kaldığı yerden devam ettirilebilir^(189,192).

Tablo 5. Sertolizumabın kontrendike olduğu durumlar**Kesin kontrendikasyonlar**

- İlaç aktif maddesi veya bileşenlerine karşı hipersensitivite
- Tüberküloz, hepatit B başta olmak üzere aktif enfeksiyonlar, sepsis
- Konjestif kalp yetersizliği (New York sınıflaması evre 3-4)

Rölatif kontrendikasyonlar

- Maligniteler, lenfoproliferatif hastalıklar
- Latent tüberküloz
- Tekrarlayan veya şiddetli enfeksiyon öyküsü, enfeksiyon riski yüksek hastalar
- Multiple skleroz veya sistemik lupus eritematozus varlığı

6. İLAÇ ETKİLEŞİMLERİ

İlaç etkileşimlerinin tam listesi için ilacın kısa ürün bilgisi takip edilmelidir. Artmış enfeksiyon riski sebebi ile sertolizumabın diğer immünsupresif ilaçlarla birlikte kullanımı genel olarak önerilmez. Psoriasis yönetiminde olmasa da, sertolizumaba yetersiz yanıt gösteren romatoid artritli hastaların dahil edildiği bir Faz 2 çalışmada bimekizumab ile kombinasyonunun etkinliği arttırmaya rağmen, yalnızca sertolizumab grubuna göre iki katın üzerinde tedavi ilişkili enfeksiyon-infestasyona yol açtığı bildirilmiştir. İki grup arasında tedaviye bağlı ciddi yan etki oranı benzer bulunmuştur⁽¹⁹³⁾. Sertolizumabın diğer immünsupresif biyolojikler ile kullanımı için daha fazla veriye ihtiyaç bulunmaktadır.

7. KANITLAR IŞIĞINDA TEDAVİ ÖNERİLERİ

- Orta şiddette veya şiddetli psoriasiste biyolojik tedavi seçeneklerindendir.
- Gebelik planında, gebelikte ve laktasyonda ön planda seçilecek sistemik tedavi olarak değerlendirilmektedir.
- Subkutan enjeksiyon formunda olup iki haftada bir 400 mg standart başlangıç dozu ardından (0., 2. ve 4.hafta), 200 mg veya 400 mg idame tedavisi şeklinde kullanılabilir.
- Etkinliği 16.haftada değerlendirilmelidir. PAŞİ90 yanıt oranları tatminkar düzeyde olup, yanıt oluşan hastalarda tedavi aralıksız devam ettirilir.

USTEKİNUMAB

MURAT BORLU

1.GENEL BİLGİLER

Ustekinumab p40 proteinini inhibe eden insan monoklonal G1 (IgG1) yapısında rekombinant monoklonal antikordur. p40 inhibisyonu ile İL12 ve İL23'ü bloke ederek etki gösterir. Psoriasis patogenezinde İL-12, İL-23 gibi sitokinlerin aşırı aktivitesi görülmektedir, bu sitokinler T hücre yanıtı indüklerler ve inflamasyon veya enfeksiyon sonucu dendritik antijen sunan hücrelerden salgılanır. İL-12 ve İL-23 aralarındaki bazı yapısal benzerliklere rağmen farklı immünolojik yolları kontrol ederler. İL-12; CD4 + T hücresinin CD4 + Th1 fenotipine farklılaşmasını stimüle ederek IFN- γ , TNF- α ve İL-2 salgılatır. Bunun aksine, İL-23; İL-21 ve TGF- β ile kombinasyon halinde CD4+ Th17 hücre farklılaşmasına neden olur ve İL-17, İL-22, TNF- α ve İL-1 β gibi diğer sitokinlerin salgılanmasına neden olur⁽¹⁹⁴⁻¹⁹⁷⁾.

Tablo 1: Ustekinumabın temel özellikleri

Özellik	Açıklama
Etki Mekanizması	İL-12/23p40 inhibitörü
Molekül	Human IgG1 κ monoklonal antikor
Onay Yılı	Psoriasis (FDA, EMA 2009, Türkiye 2013). Psoriatik artrit (FDA, EMA,Türkiye 2013), Crohn Hastalığı (FDA 2016)
Pozoloji	0 ve 4. hafta, ardından her 12 haftada bir (45–90 mg VKİ'ye göre)*
Yarı Ömür	15–32 gün
Etki Alanı	Psoriasis, PsA, Crohn
Öne Çıkan Etki	Geniş endikasyon, düşük immünojenisite
Klinik Çalışmalar	PHOENIX 1, PHOENIX 2

*Vücut ağırlığı 100 kg'ın altında olan hastalar için, başlangıçta subkutan yolla uygulanan 45mg'lık ilk dozu takiben 4 hafta sonra 45 mg'lık ikinci bir doz ve bunun ardından 12 haftada bir olmak üzere 45 mg'lık dozlar uygulanır. Vücut ağırlığı 100 kg'ın üzerinde olan hastalar için doz 90 mg'dır. 28. haftaya kadar tedaviye hiç yanıt vermeyen hastalarda tedavinin sonlandırılması düşünülmelidir (SUT'a göre 28. haftada ilaca devam için PAŞİ 75 yanıtının olması gerekir).

Ustekinumabın psoriasisde etkinliğinin çift kör plasebo kontrollü çalışmalarda, ayrıca diğer tedavi yöntemleri ile kafa kafaya çalışmalarda gösterilmiştir. PHOENIX 1, PHOENIX 2, ACCEPT ve PEARL isimli faz çalışmaları plaseboya ve etanercepte göre daha etkin bulunmuştur. Bu çalışmalarda PASİ 75 değerleri 45 mg doz için sırasıyla % 67.1, 66.7, 67.1, 67.0 olarak bulunmuştur, 90 mg dozlarda ise Faz 1, Faz 2 (4 haftada bir uygulama), PHOENIX 1, PHOENIX 2, ACCEPT çalışmaları PASİ 75 sırasıyla % 76.0, 81.0, 66.4, 75.7, 73.8 bulunmuştur. Psoriatik artrite etkinliği ise PSUMMIT ve PSUMMIT24 isimli çalışmalarda ortaya konmuştur⁽¹⁹⁵⁻¹⁹⁸⁾. Ustekinumabın psoriasis tedavisinde etkinliğini ve tercih edilme nedenini en iyi açıklayan veriler ise; tedavide kalım sürelerini ortaya koyan gerçek yaşam çalışmalarından gelmektedir. PSOLAR(n=3500), DermBio (n=3495), BADBIR (n=3523), ORBIT çalışmalarında gerçek yaşam verilerinde en fazla ilaçta kalım oranını sağlayan molekül ustekinumab olmuştur⁽¹⁹⁹⁻²⁰¹⁾.

a.Tedavi İzlemi:

Ustekinumab tedavisi öncesinde, sırasında ve sonrasında önerilen hasta izlemi Tablo 2'de özetlenmektedir.

Tablo 2: Ustekinumab tedavi izlemi

Tedavi öncesi

- Öykü (önceki tedaviler, mevcut diğer hastalıklar ve kullanılan ilaçlar, geçirilmiş malignite, enfeksiyon)
- Klinik inceleme (DYKİ, PAŞİ, VYA kayıtları, artrit kontrolü, prekanseröz lezyonlar ve deri kanserleri, lenfadenopati kontrolü, tüberküloz değerlendirmesi, aktif enfeksiyon kontrolü, gebelik değerlendirmesi)
- Laboratuvar testleri (Tablo 3'e bakınız)
- Aşı takvimi planlaması (hepatit B, influenza, pnömoni, herpes zoster aşılıarı açısından)

Tedavi sırasında

- Klinik inceleme (3-6 ayda bir deri lezyonları, artrit, enfeksiyonlar, tüberküloz semptomları, yaşam kalitesi ve hastalık şiddeti değerlendirmeleri, uygun gebelik kontrolü)
- Laboratuvar testleri (Tablo 3'e bakınız)

Tedavi sonrası

- Tedavi sonrası kontrasepsiyon gerekliliği için bilgilendirme

2.LABORATUVAR İZLEMİ

Ustekinumab tedavisi öncesi ve sırasında yapılması gereken laboratuvar izlemi Tablo 3'de görülmektedir.

Tablo 3: Ustekinumab laboratuvar izlemi

Parametre	Tedavi Öncesi	3 Ayda Bir	Yılda Bir
Tam kan sayımı	+	+	
Tam idrar testi	+	+	
Sedimentasyon	+	+	
ALT, AST	+	+	
Üre, kreatinin	+	+	
Glukoz	+	+	
CRP	+		
Gebelik testi	+		
PPD testi / Quantiferon	+		+
Akciğer grafisi	+		+
Anti-HIV testi	+		
HBV yüzey Ag, yüzey Ab, core Ab	+		
Anti-HCV	+		

3. YAN ETKİ VE GÜVENLİK

Ustekinumabın güvenlik profili hem faz III klinik çalışmalarda (PHOENIX-1 ve PHOENIX-2) hem de gerçek yaşam verilerinden elde edilen PSOLAR çalışmasında kapsamlı biçimde değerlendirilmiştir. PSOLAR çalışmasında kardiyovasküler olayların biyolojik tedavi almayan grupta daha yüksek oranda görüldüğü bildirilmiştir. PHOENIX çalışmalarında ustekinumab ile görülen yaygın ve ciddi advers olay oranları plasebo gruplarıyla benzerdir. En sık bildirilen advers olaylar enfeksiyonlardır (%21.5–31.4; plasebo: %20–26.7), nazofarenjit (%6.8–10.2), üst solunum yolu enfeksiyonları (%2.9–7.1), baş ağrısı (%4.6–5.5) ve artraljidir (%2.4–3.4). Ciddi advers olay insidansı %0.8–2.0 arasında değişmekte olup, bu oran plasebo grubuna benzerdir. 100 haftalık izlemde PHOENIX-2 çalışmasında 30 malignite vakası rapor edilmiş olup, bunların çoğu deri tümörüdür; bu bulgular ustekinumab ile malignite riskinin plasebo ve sağlıklı popülasyondakine benzer düzeyde olduğunu düşündürmektedir. Ayrıca ustekinumab ile tedavi edilen hastalarda aktif veya latent tüberküloz, atipik mikobakteri ya da Salmonella enfeksiyonu geliştiğine dair bildirim bulunmamaktadır.

Tablo 4: Ustekinumabın yan etkileri

Sıklık Kategorisi	Yan Etkiler
En sık	Nazofarenjit
Sık	Üst solunum yolu enfeksiyonları, Baş ağrısı
Daha seyrek	Artalji

4. TEDAVİDE ÖZEL DURUMLAR

- Ustekinumabın gebelerde kullanımı ile yeterli veri bulunmamaktadır. Ustekinumabın insanda anne sütüne karışıp karışmadığı bilinmemektedir. Doğurgan kadınların ustekinumab ile tedavi sırasında ve 15 hafta sonrasına kadar güvenilir kontraseptif kullanmaları önerilmektedir.
- Ustekinumabın 6 yaşından itibaren kullanımı yurt dışında onaylanmıştır. Ülkemizde 12 yaş üzeri kullanımı KÜB'te yer almaktadır. Ancak geri ödeme konusunda sıkıntılar hala giderilememiştir.
- Ustekinumab tedavisi sırasında diğer biyolojik ajanlarda olduğu gibi canlı bakteriyel ve viral aşılar uygulanmamalıdır. Aşı uygulanmadan önce tedaviye en az 15 hafta ara verilmeli ve tedaviye aşıdan 2 hafta sonra başlanmalıdır. Ustekinumab kullananlarda eşzamanlı olarak inaktifleştirilmiş ya da canlı olmayan aşılar kullanılabilir ⁽¹⁹⁴⁻¹⁹⁹⁾.

5. KONTRENDİKASYONLAR

Tablo 5: Ustekinumabın kontrendikasyonları

Mutlak Kontrendikasyonlar	Göreceli Kontrendikasyonlar
• Aktif enfeksiyonlar (sepsis, apse, fırsatçı enfeksiyonlar) • Aktif tüberküloz • İlaç veya içindeki diğer maddelere karşı aşırı duyarlılık • Malignite varlığı • İmmüsupresif tedavi	• 200 seanstan fazla PUVA tedavisi alan ve ardından siklosporin kullanan hastalar • HIV pozitif veya AIDS'li hastalar • Hepatit B veya C pozitif hastalar • Eşlik eden sistemik lupus eritematozus • Rekürren enfeksiyonlar • Canlı aşılar

6. İLAÇ ETKİLEŞİMLERİ

Ustekinumabın diğer biyolojiklerle birlikte kullanılması önerilmemektedir. Konvansiyonel bilinen bir ilaç etkileşimi bulunmamaktadır. Ustekinumab, sitokrom p450 enzimi üzerinden metabolize olmadığı için ilaç etkileşimleri beklenmemektedir.

Böbrek ve karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda farmakokinetik veriler mevcut değildir.

a. İmmunojenisite

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

7. KANITLAR IŞIĞINDA TEDAVİ ÖNERİLERİ

- Kombinasyon tedavisi için kontrollü çalışma yoktur. Lokal antipsoriatik ajanlarla kombinasyon yapılabilir. Biyolojik ajanlar da dahil olmak üzere diğer immün baskılayıcılar veya fototerapi ile birlikte kullanılmasıyla ilgili etkinlik ve güvenilirlik verileri bulunmamaktadır ^(208,209).
- Anafilaktik şok ya da başka allerjik reaksiyonlar gelişmesi halinde ustekinumab tedavisi hemen kesilmeli ve uygun tedavi başlanılmalıdır.
- Kullanıma hazır şırıngaların iğne kapağında lateks kauçuk bulunduğu için buna duyarlılığı olan hastalarda şiddetli allerjik reaksiyonlar gelişebilir 65 yaş ve üzeri hastalar ile gençler arasında herhangi bir genel farklılık gözlenmemiştir.
- Hepatik veya renal yetersizliği olan hastalara özgü çalışmalar yoktur.
- Çocuk doğurma potansiyeline sahip kadınlar tedavi sırasında ve tedaviden 15 hafta sonrasına kadar etkili doğum kontrol hapi kullanmalıdırlar.
- Ustekinumabın anne sütüne geçip geçmediği belli olmadığından tedavi sırasında ve tedaviden sonra 15 haftaya kadar bir sürede çocuklar emzirilmemelidir.
- Gebelik kategorisi B' dir.
- Ustekinumabın 12 haftada bir kullanımı seyrek dozlama hastalar tarafından tercih edilmektedir. Pandemi günlerinde enjeksiyonun seyrek uygulanması ihtiyacı ve subkutan uygulanabilmesi ek bir avantaj getirmektedir.
- Tedavide kalım oranının yüksek olması uzun dönem idame tedavisi için etkili ve uygun bir seçenek olduğunu göstermektedir.
- Vücut ağırlığına göre doz seçimi yapılabildiğinden obez hastalarda kullanım avantajı vardır.
- Hastalığın hızlı kontrol altına alınmasında ve aralıklı tedavide etkindir.
- Özel bölge tutulumlarında da etkinliği gösterilmiştir.
- Demiyelenizan hastalıklar, lupus eritematozus, kalp yetmezliğinde ilk tercih, inflamatuvar bağırsak hastalığında ikinci tercih olarak komorbiditelerde kullanılabilmesi ayrıca psoriatik artrit de etkili olması avantajdır.
- Etkinliği 16. haftada değerlendirilmelidir ⁽²⁰⁹⁻²¹¹⁾.

BİMEKİZUMAB

NİLGÜN ŞENTÜRK

1. GENEL BİLGİLER

Bimekizumab, hem İL-17A hem de İL-17F'nin biyolojik işlevlerini aynı anda ve seçici olarak inhibe eden humanize IgG1 monoklonal antikordur^(212,213). Bu yeni etki mekanizması, gen ekspresyonunda, inflamatuvar hücrelerin göçünde ve proinflamatuvar sitokin üretiminde izole İL-17A blokajına göre daha fazla azalma sağlayarak inflamasyonun daha kapsamlı bir şekilde bastırılmasına olanak tanır⁽²¹⁴⁾. Bimekizumab, İL-17RA inhibitörü brodalumab'ın aksine, İL-17E üzerinde hiçbir aktivite göstermez⁽²¹⁵⁾. Yapılan çalışmalarda bimekizumab'ın plaseboya, ustekinumab'a, adalimumab'a ve sekukinumab'a göre daha etkili olduğu gösterilmiştir^(214, 216-219).

Bimekizumab 160 mg lık kullanıma hazır enjektörler şeklinde piyasada bulunmaktadır. Psoriasis için önerilen doz : 0, 4, 8, 12 ve 16. haftalarda 320 mg (2x 160 mg kullanıma hazır kalem), 16. haftadan itibaren, 8 haftada bir 320 mg (2x 160 mg) şeklindedir. Eğer hasta 120 kg'dan fazlaysa, 16. haftadan sonra enjeksiyonlara 4 haftada bir olarak devam edilebilir⁽²¹³⁾.

Tablo 1: Bimekizumabın temel özellikleri

Özellik	Açıklama
Etki Mekanizması	İL-17A ve İL-17F'yi birlikte inhibe eden humanize IgG1 monoklonal antikor
Molekül	Humanize IgG1
Onay Yılı	2021 (EMA), 2023 (FDA), 2024 (TR)
Pozoloji	0, 4, 8, 12, 16. haftalarda 320 mg; sonrasında 8 haftada bir
Yarı Ömür	23 gün
Etki Alanı	Orta-şiddetli plak tipi psoriasis
Öne Çıkan Etki	Kombine İL-17A/F blokajı sayesinde yüksek etkinlik
Klinik Çalışmalar	BE READY, BE SURE, BE RADIANT, BE VIVID

Tedavi İzlemi:

Bimekizumab tedavisi öncesinde, sırasında ve sonrasında önerilen hasta izlemi Tablo 2'de özetlenmektedir.

Tablo 2: Bimekizumab tedavi izlemi**Tedavi öncesi**

- Öykü (önceki tedaviler, mevcut diğer hastalıklar ve kullanılan ilaçlar, geçirilmiş malignite, inflamatuvar bağırsak hastalığı, enfeksiyon)
- Klinik inceleme -DYKİ, PAŞİ, VYA kayıtları, artrit, prekanseröz lezyonlar açısından muayene, lenfadenopati kontrolü, tüberküloz değerlendirmesi, aktif enfeksiyon, gebelik değerlendirmesi
- Laboratuvar testleri (Tablo 3'e bakınız)
- Aşı takvimi planlaması (hepatit B, influenza, pnömoni, herpes zoster aşılıları açısından)

Tedavi sırasında

- Klinik inceleme (3-6 ayda bir deri lezyonları, enfeksiyonlar (tüberküloz, üst solunum yolu enfeksiyonu, kandida), inflamatuvar bağırsak hastalığı, ve lenfadenopati kontrolü, yaşam kalitesi ve hastalık şiddet değerlendirmeleri, uygun gebelik kontrolü)
- Laboratuvar testleri (Tablo 3'e bakınız)

Tedavi sonrası

- Tedavi sonrası kontrasepsiyon gerekliliği için bilgilendirme

2.LABORATUVAR İZLEMİ

Bimekizumab tedavisi öncesi ve sırasında yapılması gereken laboratuvar izlemi Tablo 3'de görülmektedir.

Tablo 3: Bimekizumab laboratuvar izlemi

Önerilen laboratuvar tetkikleri	Tedavi öncesi	3-6 ay sonra
Tam kan sayımı	✓	✓
Karaciğer enzimleri	✓	✓
Serum kreatinin	✓	
İdrar tetkiki	✓	
Gebelik testi	✓	
CRP	✓	
HBV/HCV	✓	
HIV	✓	
İnterferon gama salınım testi	✓	

3.YAN ETKİ VE GÜVENLİK

Yapılan çalışmalarda, bimekizumab'ın diğer İL-17 antagonistleri (iksekizumab ve sekukinumab) ve İL-17R antagonisti olan brodalumab ile benzer bir güvenlik profiline sahip olduğu ve iyi tolere edildiği gösterilmiştir⁽²²⁰⁾. Bimekizumab tedavisi ile ilişkili olarak bildirilen en sık advers olaylar nazofarenjit, oral kandidiyazis ve üst solunum yolu enfeksiyonlarıdır. Oral kandidiyazis vakalarının çoğu hafif veya orta şiddette olarak bildirilmiştir. İnflamatuvar bağırsak hastalığı (İBH), kararlaştırılmış intihar düşüncesi ve majör olumsuz kardiyak olayların sıklığı daha düşüktür^(216-218, 221).

a.İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı: İBH olan kişilerde bimekizumab ile ilgili veriler sınırlıdır. Çünkü Crohn hastalığı öyküsü olan hastalar faz III klinik çalışmalardan hariç tutulmuştur. Bimekizumab alan bir hastada ülseratif kolit vakası bildirilmiştir. Bu nedenle İBH öyküsü olan hastalarda bimekizumab reçete edilirken dikkatli olunması önerilir⁽²²²⁾.

b.Kandidiyazis: Klinik çalışmalarda, bildirilen oral kandidiyazis vakalarının çoğu hafif ila orta şiddette olup, standart tedaviye yanıt verir ve bimekizumab tedavisinin kesilmesini gerektirmez^(216, 217, 221, 223, 224). Bimekizumab ile ortaya çıkan oral kandidiyazis enfeksiyonlarının sıklığı, diğer İL-17 inhibitörleriyle gözlemlenenden daha fazladır. İL-17A ve İL-17F'nin ikili inhibisyonu, mukokutanöz savunmayı daha çok baskılayarak oral kandidiyazis riskini artırmaktadır. Oral kandidiyazis sıklığı bimekizumab tedavisinin sonraki yıllarında azalmaktadır^(223,224).

c.Diğer yan etkiler: Melanom dışı deri kanseri hariç 14 kanser bildirilmesine rağmen, bunların hiçbirisi tedavi ile ilişkilendirilmemiştir. Bunların dışında kardiyak olaylar, nötropeni, aşırı duyarlılık, enjeksiyon yeri reaksiyonu, KCFT ve GGT yüksekliği gibi advers olaylar gözlenmiştir⁽²²¹⁾. Adalimumab, ustekinumab ve sekukinumab ile karşılaştırıldığında bimekizumab ile daha yüksek oranda tedavi ile ilişkili hafif yan etkiler gözlenmiştir^(213, 218).

Tablo 4: Bimekizumabın yan etkileri

	Yan Etki
En sık	Nazofarenjit, Oral kandidiyazis, Üst solunum yolu enfeksiyonları
Sık	Enjeksiyon yeri reaksiyonu, KCFT ve GGT yüksekliği
Daha seyrek	Nötropeni, aşırı duyarlılık, kardiyak olaylar, inflamatuvar bağırsak hastalığı, İntihar düşüncesi, Majör kardiyovasküler yan etkiler

d.Doğ aşımı: Bimekizumab ile doz aşımı vakası bildirilmemiştir. Klinik çalışmalarda 320 mg'a kadar dozlar uygulanmıştır. Doz aşımı durumunda hasta izlenmeli ve uygun semptomatik tedavi başlatılmalıdır.

4.TEDAVİDE ÖZEL DURUMLAR

a.Gebelik ve Laktasyon: Bimekizumabın gebelik ve laktasyonda kullanımı ile ilgili yeterli veri yoktur. İnsanlarda bimekizumab'ın gebelikte riskli olup olmadığını değerlendiren çalışmalar yoktur. Maymunlarda yapılan bir çalışmada, insanlarda önerilen maksimum dozun 38 katına kadar dozlara maruz kalma durumunda büyüme geriliği, öğrenme veya davranış değişikliği bildirilmemiştir. Bimekizumabın emzirme döneminde kullanılması ile ilgili çalışmalar yapılmamıştır, ancak büyük protein molekülü yapısında olduğu için anne sütüne geçmez.

b.Cerrahi: Bimekizumab ile tedavi edilen hastalarda cerrahi yönetimi hakkında yeterli veri bulunmamaktadır. Ameliyattan önce bimekizumab'ı kesme kararı, cerrahi prosedürün türü ve riski, hasta özellikleri, tedavinin kesilmesi durumunda psoriasis şiddeti vb. gibi bireysel faktörlere dayanmalıdır.

5.KONTRENDİKASYONLAR

Klinik olarak aktif enfeksiyon varlığı bimekizumab kullanımı için kesin kontrendikasyondur. Gebelik ve inflamatuvar bağırsak hastalığı ise göreceli kontrendikasyon oluşturmaktadır.

6.İLAÇ ETKİLEŞİMLERİ

Bimekizumab ile herhangi bir ilaç etkileşimi beklenmemektedir. Diğer immünsupresan ajanlarla kombinasyonu konusunda çalışma yoktur.

7.KANITLAR IŞIĞINDA TEDAVİ ÖNERİLERİ

- Bimekizumab, psoriasisinin tedavisi için önemli avantajlar sunan yeni bir biyolojik ajandır. Bimekizumab'ın İL-17A ve İL-17F izoformlarını inhibe etmesi diğer mekanizmalara göre önemli avantaj sağlamaktadır. Klinik çalışmalarda adalimumab, ustekinumab ve sekukinumab ile karşılaştırılmış, hem hızlı yanıt hem de yanıtın sürdürülmesi bakımından daha yüksek etkinlik göstermiştir. Ayrıca, tedavi aralığının her 8 haftaya uzatılması etkinlik kaybına neden olmamıştır.
- Güvenlik açısından, bimekizumab klinik çalışmalarda iyi tolere edilmiş ancak orofaringeal kandidiyazis oranı artmıştır. Bu artış İL-17A ve İL-17F ikili blokajının öngörülebilir bir sonucudur. Bu vakaların çoğu hafif olup bimekizumab kullanımını engellemese de, hastaların ve klinisyenlerin kandidiyazis oranının arttığını bilmeleri ve bunun tedaviyi etkilemediğinden emin olmaları gerekir. Ayrıca bimekizumabın doz aralıkları uzatıldığında daha iyi bir güvenlik profili sergilemektedir.

BRODALUMAB**MURAT BORLU****1.GENEL BİLGİLER**

Brodalumab İL-17 reseptörüne bağlanan ve İL17 aktivasyonunu önleyerek etki gösteren bir insan anti interlökin-17 reseptör monoklonal antikordur ⁽²²⁵⁾. Brodalumab yüksek afinite ile insan İL-17RA'ya bağlanarak İL-17A, İL-17F, İL-25, İL-17C ve heterodimerik İL-17-A-F etkisini aynı anda nötralize eden tek İL-17 inhibitörüdür ⁽²²⁶⁾.

Tablo 1: Brodalumab Temel Özellikleri

Etki Mekanizması	İL-17RA (reseptör A) antagonisti
Molekül	Tam insan IgG2 monoklonal antikor
Onay Yılı	2017 (FDA), 2017 (EMA)
Pozoloji	210 mg SC, 0., 1., 2. haftalarda, ardından 2 haftada bir
Yarı Ömür	10.9–13.5 gün
Etki Alanı	Orta-şiddetli plak tipi psoriasis
Öne Çıkan Etki	İL-17A, İL-17C, İL-17F gibi alt grupları bloke ederek geniş etki
Klinik Çalışmalar	AMAGINE-1, -2, -3

Faz III klinik çalışmalar AMAGINE-1, AMAGINE-2 ve AMAGINE- 3'ü 12 haftalık tedaviden sonra, PAŞİ 75 yanıt oranları % 83 ile % 86 arasında ve PAŞİ 100 yanıt oranları % 37 ile % 44 arasında değişmiştir ^(230,231). Diğer Faz II ve III çalışmaların analizleri sonucunda da psoriasis semptomlarının değerlendirilmesi ve yaşam kalite indeksi verilerinde brodalumab belirgin etkili ve plasebodan üstün bulunmuş, ayrıca psoriatik artritte de etkinliği plasebodan üstün bulunmuştur. Generalize püstüler psoriasis ve eritrodermik psoriasisli hastalarda da etkili olduğu gösterilmiştir. İlaça karşı anti drug antikor düzeyi % 2.2 bulunmuştur ancak bunlar nötralizan nitelikte değildir.

a.Tedavi İzlemi:

Brodalumab tedavisi öncesinde, sırasında ve sonrasında önerilen hasta izlemi Tablo 2'de özetlenmektedir.

Tablo 2: Brodalumab tedavi izlemi**Tedavi öncesi**

- Öykü (önceki tedaviler, mevcut diğer hastalıklar ve kullanılan ilaçlar, geçirilmiş malignite, inflamatuvar bağırsak hastalığı, enfeksiyon ,depresyon ,intihar düşüncesi ve davranışı)
- Klinik inceleme -DYKI, PAŞİ, VYA kayıtları, artrit, prekanseröz lezyonlar açısından muayene, lenfadenopati kontrolü, tüberküloz değerlendirmesi, aktif enfeksiyon, gebelik değerlendirmesi
- Laboratuvar testleri (Tablo 3'e bakınız)
- Aşı takvimi planlaması (hepatit B, influenza, pnömoni, herpes zoster aşılıları açısından)

Tedavi sırasında

- Klinik inceleme (3-6 ayda bir deri lezyonları, tüberküloz, üst solunum yolu enfeksiyonu, kandida, inflamatuvar bağırsak hastalığı ve lenfadenopati kontrolü, yaşam kalitesi ve hastalık şiddet değerlendirmeleri, depresyon ve intihar düşüncesi, uygun gebelik kontrolü)
- Laboratuvar testleri (Tablo 3'e bakınız)

Tedavi sonrası

- Tedavi sonrası kontrasepsiyon gerekliliği için bilgilendirme

2.LABORATUVAR İZLEMİ

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

Brodalumab tedavisi öncesinde ve sırasında yapılması gereken laboratuvar izlemi Tablo 3'te görülmektedir.

Tablo 3: Brodalumab laboratuvar izlemi

Önerilen laboratuvar tetkikleri	Tedavi öncesi	3-6 ay sonra
Tam kan sayımı	✓	✓
Karaciğer enzimleri	✓	✓
Serum kreatinin	✓	
İdrar tetkiki	✓	
Gebelik testi	✓	
CRP	✓	
HBV/HCV	✓	
HIV	✓	
İnterferon gama salınım testi	✓	

3.YAN ETKİ VE GÜVENLİK

En sık gözlenen yan etkiler Faz III çalışmaları AMAGINE-1, AMAGINE-2 ve AMAGINE-3'te diğer İL-17 inhibitörleri ile gözlenenlere benzer şekilde sırasıyla üst solunum yolu enfeksiyonları, kandida enfeksiyonları, baş ağrısı, ve artraljilerdir. Geçici hafif nötropeni, plasebo grubundan daha fazla görülmüştür. Kandida enfeksiyonları, ustekinumab veya plasebodan daha fazla görülmüştür. Bu çalışmalarda ilişkili ciddi enfeksiyon bildirilmemiştir ^(232,233).

Sıklık Kategorisi	Yan Etkiler
En sık	Nazofarenjit, Baş ağrısı, Artralji
Sık	Üst solunum yolu enfeksiyonları, İshal, Miyalji
Daha seyrek	Depresyon, İntihar düşüncesi, Nötropeni

4.TEDAVİDE ÖZEL DURUMLAR

- Gebelik ve laktasyon döneminde kullanımına ait veri yoktur ve bu nedenle kullanılmamalıdır. Çocuklarda kullanımı yoktur, 18 yaş altında kullanılmamalıdır.
- Brodalumab özelinde önemli bir diğer konu ise geçmişte, brodalumab ile tedavi edilen hastalar arasında intihar ve depresyon riski konusundaki endişelerdir. AMAGINE-1 ve 2'nin açık etiketli uzama sırasında meydana gelen 4 intihar girişiminin birinde sonradan, kasıtsız eroin aşırı doz alımının neden olduğu kabul edildi. Sedef hastalığı olan hastalar arasında depresyon prevalansının nispeten yüksek olduğu ve depresyon, ilaç ve alkol kötüye kullanımı veya intihar düşüncesi öyküsü olan hastaların çalışma dışında tutulmadığı göz önüne alındığında, bu intiharların belirtilen yatkınlıklar veya ilaçla ilişkili olup olmadığını değerlendirmek zordur. Dört hastanın hepsinde altta yatan psikiyatrik bozukluklar olduğu ve intiharların hiçbirinin brodalumab ile aktif tedavi sırasında meydana gelmediği bildirilmiştir. Brodalumabın yarı ömrü yaklaşık 10.9 gün iken, intiharlar her bir deneğin son brodalumab dozundan 58, 27 ve 19 gün sonra ortaya çıkmıştır. FDA raporunda sonuç olarak "Brodalumab, sedef hastalığının tedavisinde kullanılan diğer ilaçlardan daha fazla depresyon veya intihar riskini artırmaz" denilmiştir ⁽²³³⁾.
- Brodalumab, endojen IgG 1 ile aynı şekilde hücre içi katabolizma yoluyla elimine edilir. Karaciğer ve böbrek yetmezliklerinde atılımı değişmez ⁽²²⁷⁻²²⁹⁾.

5. KONTRENDİKASYONLAR

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

İL-17 inhibitörleri ile ilgili en dikkat edilecek konulardan birisi inflamatuvar bağırsak hastalıklarıdır. İL-17 inhibitörleri, inflamatuvar bağırsak hastalıkları olanlarda genel olarak önerilmemektedir. İL-17A, bağırsak epitelinin bütünlüğü için koruyucu bir sitokin olarak kabul edilir. İL17A'nın blokajının bütünlüğün bozulmasını tetikleyeceği veya kolaylaştıracağı düşüncesi vardır. Bunun tersine İL-17 F'nin bağırsak mukozasındaki inflamasyonu artırıcı etkisi vardır. İL-17A ve İL-17F'nin bağırsak mukozasındaki etkisi karmaşıktır ve bazı yönleri için hala belirsizdir ^(232,233).

6.İLAÇ ETKİLEŞİMLERİ

Eş zamanlı midazolam kullanımında midazolamın serum konsantrasyonunu değiştirebilir. Sitokrom p 3A4 ve 3A5 üzerinde etkileri olabilir.

7.KANITLAR IŞIĞINDA TEDAVİ ÖNERİLERİ

- Brodalumab etkin tolere edilebilir ve diğer biyolojik ilaçlarla kıyaslanabilir güvenlik profilinde bir molekül olarak görünmektedir.
- Kullanımı sırasında özellikle inflamatuvar bağırsak hastalıklarına, kandida enfeksiyonlarına, nadir görülsede nötropeniye ve her ne kadar artık ilişkisiz kabul edilse de intihara meyilli hastalarda kullanımına dikkat edilmesi önerilir.
- Brodalumab henüz ülkemizde bulunmamaktadır ve kullanım onayı yoktur

İKSEKİZUMAB

İLGİN ERTAM SAĞDUYU

1.GENEL BİLGİLER

Orta şiddette ve şiddetli psoriasis hastalarının tedavisinde sistemik tedavi seçeneklerindendir. İksekizumab anti İL-17 monoklonal antikorudur⁽²³⁴⁻²⁴¹⁾.

Erişkin için önerilen başlangıç dozu 160 mg subkutan enjeksiyondur. Bunu takiben, 2, 4, 6, 8, 10 ve 12. haftalarda 80 mg uygulanır. Önerilen idame dozu 4 haftada bir 80 mg'dır.

İksekizumab çocuk hastada 6-18 yaş arası kullanılmaktadır. Çocuk hastada >50 kg başlangıç dozu 160 mg'ı takiben ayda bir 80 mg, 25-50 kg hastalar için başlangıç dozu 80mg'ı takiben ayda bir 40 mg, <25 kg hastalar için başlangıç dozu 40 mg'ı takiben ayda bir 20 mg'dır.

Gebelik kategorisi B'dir^(235,239,240,241).

Tablo 1: İksekizumabın temel özellikleri

Özellik	Açıklama
Etki Mekanizması	İL-17A inhibitörü
Molekül	Tam insan IgG4 monoklonal antikor
Onay Yılı	2016 (FDA), 2016 (EMA), 2018 (TR)
Pozoloji	0, 1, 2, 3, 4, 5, 6. haftalarda 160 mg başlangıç ardından 80 mg; sonra her 4 haftada bir
Yarı Ömür	13 gün
Etki Alanı	Orta-şiddetli plak tipi psoriasis, Psoriatik artrit, Ankilozan spondilit
Öne Çıkan Etki	Hızlı başlangıç etkisi, yüksek PAŞİ90/100 yanıt oranı, artrite etki, özel bölgelerde etkinlik çalışması mevcut
Klinik Çalışmalar	UNCOVER-1, -2, -3; SPIRIT

Tedavi İzlemi:

İksekizumab tedavisi öncesinde,sırasında ve sonrasında önerilen hasta izlemi Tablo 2'de özetlenmektedir.

Tablo 2: İksekizumab tedavi izlemi**Tedavi öncesi**

- Öykü (önceki tedaviler, mevcut diğer hastalıklar ve kullanılan ilaçlar, geçirilmiş malignite, enfeksiyon, İnflamatuvar bağırsak hastalığı)
- Klinik inceleme -DYKİ, PAŞİ, VYA kayıtları, artrit, prekanseröz lezyonlar ve deri kanserleri açısından muayene, lenfadenopati kontrolü, tüberküloz değerlendirmesi, aktif enfeksiyon varlığı, gebelik değerlendirmesi
- Laboratuvar testleri (Tablo 3'e bakınız)
- Aşı takvimi planlaması (hepatit B, influenza, pnömoni, herpes zoster aşılıları açısından)

Tedavi sırasında

- Klinik inceleme (3-6 ayda bir deri lezyonları, üst solunum yolu enfeksiyonu, tüberküloz, kandida, inflamatuvar bağırsak hastalığı, uygun gebelik kontrolü)
- Laboratuvar testleri (Tablo 3'e bakınız)

Tedavi sonrası

- Tedavi sonrası kontrasepsiyon gerekliliği için bilgilendirme

2.LABORATUVAR İZLEMİ

İksekizumab tedavisi öncesi ve sırasında yapılması gereken laboratuvar izlemi Tablo 3'de görülmektedir.

Tablo 3: İksekizumab laboratuvar izlemi

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

3.YAN ETKİ VE GÜVENLİK

Genel olarak iksekizumab iyi tolere edilir. Uzun dönem kullanım verilerinde beklenmeyen yan etki rapor edilmemiştir. En sık görülen yan etkiler, enjeksiyon yeri reaksiyonu (%20), üst solunum yolu enfeksiyonu, nazofarenjit, mukokutanöz kandida enfeksiyonu, dermatofit enfeksiyonu ve konjoktivittir. Enjeksiyon yeri reaksiyonu hafif şiddette kaşıntıdan, maküler eritem ve annüler eritemli plaklara kadar değişebilmektedir. Enfeksiyon riski metotreksat ile birlikte kullanım durumunda artmaktadır^(235,238,241).

Tablo 4: İksekizumabın yan etkileri

	Yan Etkiler
En sık	Enjeksiyon bölgesi reaksiyonları, Nazofarenjit, Üst solunum yolu enfeksiyonları,
Sık	Oral kandidiyazis, Baş ağrısı, Artralji
Daha seyrek	Ürtiker, Nötropeni, İBH alevlenmesi, Konjonktivit

4.TEDAVIDE ÖZEL DURUMLAR

Gebelerde iksekizumab kullanımı ile ilgili çalışma bulunmamaktadır. Hayvan çalışmalarında yüksek dozlarda fetüs gelişimine olumsuz etki gösterilememiş ancak yenidoğan ölümlerinde artış gözlenmiştir. Deney hayvanında anne sütüne geçtiği saptanmıştır. İnsanda emzirmede süte geçip geçmediği ile ilgili veri yoktur^(234,235,236).

İksekizumab kullanımı sırasında canlı aşılar yapılmamalıdır. İnaktive aşılar kullanılabilir. Herpes zoster için artmış bir risk görünmese de, herpes zoster aşısı yapılmasına hasta bazında karar verilmelidir⁽²⁴¹⁾.

5.KONTRENDİKASYONLAR

İksekizumaba veya taşıyıcıya karşı alerjik reaksiyon kesin kontrendikasyondur. İnflamatuvar bağırsak hastalığı hikayesi ya da aktif hastalık varlığı rölatif kontrendikasyon olarak tanımlanmıştır^(234,235,236,241).

6.İLAÇ ETKİLEŞİMLERİ

Interlökin 17, sitokrom P450 enzimlerini bloke edebilir. Bu yüzden İksekizumab kullanımı sırasında sitokrom P450 enzimlerinin ekspresyonu normal düzeye gelebilir. Özellikle dar terapötik indeksli ilaçları kullanırken dikkatli olunmalıdır. (Warfarin ve siklosporin doz düzenlenmesi gerekebilir)^(234,235,236).

7.KANITLAR IŞIĞINDA TEDAVİ ÖNERİLERİ

- Orta şiddette ve şiddetli psoriasis tedavisinde kullanılan sistemik tedavi seçeneğidir.
- Saçlı deri, tırnak, eritrodermik, püstüler ve artropatik psoriasisde etkilidir.
- Erişkin başlangıç dozu 160mg Sc uygulamayı takiben 2,4,6,8,10,12. haftalarda 80mg uygulanır. İdame dozu 4 haftada bir 80mg'dır.
- İksekizumab 6 yaş üzeri çocuk psoriasis hastada kullanılabilir. Çocuk hastada >50kg ise 160mg başlangıç dozunu takiben ayda bir 80mg'dır. 25-50kg arası çocuklarda başlangıç dozu, 80mg'ı takiben ayda bir 40mg, <25 kg altı çocuklar için başlangıç dozu 40mg'ı takiben ayda bir 20mg'dır.

SEKUKINUMAB

NİLGÜN ATAKAN

1.GENEL BİLGİLER

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

İL-17A psoriasis patogeneğinde önemli rol oynayan İL-17 sitokin ailesinin en bilinen ve etkili üyesidir. Sekukinumab İL-17A'ya selektif olarak bağlanarak nötralize eden, immünoglobulin G1/k izotipinde rekombinan, yüksek afiniteli, insan monoklonal antikorudur. 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 proinflamatuvar sitokinlerin, kemokinlerin ve doku hasarı araçlarının salınımını inhibe eder⁽²⁴²⁻²⁴⁴⁾.

Sekukinumabın orta ve şiddetli plak tip psoriasis ve skalp, palmoplantar, genital bölge ve tırnak tutulumu ile giden özel bölgelerin psoriasis, eritrodermik psoriasis ve psoriatik artrit tedavisindeki etkinliği ve güvenliliği başta ERASURE, FIXTURE, CLEAR, TRANSFIGURE, GESTURE olmak üzere çeşitli klinik çalışmalarla gösterilmiştir⁽²⁴⁵⁻²⁵²⁾.

Önerilen doz subkutan enjeksiyon yoluyla 300 mg olup başlangıç dozları 0, 1, 2, 3. ve 4. haftada olup, bunu takiben 4 haftada bir aylık 300mg idame dozu şeklinde uygulanır. Her 300 mg doz, 150 mg'lık iki subkutan enjeksiyon halinde uygulanır^(243,244).

Sekukinumab tedavisinin 16. haftasında PAŞİ 90-100 yanıtına ulaşılması etkinliğin en önemli göstergesidir. Etkinlik devam ettiği ve yan etki gelişmediği sürece tedaviye aylık doz uygulamaları ile devam edilir.

Tablo 1: Sekukinumabın temel özellikleri

Özellik	Açıklama
Etki Mekanizması	İL-17A inhibitörü
Molekül	Human IgG1/k monoklonal antikor
Onay Yılı	2015 (FDA, EMA), 2017 (TR)
Pozoloji	0, 1, 2, 3, 4. haftalarda 300 mg; sonra 4 haftada bir
Yarı Ömür	27 gün
Etki Alanı	Plak tipi psoriasis, Psoriyatik artrit, Ankilozan spondilit
Öne Çıkan Etki	Etkisi hızlı başlar, artritte etkili, tırnak, saçlı deri, palmoplantar psoriasisde etkinlik verisi bulunmakta
Klinik Çalışmalar	ERASURE, FIXTURE, CLEAR, GESTURE

a.Tedavi İzlemi:

Sekukinumab tedavisi öncesinde, sırasında ve sonrasında önerilen hasta izlemi Tablo 2'de özetlenmektedir⁽²⁵³⁾.

Tablo 2: Sekukinumab tedavi izlemi**Tedavi öncesi**

- Öykü (önceki tedaviler, mevcut diğer hastalıklar ve kullanılan ilaçlar, geçirilmiş malignite, enfeksiyon, inflamatuvar bağırsak hastalığı)
- Klinik inceleme (DYKİ, PAŞİ, VYA kayıtları, romatolojik anket, prekanseröz lezyonlar ve deri kanserlerinin incelenmesi, lenfadenopati kontrolü, aktif enfeksiyonlar, tüberküloz değerlendirme, gebelik değerlendirme)
- Laboratuvar testleri (Tablo 3'e bakınız)
- Aşı takvimi planlaması (hepatit B, influenza, pnömoni, herpes zoster aşılıları açısından)

Tedavi sırasında

- Klinik inceleme (3-6 ayda bir deri lezyonları, ve lenfadenopati kontrolü, üst solunum yolu enfeksiyon, kandida, tüberküloz ve inflamatuvar bağırsak hastalığı açısından değerlendirme, uygun gebelik kontrolü)
- Laboratuvar testleri (Tablo 3'e bakınız)

Tedavi sonrası

- Tedavi sonrası kontrasepsiyon gerekliliği için bilgilendirme

2.LABORATUVAR İZLEMİ

Sekukinumab tedavisi öncesi ve sırasında yapılması gereken laboratuvar izlemi Tablo 3'de görülmektedir.

Tablo 3: Sekukinumab laboratuvar izlemi

	Tedavi öncesi	3-6 ayda bir	12 ayda bir
Tam kan- CBC	X	X	X
ALT/AST/kreatinin	X	X	X
Tam idrar	X	X	X
HBs, anti HBs, anti HBc IgG	X		X
Anti HCV, anti HIV	X		X
CRP	X		X
Quantiferon	X		X
Akciğer grafisi	X		X

3.YAN ETKİLER VE GÜVENLİK

Sekukinumab tedavisi sırasında görülebilecek advers etkiler Tablo 4'de verilmektedir⁽²⁵⁴⁻²⁵⁶⁾.

Tablo 4: Sekukinumab tedavisi sırasında görülebilecek istenmeyen etkiler

Çok sık görülenler	Nazofarenjit, hafif ÜSZE
Sık görülenler	Herpes labialis, burun akıntısı, diyare, mukozal ve kutanöz kandida
Seyrek görülenler	Fungal enf.(t.pedis), eksternal otit, konjonktivit, ürtiker, nötropeni
Nadir görülenler	İBH varlığında hastalığın kötüleşmesi veya tetiklenmesi

Tedavi sırasında ortaya çıkabilecek viral, bakteriyel ve fungal enfeksiyonların çoğu tedavi kesmeyi gerektirmeyen ve kolaylıkla tedavi edilebilen enfeksiyonlar şeklinde seyretmektedir. Sekukinumab tedavisi klinik çalışmalar ve gerçek yaşam verilerine göre latent TBC aktivasyonu açısından oldukça güvenilir profile sahiptir^(257,258).

4.TEDAVİDE ÖZEL DURUMLAR

Gebelik ve laktasyon dönemlerinde insan verisi sınırlıdır; sekukinumab IgG1 antikoru olduğu için plasental geçiş potansiyeline sahiptir ve gebelikte kullanımı yalnızca yarar-zarar oranı dikkatle değerlendirildiğinde düşünülmelidir.

5.KONTRENDİKASYONLAR

Sekukinumab kullanımının kontrendike olduğu durumlar Tablo 5'te verilmektedir^(244,253).

Tablo 5: Sekukinumabın kontrendikasyonları	
Kesinlikle kullanılmayan durumlar:	Dikkatle kullanılması gereken durumlar:
Ciddi aktif enfeksiyonlar (aktif tbc) Aktif inflamatuvar bağırsak hastalığı varlığında	Gebelik/emzirme Hepatit B/C varlığı Malignite öyküsü İnflamatuvar bağırsak hastalığı varlığında (kendisi veya birinci derece yakınlarında)

6.İLAÇ ETKİLEŞİMLERİ

Sekukinumabın metotreksat dışındaki immünsüpresif ajanlarla kombinasyonu çalışılmadığından önerilmemektedir. Asitretin ile kombinasyonu özellikle eritrodermik ve püstüler psoriasisde etkili olmaktadır^(259,260). Sekukinumab antiinflamatuvar etkisi nedeniyle CYP450 enzim düzeylerini etkileyebilmektedir. Siklosporin ve warfarin ile dikkatli kullanılmalıdır. İlaç düzeyinin yaşamsal önemi olduğu durumlarda (warfarin gibi) tedavinin başlangıcında ilaç düzeylerinin monitorizasyonu daha dikkatli yapılmalıdır⁽²⁵⁴⁾.

7. KANITLAR IŞIĞINDA TEDAVİ ÖNERİLERİ

- Sekukinumab İL-17A ya karşı geliştirilmiş, tümü insan kaynaklı ve IgG1 yapısında olan bir monoklonal antikordur. Geleneksel sistemik tedavilere yanıt vermeyen veya bu tedavilerin kontrendike olduğu erişkin orta ve şiddetli kronik plak tip psoriasis tedavisi için endikedir.
- Sekukinumab özellikle aksiyel tutulum gösteren psoriatik artrit, palmoplantar, tırnak ve saçlı deri psoriasisinde hızlı ve yüksek etkinlik göstermekte ve tedavide monoterapi olarak önerilmektedir.
- Sık görülen istenmeyen etkileri nazofarenjit, herpes labialis, burun akıntısı, diyare, mukozal ve kutanöz kandida enfeksiyonunda artış olarak sayılabilir, ancak tümü kolaylıkla yönetilerek tedavi kesilmesini gerektirmemektedir.
- Latent TB aktivasyonu ve aktif TB açısından güvenliliği yüksektir. Kendisinde veya birinci derece yakınında inflamatuvar bağırsak hastalığı olanlarda dikkatli kullanılması ve mutlaka hastaların gastroenteroloji ile birlikte takibi önerilmektedir.

GUSELKUMAB**ESRA ADIŞEN****1.GENEL BİLGİLER**

İnterlökin (İL)-23, İL-6/İL-12 sitokin ailesinin bir üyesidir. İL-23, p19 ve p40 olmak üzere iki alt birimden oluşan bir heterodimerdir. p40 alt birimi hem İL-23 hem de İL-12 için ortaktır. İL-12'nin ayrıca bir p35 alt birimi, İL-23'ün ise bir p19 alt birimi vardır. İL-23 biyolojik etkilerini, CD4, CD8 ve $\gamma\delta$ T hücre alt-gruplarının yanı sıra NK hücreleri, nötrofiller, mast hücreleri, lenfoid hücreler ve makrofajlarda da bulunan İL-23 reseptör kompleksine bağlanarak gösterir. Psoriasisdeki kutanöz inflamasyonun gelişmesinde İL-23'ün rolü olduğu düşünülmektedir⁽²⁶¹⁻²⁶³⁾. Guselkumab İL-23'ün p19 alt birimine bağlanarak İL-23'ün çeşitli immün hücrelerin yüzeyindeki İL-23 reseptörüne bağlanmasını önleyen, subkutan yolla uygulanan immünoglobulin G1 λ (IgG1 λ) izotipinde tamamen insan monoklonal antikordur^(262,265).

Tablo 1: Guselkumabın temel özellikleri

Özellik	Açıklama
Etki Mekanizması	İL-23p19 inhibitörü
Molekül	Human IgG1 λ monoklonal antikor
Onay Yılı	2017 (FDA), 2018 (EMA), 2021 (TR)
Pozoloji	0 ve 4. hafta, ardından her 8 haftada bir 100 mg subkutan
Yarı Ömür	15-18 gün
Etki Alanı	Orta-şiddetli plak tipi psoriasis, psoriyatik artrit, inflamatuvar bağırsak hastalığı,
Öne Çıkan Etki	Yüksek PASİ90/100 oranları, inflamatuvar hafızaya etki, uzun ilaçta kalım
Klinik Çalışmalar	VOYAGE 1, VOYAGE 2, NAVIGATE, ECLIPSE, GUIDE

Subkutanöz guselkumabın orta-şiddetli psoriasisdeki etkinliği, dört çok merkezli Faz III çalışmada değerlendirilmiştir: VOYAGE 1 (n=837), VOYAGE 2 (n=992), NAVIGATE (n=268) ve ECLIPSE (n=1048). VOYAGE 1'de 16. haftada guselkumabın PASİ90 oranı %73.3 olup adalimumab (%49.7) kıyasla üstündü; 48. haftada PASİ100 oranı %47.4 ile adalimumaba (%23.4) kıyasla belirgin daha yüksekti. VOYAGE 2'de 24. haftada guselkumabın PASİ90 ve PASİ100 oranları sırasıyla %75.2 ve %44.2 olarak adalimumaba (%54.8, %26.6) karşı üstün bulundu. NAVIGATE çalışmasında ustekinumaba yanıt vermeyen olgularda 52. haftada guselkumab, PASİ90 (%51.1 vs. %24.1), PASİ100 (%20 vs. %7.5) yanıtlarında anlamlı fark sağlamıştır. ECLIPSE çalışmasında ise 48. haftada guselkumab ile PASİ90 yanıtı %84.5 iken sekukinumabta bu oran %70 olup, diğer ikincil sonlanım noktalarında da guselkumab lehine avantaj gösterilmiştir. Bu bulgular, guselkumabın yalnızca erken dönemde değil, tedaviye yanıtız veya sekonder etkisizlik gelişen olgularda da kalıcı ve yüksek etkinlik sağladığını ve yaşam kalitesine olumlu katkıda bulunduğunu göstermektedir.

GUIDE çalışması (n=1.139), guselkumabın erken kullanımının ve doz aralıklarının etkinlik üzerindeki etkisini araştırmıştır. PASI=0 yanıtı alan “süper yanıtlayıcılar” arasında 8 haftalık (q8w) ve 16 haftalık (q16w) dozlamalar benzer etkinlik göstermiştir. Tedavi kesildikten sonra relaps halinde yeniden başlanan hastalarda hızlı ve etkili yanıtlar gözlenmiştir. Özellikle semptom başlangıcından kısa süre sonra tedavi başlanan hastalarda, tedavisiz geçen sürede de hastalık kontrolü daha uzun süreyle devam etmiştir. Bu bulgular, guselkumabın potansiyel hastalık-modifiye edici etkisini desteklemektedir⁽²⁷⁴⁾.

ECLIPSE ve VOYAGE 1-2 çalışmalarının uzun dönem verileri, klinik yanıtın 5 yıla kadar sürdüğünü ortaya koymuştur⁽²⁷⁸⁻²⁸⁰⁾. Ayrıca, gerçek yaşam verileri de bu etkinliği desteklemektedir⁽²⁷⁸⁾.

a.Tedavi İzlemi

Guselkumab tedavisi öncesinde, tedavi sırasında ve sonrasında önerilen hasta izlemi Tablo 2’de özetlenmektedir.

Tablo 2: Guselkumab tedavi izlemi

Tedavi öncesi

- Öykü (önceki tedaviler, mevcut diğer hastalıklar ve kullanılan ilaçlar, geçirilmiş malignite, enfeksiyon)
- Klinik inceleme -DYKİ, PASİ, VYA kayıtları, artrit, prekanseröz lezyonlar ve deri kanserleri, lenfadenopati kontrolü, tüberküloz değerlendirmesi, aktif enfeksiyon varlığı, gebelik değerlendirmesi
- Laboratuvar testleri (Tablo 3’e bakınız)
- Aşı takvimi planlaması (hepatit B, influenza, pnömoni, herpes zoster aşılıları açısından)

Tedavi sırasında

- Klinik inceleme (3-6 ayda bir deri lezyonları, prekanseröz lezyonlar, enfeksiyonlar, tüberküloz semptomları, lenfadenopati kontrolü, yaşam kalitesi ve hastalık şiddeti değerlendirmesi, uygun gebelik kontrolü)
- Laboratuvar testleri (Tablo 3’e bakınız)

Tedavi sonrası

- Tedavi sonrası kontrasepsiyon gerekliliği için bilgilendirme

2.LABORATUVAR İZLEMİ

Guselkumab tedavisi öncesinde ve sırasında düzenli laboratuvar takibi diğer biyolojik ajanlara benzerdir^(281,182,285).

Tablo 3: Guselkumab laboratuvar izlemi

Önerilen laboratuvar tetkikleri	Tedavi öncesi	3-6 ay sonra	12 ay sonra
Tam kan sayımı	✓	✓	
Karaciğer enzimleri	✓	✓	
Serum kreatinin	✓		
İdrar tetkiki	✓		
Gebelik testi	✓		
CRP	✓		
HBV/HCV	✓		
HIV	✓		
İnterferon gama salınım testi	✓		✓
Akciğer grafisi	✓		

3. YAN ETKİLER VE GÜVENLİK

Guselkumab dört faz III araştırmada orta-şiddetli plak psoriasisli olan erişkinlerde iyi tolere edilmiştir. Faz III çalışmaların 156.haftaya kadar ki uzatma fazlarında güvenliği tehlikeye atacak yeni yan etkiler tespit edilmemiştir^(261,263,264,269-271,283).

Guselkumab Faz III çalışmalarında 44.haftada %5.3, 48.haftada %6.6, 60.haftada %9 ve 156.haftada %9 oranında ilaç antikorları belirlenmiştir. Antikorların klinik etkinlik veya enjeksiyon yeri reaksiyonlarıyla ilişkisi gösterilmemiştir^(273,284).

Tablo 4 : Guselkumabın yan etkileri

	Yan Etkiler
En sık	Nazofarenjit, üst solunum yolları enfeksiyonları
Sık	Baş ağrısı, ishal, artralji
Daha seyrek	Enjeksiyon yeri reaksiyonları, kandidiyazis, GGT artışı

4. TEDAVİDE ÖZEL DURUMLAR

Gebelik ve emzirme dönemlerinde guselkumabın güvenliliğine dair veriler sınırlıdır. Hayvan çalışmalarında teratojenite bildirilmemiş olmakla birlikte, insanlarda çalışma verileri yetersizdir, FDA gebelik kategorisi B'dir. Yaşlı hastalarda (≥ 65 yaş) yapılan analizlerde yan etki profili genç popülasyona benzer bulunmuştur; ancak farmakokinetik farklılıklar değerlendirilmemiştir. İmmünsüprese bireyler veya malignite öyküsü olan hastalarda kullanımına ilişkin dikkatli hasta seçimi ve bireyselleştirilmiş kararlar önerilir^(281,282,285).

Guselkumab, özellikle periferik eklem tutulumu olan psoriatik artrit hastalarında etkinliği kanıtlanmış bir seçenektir. DISCOVER-1 ve DISCOVER-2 faz III çalışmalarında, hem biyolojik tedavi deneyimi olan hem de olmayan hastalarda, 24. haftada anlamlı ACR20/50/70 yanıtları elde edilmiştir^(286,287). Entezit ve daktilit gibi periferik inflamatuvar bileşenlerde de önemli iyileşmeler sağladığı bildirilmiştir. Bu nedenle, güncel EULAR (2023) ve GRAPPA (2021) kılavuzları, aktif periferik PsA'sı olan ve klasik DMARD'lara yanıt vermeyen hastalarda İL-23 inhibitörlerini, özellikle de guselkumab'ı önerilen biyolojik ajanlar arasında değerlendirmektedir^(288,289). Guselkumabın klasik aksiyel spondiloartrit (axSpA) kriterlerini karşılayan hastalarda etkinliği sınırlı düzeyde araştırılmıştır. Ancak COSMOS çalışması, MRI ile doğrulanmış aksiyel PsA'sı olan hastalarda guselkumab'ın spinal inflamasyonu ve hastalık aktivitesini azaltabileceğini göstermiştir⁽²⁹⁰⁾. GRAPPA axPsA'da, MRI ile gösterilmiş inflamasyon varlığında guselkumab gibi ajanların bireyselleştirilmiş olarak düşünülebileceğini belirtmektedir⁽²⁸⁹⁾.

5. KONTRENDİKASYONLAR

Guselkumabın bilinen kontrendikasyonu, etken maddeye veya yardımcı maddelere karşı aşırı duyarlılıktır. Aktif şiddetli enfeksiyon varlığı durumunda (örn. aktif tüberküloz, sistemik fungal enfeksiyonlar) tedavi ertelenmelidir. Ayrıca, immünsüpresif tedavi alan ya da malignite öyküsü bulunan bireylerde dikkatli olunmalı, risk-fayda değerlendirmesi hasta özelinde yapılmalıdır^(281,282,285).

6. İLAÇ ETKİLEŞİMLERİ

Guselkumab sitokine yönelik hedeflenmiş bir biyolojik ajan olduğundan klasik farmakokinetik ilaç etkileşimlerine yol açmaz. Sitokine bağımlı CYP450 enzimlerinin regülasyonunu dolaylı olarak etkileyebilmesi nedeniyle, dar terapötik aralıklı ilaçlar (örn. varfarin, siklosporin) ile birlikte kullanılırken dikkatli olunması önerilmektedir^(281,282,285).

7. KANITLAR IŞIĞINDA TEDAVİ ÖNERİLERİ

- VOYAGE 1 ve 2, NAVIGATE ve ECLIPSE çalışmaları guselkumabın orta ve şiddetli plak tipi psoriasis tedavisinde hem plasebo hem de adalimumab, ustekinumab ve sekukinumab gibi diğer biyolojik ajanlara üstün etkinlik ve benzer güvenlik profili gösterdiğini ortaya koymuştur. PASİ90 ve PASİ100 yanıt oranları guselkumab grubunda istikrarlı olarak daha yüksektir. Ayrıca, ustekinumab ve adalimumaba yanıtı olmayan olgularda da guselkumabın etkili olduğu NAVIGATE çalışması ile gösterilmiştir. Bu nedenle güncel kılavuzlarda guselkumab, sistemik tedaviye aday orta-şiddetli plak tipi psoriasisde ilk basamak biyolojik ajanlar arasında yer almaktadır.
- Tırnak, saçlı deri ve palmoplantar psoriasis gibi zor tedavi edilen durumlarda da etkinlik göstermiştir.
- Guselkumabın generalize püstüler psoriasis ve eritrodermik psoriasisde de etkinliği ve güvenilirliği çalışılmıştır. Guselkumab, periferik tutulumlu PsA da etkili iken aksiyel hastalıkta bireysel değerlendirme yapılmalıdır.
- Uzun dönem tedavi kalımının yüksek olduğu gösterilmiştir; PSOLAR, BADBIR ve ORBIT gerçek-yaşam kohortlarında guselkumab, diğer ajanlara kıyasla en uzun ilaçta kalım süresini sağlamıştır⁽²⁶⁶⁻²⁶⁸⁾.
- Tedavi kesildikten sonra yeniden başladığında, hızlı yanıt elde edildiği gösterilmiştir; GUIDE faz 3'te relaps sonrası yeniden tedavi edilen hastaların %92.5'i 24. haftada PASİ < 3 düzeyine ulaşmıştır⁽²⁷⁴⁾.
- Hastalık süresi ≤2 yıl olan hastalarda süper hızlı tedavi yanıtı alınma oranı yüksektir.
- Erken başlanılan tedavinin hastalık seyrini olumlu modifiye ettiği izlenmiştir; semptom başlangıcından kısa süre sonra tedavi uygulanan hastalarda tedavisiz geçen sürenin daha uzun olduğu gözlenmiştir⁽²⁷⁴⁾.
- Veriler, seçilmiş hastalarda daha seyrek dozlamamanın bile klinik yanıtı koruyabildiğini göstermekte ve dozlamada bireyselleştirme olasılığını ortaya koymaktadır. Guselkumab ile sürdürülen tedavinin kesilmesinin ardından relapsların çoğunlukla hızlı ve etkili şekilde kontrol altına alınabildiğini ortaya konmuştur⁽²⁷⁴⁾.
- Ciddi enfeksiyon, malignite, Crohn hastalığı aktivasyonu ve TB reaktivasyonu insidansının düşük kaldığı gösterilmiştir; klinik çalışmalar ve gerçek-yaşam verileri bu güvenlik profilini desteklemiştir⁽²⁶⁵⁻²⁷²⁾.

RİSANKİZUMAB

SAVAŞ YAYLI

1.GENEL BİLGİLER

Risankizumab, konvansiyonel sistemik tedavilere yanıt vermeyen veya bu tedavilerin kontrendike olduğu orta şiddette veya şiddetli kronik plak psoriasis tedavisi için endike bir İnterlökin- 23 (İL-23) inhibitörüdür. Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi tarafından 2019 yılında psoriasis tedavisi için onay almıştır. Risankizumab, İL-23'e karşı geliştirilmiş humanize IgG1 yapıda bir monoklonal antikordur.

Tablo 1: Risankizumabın temel özellikleri

Özellik	Açıklama
Etki Mekanizması	İL-23p19 inhibitörü
Molekül	Humanize IgG1 monoklonal antikor
Onay Yılı	2017 (FDA), 2018 (EMA), 2020 Aralık (TR)
Pozoloji	150 mg subkutan: Başlangıçta 0. ve 4. haftalarda, ardından her 12 haftada bir idame dozu
Yarı Ömür	Yaklaşık 28 gün
Etki Alanı	Orta-şiddetli plak tipi psoriasis, Psoriyatik artrit, İnflamatuvar bağırsak hastalığı
Öne Çıkan Etki	Yüksek PAŞİ90/100 oranları, uzun ilaçta kalım, düşük nüks oranı
Klinik Çalışmalar	UltIMMa-1, UltIMMa-2, IMMhance, IMMvent, IMMerge

a.Etki mekanizması:

Risankizumab, İL-23'ün p19 alt birimine bağlanarak İL-23'ün İL-23 reseptörü ile etkileşime girmesini ve böylece ardından gelen sitokin trafiğini engelleyerek etkisini gösterir⁽²⁹¹⁾.

b.Kullanım şekli ve tedavi şeması:

Standart başlangıç şeması dört hafta arayla subkutan enjeksiyonla gerçekleştirilen 150 mg enjeksiyonlardır. Bunun ardından 12 haftada bir kez 150 mg olarak subkutan uygulamaya devam edilir.

c.Etkinlik:

Kronik plak psoriasisinde risankizumabın etkinliği ve güvenliliği, Faz 3 klinik araştırmalarda (IMMhance, IMMvent, UltIMMa-1/2 ve IMMerge), hem plasebo, hem de adalimumab, ustekinumab ve sekukinumaba karşı üstün bulunarak ortaya konmuştur. İlgili çalışmaların detayları Türkiye Psoriasis Kılavuzu 2025'de özetlenmiştir⁽²⁹²⁻²⁹⁵⁾.

d.Tedavi izlemi:

Risankizumab tedavisi öncesinde, sırasında ve sonrasında önerilen hasta izlemi Tablo 2'de özetlenmektedir.

Tablo 2: Risankizumab tedavi izlemi**Tedavi öncesi**

- Öykü (önceki tedaviler, mevcut diğer hastalıklar ve kullanılan ilaçlar, geçirilmiş malignite, enfeksiyon)
- Klinik inceleme -DYKİ, PAŞİ, VYA kayıtları, artrit, prekanseröz lezyonlar ve deri kanserleri açısından muayene, lenfadenopati kontrolü, tüberküloz değerlendirmesi, aktif enfeksiyon varlığı, gebelik değerlendirmesi.
- Laboratuvar testleri (Tablo 3'e bakınız)
- Aşı takvimi planlaması (hepatit B, influenza, pnömoni, herpes zoster aşılıları açısından)

Tedavi sırasında

- Klinik inceleme (3-6 ayda bir deri lezyonları, prekanseröz lezyonlar, enfeksiyon ve lenfadenopati kontrolü, tüberküloz semptomları, yaşam kalitesi ve hastalık şiddeti değerlendirmesi, uygun gebelik kontrolü)
- Laboratuvar testleri (Tablo 3'e bakınız)

Tedavi sonrası

- Tedavi sonrası kontrasepsiyon gerekliliği için bilgilendirme

2. LABORATUVAR İZLEMİ

Risankizumab tedavisi öncesi ve sırasında yapılması gereken laboratuvar izlemi Tablo 3'de görülmektedir.

Tablo 3. Risankizumab laboratuvar izlemi

Parametre	Tedavi izlemi		
	Tedavi öncesi	16.hafta	Her 3 ayda 1
Tam kan sayımı	X	X	X
ALT, AST	X	X	X
Kreatinin	X	X	X
Tam idrar testi	X	X	X
CRP	X	X	X
Sedimantasyon	X	X	X
Gebelik testi	X		
HBV, HCV	X		
HIV	X		
Quantiferon-TB*	X		

*Negatif sonuç varlığında yılda bir kez tekrarlanmalıdır.

3. YAN ETKİ VE GÜVENLİK

Yan etkilerin tam listesi için ilacın kısa ürün bilgisi takip edilmelidir. IMMhance, IMMvent, UltIM-Ma-1/2 ve IMMerge çalışmalarında risankizumab, plasebo, adalimumab, ustekinumab ve sekükinumaba göre yeni bir güvenlik sinyali oluşturmamış, 1500'ün üzerinde hastanın randomize edildiği bu çalışmalarda en sık bildirilen yan etkiler, nazofarenjit, üst solunum yolu enfeksiyonları, baş ağrısı ve eklem ağrısı olmuştur⁽²⁹²⁻²⁹⁵⁾.

Gerçek yaşam verisi sunan çok uluslu retrospektif bir çalışmada, 52 hafta takip edilen 291 hastada, herhangi bir yan etki oranı %4.5 olarak bildirilmiş, herhangi bir şiddetli yan etki ise kayıtlara geçmemiştir. Yan etkiler sebebi ile ilacı bırakma oranı yalnızca %0.7 olarak saptanmıştır. Bildirilen yan etkiler içinde halsizlik ve alopesi, sırasıyla %1 ve %0.7 olarak listelenmiştir⁽²⁹⁶⁾. Ülkemizden risankizumab tedavisi alan 41 hastayı da içeren 52 haftalık bir gerçek yaşam retrospektif çalışmasında ise bu hastalardaki herhangi bir yan etki oranı %24.4 olarak bildirilirken, en sık bildirilen yan etkiler %10'un altında olmak üzere nazofarenjit, üst solunum yolu enfeksiyonları ve baş ağrısı olmuştur. Herhangi bir şiddetli yan etki bildirmeyen bu çalışmada da, yan etkiler sebebi ile ilacın kesilmesi not edilmemiştir⁽²⁹⁷⁾.

FDA yan etki raporlama veri tabanını kullanan bir çalışma, risankizumab ile serebrovasküler olay (SVO) bildirimleri arasında potansiyel bir ilişki varlığını bildirir de⁽²⁹⁸⁾, bu bulgu, İL-23'ün p19 alt birimi üzerinden etki gösteren ilaçlar ve literatürde uzun dönemdir biriken ilişkili verilerle uyumlu bulunmamıştır⁽²⁹⁹⁾. Psoriasis ilişkili SVO riski dahil kompleks durum, bu çalışmayı destekleyebilecek oldukça sınırlı olgu bildirimleri mevcut olsa da, uzun süreli gözlemsel çalışma verileri ile daha net bir şekilde aydınlatılabilecektir.

Tablo 4 : Risankizumabın yan etkileri

	Yan Etkiler
En sık	Nazofarenjit, ÜSYE
Sık	Baş ağrısı, Artralji
Daha seyrek	Halsizlik, alopesi, Herpes simpleks reaktivasyonu , selülit

4. TEDAVİDE ÖZEL DURUMLAR

a.Enfeksiyonlar:

Aktif enfeksiyon varlığında tedaviye ara verilmelidir. Bu kararda, enfeksiyonun şiddeti yanında diabetes mellitus veya artmış enfeksiyon riskine sahip hasta profili dikkate alınmalıdır.

b.Cerrahi:

Artmış enfeksiyon riski bulunan hastalarda, ertelenebilir cerrahi girişimlerin ilacın 3-5 yarılanma ömrü kadar süre ardına bırakılması değerlendirilebilir. Tedaviye devam etmek tercih edilirse, en uygun cerrahi girişim zamanı 12 haftalık enjeksiyonların tam ortası olarak seçilmelidir⁽²⁹⁹⁾.

5. KONTRENDİKASYONLAR

Kontrendikasyonların tam listesi için ilacın kısa ürün bilgisi takip edilmelidir. Komplike olmayan lokalize, ancak antibiyotik tedavisi gerektiren enfeksiyonlarda hasta bazlı bir karar verilebilir. Enfeksiyon işaretlerinin ortadan kalkması ve ilişkili tedavinin sonlanması ile psoriasis tedavisi kaldığı yerden devam ettirilebilir⁽²⁹⁹⁾.

Tablo 5. Risankizumabın kontrendike olduğu durumlar

Kesin kontrendikasyonlar Klinik olarak aktif enfeksiyonlar
Rölatif kontrendikasyonlar Akut, kronik veya tekrarlayıcı enfeksiyonlar Gebelik veya laktasyon

6. İLAÇ ETKİLEŞİMLERİ

İlaç etkileşimlerinin tam listesi için ilacın kısa ürün bilgisi takip edilmelidir. Artmış enfeksiyon riski sebebi ile risankizumabın diğer immunsupresif ilaçlarla birlikte kullanımı genel olarak önerilmez.

7. KANITLAR IŞIĞINDA TEDAVİ ÖNERİLERİ

- Orta şiddette veya şiddetli psoriasiste ön sıradaki biyolojik tedavi seçeneklerindendir.
- Subkutan enjeksiyon formunda olup başlangıçta ve 4.haftada 150 mg dozun ardından 12 haftada bir kez aynı dozda idame şeklinde kullanılmaktadır.
- Etkinliği 16.haftada değerlendirilmelidir. PAŞİ90 ve PAŞİ100 yanıt oranları üstün düzeyde olup, yanıt oluşan hastalarda tedavi aralıksız devam ettirilir.

TİLDRAKİZUMAB

ESRA ADIŞEN

1.GENEL BİLGİLER

Tildrakizumab İL-23p19'u selektif olarak inhibe eden yüksek afiniteli humanize monoklonal IgG1k antikordur. Tildrakizumabın orta ve şiddetli plak tip psoriasis tedavisindeki etkinliği çok merkezli randomize, çift kör, plasebo kontrollü, faz III klinik çalışmalarda plasebo ve etanersept ile karşılaştırılmalı olarak araştırılmıştır. Bu çalışmalarda orta ile şiddetli kronik plak tip psoriasis bulunan 18 yaş ve üstü, VYA $\geq$ %10, Hekimin Global Değerlendirmesi (PGA) skoru $\geq$ 3 ve PASİ $\geq$ 12 hastalar dahil edilmiştir⁽³⁰⁰⁻³⁰³⁾.

Faz III çalışmalarda tildrakizumab orta ve şiddetli psoriasis olan 1549 hastada etkinlik ve güvenliği araştırılmıştır. Bu çalışmalarda hem 100mg hem de 200mg subkutan uygulamanın 64.haftaya kadar etkinlik ve güvenlik analizleri ve verileri sunulmaktadır.

Tablo 1: Tildrakizumabın temel özellikleri

Özellik	Açıklama
Etki Mekanizması	İL-23p19 inhibitörü
Molekül	Humanize IgG1/k monoklonal antikor
Onay Yılı	2018 (FDA), 2019 (EMA)
Pozoloji	0 ve 4. hafta, ardından her 12 haftada bir 100 mg subkutan
Yarı Ömür	20–28 gün
Etki Alanı	Orta-şiddetli plak tipi psoriasis
Öne Çıkan Etki	Uzun süreli etki, seyrek doz aralığı
Klinik Çalışmalar	reSURFACE 1, reSURFACE 2

Tildrakizumabın uzun dönem verileri genel olarak, başlangıçta tildrakizumaba yanıt veren (28. haftada PASİ75'e ulaşan hasta) çoğu hastanın tildrakizumab ile tedaviye devam ettiğinde klinik etkinliğin de devam ettiğini göstermektedir. 100 mg veya 200 mg sürekli tildrakizumaba devam eden olgularda 148 haftalık tedavi boyunca her 10 hastanın 8'inde PASİ75 yanıtı korunmuştur. Bu çalışmalarda PASİ90 ve PASİ100 yanıtları da stabil seyretmiştir ve 148. haftada hastaların %60'ında PASİ90 yanıtı izlenmiştir⁽³⁰⁴⁻³¹¹⁾.

Tildrakizumab tedavisinin sonlandırıldığı grupta ortanca relaps süresi 100 mg alan grupta 226 gün ve 200 mg alan grupta 258 gün olmuştur⁽³⁰⁵⁻³¹¹⁾.

Tildrakizumab tedavisi öncesinde, sırasında ve sonrasında önerilen hasta izlemi Tablo 2'de özetlenmektedir.

Tablo 2: Tildrakizumab tedavi öncesi ve takip**Tedavi öncesi**

- Öykü (önceki tedaviler, mevcut diğer hastalıklar ve kullanılan ilaçlar, geçirilmiş malignite, enfeksiyon)
- Klinik inceleme -DYKİ, PASİ, VYA kayıtları, artrit, prekanseröz lezyonlar ve deri kanserleri, lenfadenopati kontrolü, tüberküloz değerlendirmesi, aktif enfeksiyon varlığı, gebelik değerlendirmesi
- Laboratuvar testleri (Tablo 3'e bakınız)
- Aşı takvimi planlaması (hepatit B, influenza, pnömoni, herpes zoster aşıları açısından)

Tedavi sırasında

- Klinik inceleme (3-6 ayda bir deri lezyonları, prekanseröz lezyonlar, enfeksiyonlar, Tüberküloz semptomları, lenfadenopati kontrolü, yaşam kalitesi ve hastalık şiddeti değerlendirmesi, uygun gebelik kontrolü)
- Laboratuvar testleri (Tablo 3'e bakınız)

Tedavi sonrası

- Tedavi sonrası kontrasepsiyon gerekliliği için bilgilendirme

2.LABORATUVAR İZLEMİ

Tildrakizumab tedavisi öncesinde ve sırasında düzenli laboratuvar takibi, için özel bir gereklilik belirtilmemiştir.

Tablo 3: Tildrakizumab tedavisi öncesi ve izleminde laboratuvar takibi

Önerilen laboratuvar tetkikleri	Tedavi öncesi	3-6 ay sonra	12 ay sonra
Tam kan sayımı	✓	✓	
Karaciğer enzimleri	✓	✓	
Serum kreatinin	✓		
İdrar tetkiki	✓		
Gebelik testi	✓		
CRP	✓		
HBV/HCV	✓		
HIV	✓		
İnterferon gama salınım testi	✓		✓
Akciğer grafisi	✓		

3. YAN ETKİ VE GÜVENLİK

Tildrakizumabın faz II ve faz III çalışmalarında hastaların yaklaşık yarısında tedavi ilişkili bir advers olay belirlenmiştir. En sık bildirilen yan etkiler baş ağrısı (%24–27) ve nazofarenjit (% 8–39). Sık görülen diğer yan etkiler arasında öksürük, üst solunum yolları enfeksiyonları, bronşit ve gastroenterit yer almaktadır^(300-307,306-311).

ilaç antikorları olguların %7.3'ünde izlenmiş ancak ilaç etkinliğini değiştirmemiştir. Hematom, ağrı ve eritem şeklindeki enjeksiyon bölgesi ile ilişkili komplikasyonlar olguların %1-15 oranında bildirilmiştir.

Tablo 4 : Tildrakizumabın yan etkileri

	Yan Etkiler
En sık	Üst solunum yolları enfeksiyonları, baş ağrısı
Sık	Öksürük, bulantı, gastroenterit
Daha seyrek	Artralji, sırt ağrısı, enfeksiyonlar

148 haftalık bir süre boyunca 100 mg ve 200 mg tildrakizumab tedavisi enfeksiyonlar, şiddetli enfeksiyonlar, maligniteler, melanom dışı deri kanserleri ve major adverse kardiovasküler olaylar için riski düşük ve plasebo ile karşılaştırılabilir oranda değiştirmiştir. Kandida enfeksiyonlarının sıklığı çok düşüktür. 148 hafta boyunca önceden belirlenmiş advers etkilerin yanı sıra yeni veya beklenmedik yan etkiler bildirilmemiştir. Advers olaylar tedavinin kesilmesini gerektirmemiş ve doza bağlı artış izlenmemiştir^(300,311-315).

4. TEDAVİDE ÖZEL DURUMLAR

- Tildrakizumab, orta-şiddetli plak psoriasis tedavisinde etkinliği kanıtlanmış bir İL-23p19 inhibitörüdür. Ancak özel klinik durumlarda dikkatli değerlendirme gereklidir. Obezite, biyolojik tedavi yanıtını azaltabilen bir faktör olarak tanımlanmıştır⁽³⁰⁰⁾.
- Tildrakizumabın sabit dozda uygulanması (100 mg veya 200 mg), obez hastalarda klinik yanıtın izlenmesini ve gerekirse dozun artırılmasını gündeme getirebilir⁽³⁰¹⁾.
- İleri yaş grubundaki hastalarda farmakokinetik değişiklikler minimal olup doz ayarlaması önerilmemektedir, ancak bu yaş grubundaki komorbiditeler dikkatle ele alınmalıdır⁽³⁰²⁾.
- Gebelik ve emzirme dönemlerinde tildrakizumab'ın güvenliği sınırlı veriye dayanmaktadır. Hayvan çalışmalarında teratojenik etki gözlenmemiştir, ancak insan verileri yetersizdir. Bu nedenle gebelik planlayan kadınlarda tedavi kesintisi göz önünde bulundurulmalıdır.
- İmmünsupresyon veya aktif enfeksiyon varlığında, özellikle latent tüberküloz açısından tarama yapılmalı ve tedavi kararı multidisipliner olarak ele alınmalıdır⁽³⁰⁶⁻³¹¹⁾.

5. KONTRENDİKASYONLAR

Tildrakizumab için mutlak kontrendikasyonlar sınırlı olmakla birlikte, etken maddeye veya yardımcı maddelere karşı aşırı duyarlılık bildirilen hastalarda kullanımı kontrendikedir⁽³⁰⁵⁾. Aktif enfeksiyonlar, özellikle ciddi sistemik bakteriyel, viral veya fungal enfeksiyonlar varlığında, immüno-modülasyonu artırma riski nedeniyle tedavi ertelenmelidir⁽³⁰⁶⁾. İmmünsüpresif durumlar, örneğin aktif HIV enfeksiyonu ya da hematolojik maligniteler varlığında, tildrakizumabın bağışıklık sistemi üzerindeki etkileri göz önüne alınarak kullanımı dikkatle değerlendirilmelidir⁽³⁰⁷⁾. Bu durumlarda hasta izlemine özel bir dikkat gösterilmesi gereklidir⁽³¹¹⁻³¹⁵⁾.

6. İLAÇ ETKİLEŞİMLERİ

Tildrakizumab bir monoklonal antikor olup klasik sitokrom P450 (CYP450) enzim sistemi üzerinden metabolize edilmez; bu nedenle direkt ilaç-ilac etkileşimi beklenmemektedir⁽³⁰⁸⁾. Ancak İL-23 inhibisyonuna bağlı olarak inflamasyonun azalması, CYP450 enzim ekspresyonunda artışa neden olabilir. Bu dolaylı etki, dar terapötik indekse sahip CYP450 substratlarının (örneğin varfarin, siklosporin) metabolizmasını hızlandırarak serum düzeylerinde düşüşe yol açabilir⁽³⁰⁹⁾.

7. KANITLAR IŞIĞINDA TEDAVİ ÖNERİLERİ

- Tildrakizumab, özellikle orta şiddetli plak psoriasis tedavisinde randomize kontrollü çalışmalarda üstün etkinlik ve güvenlik profili ile öne çıkmıştır. reSURFACE 1 ve reSURFACE 2 çalışmaları, tildrakizumab'ın 100 mg ve 200 mg dozlarında 12. haftada PASİ75 ve PASİ90 yanıtlarını anlamlı düzeyde artırdığını ortaya koymuştur⁽³¹²⁻³¹³⁾.
- Uzun dönem takip verileri, ilacın üç yıla kadar olan süreçte sürekli etkinlik sağladığını ve immünojenitesinin düşük olduğunu göstermektedir⁽³¹³⁾.
- Ülkemizde bulunmamaktadır.

APREMİLAST

NİHAL KUNDAKÇI

1. GENEL BİLGİLER

Apremilast, oral olarak kullanılan, fosfodiesteraz 4 (PDE4) inhibitörüdür. Fosfodiesteraz 4'ü inhibe ederek siklik adenosin monofosfatın (cAMP) degradasyonunu önler, artan cAMP düzeyleri TNF alfa, İL-2, İL-12, İL-23 ve IFN salınımını azaltır, antinflatuvar sitokin üretimini artırır. B hücrelere ve immunglobulin üretimine etkisi çok az olduğundan Th1, Th2 ve Th17 sitokin üretimini inhibe etmesine rağmen T veya B hücre klonal ekspansiyonunu ve antikor cevabını etkilemez. Apremilast immunsupresif etkiden daha çok immunmodulator olduğundan, ciddi enfeksiyon riski düşüktür ve diğer immunsupresif tedavilerle kombinasyon ve immunsupresif etki istenmeyen hastalarda kullanım rahatlığı vardır^(316-319,322,334).

Apremilastın temel özellikleri Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1: Apremilastın temel özellikleri

Özellik	Açıklama
Etki Mekanizması	PDE4 inhibitörü; cAMP düzeyini artırarak proinflatuvar sitokinleri baskılar
Molekül	Küçük molekül (oral)
Onay Yılı	2014 (FDA), 2015 (EMA), 2024(TR)
Pozoloji	Başlangıçta 5 günlük titrasyon; ardından günde 2x30 mg
Yarı Ömür	6-9 saat
Etki Alanı	Plak tip psoriasis*, Psoriatik artrit**, Behçet hastalığı***
Öne Çıkan Etki	İmmünmodulator; enfeksiyon riski düşüktür
Klinik Çalışmalar	ESTEEM, PALACE, LIBERATE, DISCREET

* Psoriasis vulgaris (FDA onayı 23 Eylül 2014) Apremilast siklosporin, metotreksat veya psoralen ve ultraviyole-A ışığı (PUVA) dahil olmak üzere diğer sistemik tedavilere yanıt vermeyen, söz konusu tedavilere karşı kontrendikasyonu veya intoleransı bulunan yetişkin hastalarda orta ve şiddetli kronik plak tipi psoriasis tedavisinde endikedir.

**Psoriatik artrit (FDA onayı PsA 21 Mart 2014) Apremilast, tek başına veya Hastalığı Modifiye Edici Antiromatizmal İlaçlarla (DMARD'lar) kombinasyon halinde önceki DMARD tedavisine yetersiz yanıt veren veya tolere edemeyen yetişkin hastalarda aktif psoriatik artritin (PsA) tedavisinde endikedir

*** Behçet hastalığı (FDA onayı 19 Temmuz 2019) Psoriasis ve psoriatik artritte ilk 5 gün artan dozlarla verilir, 6. günden sonra 2x30 mg ile devam edilir. Bu titrasyon şemasının amacı tedavi başlangıcında ortaya çıkabilecek gastrointestinal semptomları azaltmaktır^(318,319,322,334).

Tablo 2'de Apremilast tedavisinde doz titrasyonuna ait şema gösterilmektedir.

Tablo 2. Apremilast tedavi doz şeması

Apremilast 10,20,30 mg içeren başlangıç paketi ve 30 mg idame paketi										
1.gün	2.gün		3.gün		4.gün		5.gün		6.gün ve sonra	
Sabah	Sabah	Akşam	Sabah	Akşam	Sabah	Akşam	Sabah	Akşam	Sabah	Akşam
10 mg	10 mg	10 mg	10 mg	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg	30 mg	30 mg	30 mg

*Tabletler, yemeklerden bağımsız olarak alınabilir, bölünmeden, ezilmeden ve çiğnenmeden kullanılmalıdır.

Apremilast tedavisine yanıt veren hastalarda maksimum kullanım süresi bilinmemektedir. Tedavinin bırakılması ile %03 oranında hastada psoriasis reboundu bildirilmiştir. Apremilast tedavisinin aralıklı tedavideki etkinliği /etkinlik kaybı ile ilgili çalışma da bulunmamaktadır ^(316-319,322).

Apremilastın, fototerapi, sistemik konvansiyonel ve biyolojik ajanlarla kombinasyona ait veri bulunmamaktadır ancak bu kombinasyonlarda kullanımını etkili ve emniyetli bildiren çalışmalar bulunduğu için zorunlu durumlarda diğer tedavilerle kombine kullanılabilir. Apremilastın metotreksat ile kombine kullanımına ait tek bir farmakokinetik çalışmada her iki ilacın birbirinin farmakokinetiğini etkilemediği gösterilmiştir, metotreksat ile kombine kullanılabilir. Apremilasttan fototerapi, konvansiyonel ve biyolojik tedavilere özel bir bekleme süresi gerekmeden geçiş yapılabilir ^(316-319,322).

a.Tedavi İzlemi

Apremilast tedavisi öncesinde,sırasında ve sonrasında önerilen izlemi Tablo 3'de özetlenmektedir.

Tablo 3. Apremilast tedavi izlemi

TEDAVİ ÖNCESİ	
Hastalık şiddeti	• (PAŞİ/ VYA/DGD) • Yaşam kalitesi (DYKİ,Skindex29 veya Skindex 17)
Artrit varlığı	
Aşılama	
Güvenilir bir kontrasepsiyon yöntemi	
Anamnez ve Fizik muayene	• Deri kanseri • Aktif ve kronik enfeksiyon • Kontrasepsiyon, laktasyon • Hipersensitivite • Metabolik, gastrointestinal, hepatik ve renal hastalık/ disfonksiyon • Depresyon, anksiyete • CYP3A4 enzim indükleyici ilaç kullanımı
Laboratuvar	Tablo 4' de verilmiştir
TEDAVİ SIRASINDA	
Hastalık şiddeti	• (PAŞİ/ VYA/DGD) • Yaşam kalitesi (DYKİ,Skindex29 veya Skindex 17)
Anamnez ve Fizik muayene	• Malignite • Enfeksiyon • Kontrasepsiyon • Depresyon, anksiyete
Laboratuvar	Anamnez, fizik muayene ve önceki laboratuvar sonuçları gerekliliğinde
TEDAVİ SONRASI	
Tedavi Sonrası	Tedavi sonrası kontrasepsiyon gerekliliği için bilgilendirme

2. LABORATUVAR İZLEMİ

Geleneksel sistemik tedavi ajanlarına göre Apremilast tedavisi, organ toksisitesi olmadığı için oldukça kolaydır, hepatit virüs ve tüberküloz taraması gerekmemektedir. Apremilast ile tedavide başlangıçta ve tedavi takibinde rutin laboratuvar testi gerekliliği ve takipte izlem sıklığı ile ilgili öneri bulunmamaktadır. Ancak lökopeni, nötropeni, trombositopeni, anemi, kreatinin yüksekliği, karaciğer enzimlerinde yükselme bildirildiğinden ve böbrek yetmezliğinde doz ayarlaması gerekli olduğundan başlangıçta ve gerekli durumlarda idamede bu parametreler izlenmelidir. Tablo 4'de tedavi öncesinde ve tedavi sırasında laboratuvar takip önerileri verilmektedir⁽³³⁴⁾.

Tablo 4. Apremilast laboratuvar izlemi		
	Tedavi öncesi	Anamnez ve fizik muayene gerektirdiğinde
Tam kan sayımı	X	X
ALT, AST, GGT	X	X
Kreatinin/eGFR	X	X
Gebelik testi	X	X
Hepatit B ve C	Opsiyonel	X
HIV	Opsiyonel	X
Tüm hastalarda bu testlerin tümünün yapılması gerekli değildir. Anamnez, medikal geçmiş, risk faktörleri ve hasta özellikleri dikkate alınarak laboratuvar tetkikler yapılır. Gereklik durumunda daha ileri testler yapılabilir.		

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

3. YAN ETKİ VE GÜVENLİK

Apremilast genel olarak iyi tolere edilir. En sık görülen yan etkiler; bulantı, diyare, depresyon, kilo kaybı, üst solunum yolu enfeksiyonlarıdır. Diyare, baş ağrısı ve bulantı genellikle ilk 2 haftada ortaya çıkmaktadır ve doza devam edilmesiyle genellikle 4 haftada azalmakta ve kaybolmaktadır. Gastrointestinal yan etkiler genellikle tedavi başlangıcında görüldüğünden doz yavaş artırılmalıdır. Uzun süreli tedavilerde yan etki sıklığı ve şiddetinin artmadığı, yeni yan etki ortaya çıkmadığı gösterilmiştir.

Apremilast tedavisinin yan etkileri ve yan etki kontrolü önerileri Tablo 5'de gösterilmektedir^(317,319,322,334).

Tablo 5: Apremilast tedavisinin yan etkileri ve yan etki kontrolü önerileri

Gastrointestinal	Diyare, bulantı, bağırsak hareketlerinde artma, dispepsi, reflü, karın ağrısı, kusma <i>Bulantı için ilacı gıda ile alınması, öğünlerin sık ve az miktarda olması, öğünde sıvı alımı kısıtlanması, antiemetikler önerilebilir</i> <i>Diyare için gıda ile alınması kafein kısıtlaması, şiddetli diyare ve kusma durumunda doz azaltılması, hidrasyon, antidiareik ilaçlar önerilir, şiddetli durumlarda ve tedavinin bırakılması gerekebilir.</i> <i>Yaşlı hastalarda diyare ve kusma volüm kaybı ve hipotansiyona neden olabileceğinden dikkat edilmelidir.</i>
Respiratuvar sistem	Üst solunum yolu enfeksiyonu, bronşit, öksürük
Nörolojik	Gerilim tipi baş ağrısı, migren
Psikiyatrik	Depresyon, uykusuzluk, suicidal düşünceler <i>Depresyon öyküsü olan hastalarda ve / veya intihar düşünceleri veya davranışı olan hastalarda tedavi öncesi bilgilendirme yapılmalı riskleri ve yararları tartışılmalıdır (20)</i>
Metabolizma	İştahsızlık, kilo kaybı (<i>Uzun süreli tedavide vücut ağırlığının %5-10 kadarının, kaybı ortalama 2 kg kayıp bildirilmiştir, kilo kaybı gastrointestinal yan etkiler ile ilgili değildir</i>)
Deri	Tedavinin bırakılmasıyla %0.3 oranında hastada psoriasis reboundu bildirilmiştir.
Diğer	Sırt ağrısı

4. TEDAVİDE ÖZEL DURUMLAR

(Özel hasta gruplarında ve komorbiditelerde kullanım bu kılavuzda ayrı bir bölüm olarak ele alınmıştır, Psoriasis Tedavi Kılavuzu 2021 ve bu kılavuzda ilgili bölümlere bakınız) ^(329-331,334).

- Apremilast, Nisan 2024'te (6-17 yaş arası hastalardaki klinik verilere dayanarak), fototerapi veya sistemik tedaviye aday olan orta ila şiddetli plak psoriasisli ≥ 6 yaş ve ≥ 20 kg ağırlığındaki çocuk hastaların tedavisi için FDA'de ilk pediatrik onayını almıştır.
- Ekim 2024'te sistemik tedaviye aday olan 6 yaşından büyük ve ≥ 20 kg ağırlığındaki çocuk ve ergenlerde orta ila şiddetli plak psoriasis tedavisi için Avrupa Birliğinde onaylanmıştır ⁽³²³⁻³²⁵⁾.
- Apremilast plak tip psoriasis ve artropatik psoriasis yanı sıra palmoplantar püstülosis, invers ve genital psoriasis gibi zor bölgelerin tedavisinde de etkili bildirilmiştir ^(320,321,325).
- Apremilast kullanımında aşılama konusunda bir öneri ve bilgi bulunmamaktadır. Canlı aşılardan mümkün olduğunca tedaviden önce tamamlanması veya tedaviden sonra yapılması önerilmektedir ⁽³³⁴⁾.
- Apremilast ile tedavi edilen ve cerrahi planlanan hastalarda perioperatif komplikasyonlara yol açacağına ilişkin bir bilgi yoktur. Minör cerrahi girişimlerde ara verilmesi gerekli olmayıp, majör cerrahilerde hasta bazında karar verilmelidir ⁽³³⁴⁾.

5. KONTRENDİKASYONLAR

Apremilast Kontrendikasyonları Tablo 6'da gösterilmektedir.

Tablo 6 .Apremilast Kontrendikasyonları (7,19).

• Apremilasta veya içeriğindeki maddelerden birine bilinen hipersensitivite, • Şiddetli akut enfeksiyonlar • Gebelik, laktasyon • Galaktoz intoleransı, laktaz eksikliği veya glukoz galaktoz malabsorbsiyonu • Malignite veya lenfoproliferatif hastalıklar • Ciddi böbrek fonksiyon bozukluğu (eGFR 30 mL/ dak altında) • Major depresyon ve suicidal fikirler olması • Anoreksi • Apremilastın nörolojik hastalığı olan hastalarda kullanımına ait güvenlik profili belli olmadığından ve ilaç etkileşim potansiyeli nedeniyle bu grup hastada yarar zarar oranı gözetilerek kullanılabilir

6. İLAÇ ETKİLEŞİMLERİ

Apremilastın ilaç etkileşim potansiyeli diğer konvansiyonel tedavilere göre düşüktür. Sitokrom P 450 induksiyonu yapan ilaçlarla (rifampin, fenobarbital, karbamezapin, fenitoin) birlikte kullanıldığında Apremilastın etkinliği azalır. Ketokonazol, metotreksat ve oral kontraseptiflerle belirgin bir etkileşimi yoktur ^(322,334).

7. KANITLAR IŞIĞINDA TEDAVİ ÖNERİLERİ

- Psoriasis vulgariste apremilast tedavisine PAŞİ-75 cevabı, hastaların %70 kadarında 12-16 haftada alınmaktadır. Günde 2 kez 30 mg apremilast tedavisine 16. haftada hastaların %28.8-33.1 inde PAŞİ 75 cevabı alındığı bildirilmektedir. Psoriatik artritte etkinliği plak tip psoriasisten daha yüksek olduğu belirtilmektedir ^(316,317,319,322,334).
- Apremilast; akut ve kronik enfeksiyonlar, ciddi böbrek fonksiyon bozukluğu (GFR 30 ml/dakikanın altında olması), vücut ağırlığı düşük olan hastalar, depresyon, suicidal düşünce ve davranışı olan ve sitokrom p 450 enzim induksiyonu yapan ilaç kullanımı olan hastalarda yarar zarar oranına bakılarak/ doz ayarlaması yapılarak/ hasta bilgilendirmesi ve dikkatli izlemi ile kullanılabilir.
- Apremilastın gebelikte kullanımı ile ilgili yeterli ve iyi kontrollü çalışmalar bulunmadığından gebelikte kullanılmaz, tedavi boyunca kontrasepsiyon uygulanmalı, gebelik tespit edildiğinde tedavi sonlandırılmalıdır. Gebelik kategorisi C'dir.
- Apremilastın veya metabolitlerinin insan sütünde mevcut olup olmadığı bilinmediği için laktasyon döneminde kullanılmamalıdır.
- Psikiyatrik semptomu olan veya psikiyatrik semptomalar yol açabilecek ilaç kullanan hastalarda tedaviye karar verirken yarar zarar oranına bakılmalıdır. Yeni psikiyatrik semptomlar ortaya çıkarsa veya mevcut semptomlarda alevlenme ya da intihar düşüncesi veya girişimi olursa tedavi sonlandırılmalıdır. Apremilast kullanılan yaşlı hastalarda diyare ve kusma volüm kaybı ve hipotansiyona neden olabileceğinden dikkat edilmelidir.
- Tedavi öncesi vücut ağırlığı kaydedilmeli, vücut kitle indeksi 18.5 altında olan hastalarda vücut ağırlığı takibi yapılmalıdır ⁽³²²⁾.

DEUCRAVACİTİNİB

İLGEN ERTAM SAĞDUYU

1.GENEL BİLGİLER

Deucravacitinib, ilk oral selektif tirozin kinaz 2 (TYK-2) inhibitörüdür. Sistemik tedavi ihtiyacı olan erişkin orta ve şiddetli psoriasis hastaları için 2022’de onay almıştır. TYK-2 çeşitli sitokinlerin sinyal iletiminde rol alır (İL-12, İL-23, tip I interferonları IFN- α , IFN- β). Diğer JAK inhibitörlerinden farklı olarak, TYK-2’nin katalitik bölgesini değil, psödokinaz bölgesini hedef alır. Bu, ilacın daha seçici ve daha az yan etki profiline sahip olmasına neden olur^(335,336).

Bu, TYK2 nin aktif hale gelmesini ve sinyal iletiminin başlamasını engeller. İL-12, İL-23, tip I IFN gibi sitokin yollarının inhibisyonu ile çeşitli inflamatuvar ve otoimmün hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır⁽³³⁷⁾.

Aç ya da tok karnına alınabilir. Deucravacitinib 6mg /gün dozunda oral yolla kullanılır^(335,336,337).

Plak psoriasis, psoriatik artrit, lupus ve inflamatuvar bağırsak hastalığında endikedir⁽³³⁸⁾.

Tedaviye başlamadan önce, deri kanseri, organ maligniteleri, aktif veya kronik enfeksiyon, tüberküloz, zona aşısı dahil olmak üzere aşılama açısından hastaların değerlendirilmesi gerekir^(335,336,338).

Tablo 1: Deucravacitinibin temel özellikleri

Özellik	Açıklama
Etki Mekanizması	Selektif TYK2 inhibitörü
Molekül	Küçük molekül (oral)
Onay Yılı	2022 (FDA)
Pozoloji	Günde 1x6 mg oral
Yarı Ömür	10 saat
Etki Alanı	Plak tipi psoriasis
Öne Çıkan Etki	TYK2-JAK yolunu spesifik inhibisyon
Klinik Çalışmalar	POETKY PSO-1, POETKY PSO-2

a.Tedavi İzlemi

Deucravacitinib tedavisi öncesinde, sırasında ve sonrasında önerilen hasta izlemi Tablo 2’de özetlenmektedir.

Tablo 2: Deucravacitinib tedavi izlemi**Tedavi öncesi**

- Öykü (önceki tedaviler, mevcut diğer hastalıklar ve kullanılan ilaçlar, geçirilmiş malignite, enfeksiyon)
- Klinik inceleme (DYKİ, PAŞİ, VYA kayıtları, prekanseröz oluşumlar ve deri kanserleri, lenfadenopati kontrolü, tüberküloz değerlendirmesi, aktif veya kronik enfeksiyonlar, gebelik ve emzirme kontrolü)
- Laboratuvar testleri (Tablo 3'e bakınız)
- Aşı takvimi planlaması (hepatit B, influenza, pnömoni, herpes zoster aşıları açısından)
- Hastalar kas ağrısı, hassasiyet ve zayıflığı ve özellikle malasi veya yüksek ateş durumunda tedaviyi kesmesi açısından uyarılmalıdır.

Tedavi sırasında

- Klinik inceleme (3-6 ayda bir deri lezyonları, enfeksiyon, malignite, yaşam kalitesi ve hastalık şiddeti değerlendirmeleri, uygun gebelik kontrolü)
- Laboratuvar testleri (Tablo 3'e bakınız)

Tedavi sonrası

- Tedavi sonrası kontrasepsiyon gerekliliği için bilgilendirme

2.LABORATUVAR İZLEMİ

Deucravacitinib tedavisi öncesinde ve sırasında yapılması gereken laboratuvar izlemi Tablo 3'de görülmektedir.

Tablo 3: Deucravacitinib laboratuvar izlemi

Parametre	Tedavi Öncesi	4. Hafta	12. Hafta ve Her 12 Haftada Bir
Tam kan sayımı, periferik yayma	+	+	+
SGOT, SGPT, GGT	+	+	+
Lipid profil	+	+	+
Serum kreatinin, üre	+	+	+
CRP	+	+	+
Tam idrar testi	+	+	+
Gebelik testi	+		+
HBV seroloji	+		
HCV seroloji	+		
HIV seroloji	+		
Kreatin fosfokinaz	+	Kas ağrısı olursa	Kas ağrısı olursa
PPD, Quantiferon testi	+		+
Akciğer grafisi	+		

*Bu tetkikler; hastanın özel durumuna ve hekimin kararına göre daha sık olarak da yapılabilir

3.YAN ETKİ VE GÜVENLİK

En sık görülen yan etkiler serum kreatin kinaz düzeylerinde yükselme, üst solunum yolu enfeksiyonları, herpes simpleks, ağızda ülserasyon, follikülit ve aknedir. Baş ağrısı, ishal ve bulantı diğer yan etkilerdir⁽³³⁸⁾.

Üst solunum yolu enfeksiyonları arasında, nazofarenjit, farenjit, viral üst solunum yolu enfeksiyonları, sinüzit, rinit, tonsillit, peritonsiller abse, larenjit, trakeit, rinotrakeit bildirilmiştir. Ancak bu yan etkiler hafif ve orta şiddette olup, tedavinin kesilmesini gerektirmemiştir^(335,336,338).

Herpes zoster enfeksiyonu ise çoğunlukla tek dermatomu tutan ve hafif veya orta şiddette olarak bildirilmiştir. Takip eden hekim, zonanın erken bulguları açısından hastasını uyarmalıdır.

Laboratuvar tetkiklerinde saptanan kreatin fosfokinaz düzeyi artışı asemptomatik olabileceği gibi rabdomiyolizis şeklinde de olabilir. Ayrıca serum trigliserid düzeyinde artış ve serum transaminaz düzeylerinde 3 katından fazla yükseklik görülmüştür. Miyopati ve karaciğer hasarı durumunda ilaç kesilmelidir. Hasta kas ağrısı, hassasiyet, kas zayıflığı, ateş ve halsizlik hissetmesi halinde hekime başvurması konusunda bilgilendirilmelidir⁽³³⁸⁾.

PSO-1 ve PSO-2 araştırmalarında nonmelanoma deri kanseri ve lenfoma nadiren bildirilmiştir^(335,338).

Tablo 4 : Deucrovacitinibin yan etkileri

	Yan Etkiler
En sık	Serum kreatinin kinaz düzeylerinde yükselme, Üst solunum yolu enfeksiyonları, nazofarenjit, herpes simpleks
Sık	Diare, Baş ağrısı, Bulantı
Daha seyrek	Kilo kaybı, Depresyon, Akne

4.TEDAVİDE ÖZEL DURUMLAR

- JAK inhibisyonu ciddi kardiyak olaylar, kanser, pıhtılaşma ve ölüm gibi yan etkilerle ilişkili olabilir. Deucravacitinib, TYK-2'ye yüksek oranda selektivite gösterir ve JAK 1-2-3 inhibisyonu çok azdır ya da yoktur. Deucravacitinibin JAK inhibisyonuna bağlı ciddi yan etkiler oluşturabildiğine dair kanıt yoktur. Allosterik mekanizma ile TYK-2 inhibisyonu hedef dışı yan etkiler oluşması riskini azaltır. Uzun dönem güvenlikle ilgili verilere ihtiyaç bulunmaktadır^(335,336,338).
- Cerrahi olacak hastada deucravacitinib kesilmesi kararı hastanın durumu, cerrahi operasyonun ciddiyeti, enfeksiyon riski ve psoriasisin kötüleşme riski gibi faktörler göz önünde bulundurularak hasta bazında karar verilmelidir.

5.KONTRENDİKASYONLAR

Aktif ve yardımcı maddelere karşı hipersensitivite varlığı, aktif tüberküloz ve aktif ciddi enfeksiyon, ciddi hepatik fonksiyon bozukluğu, gebelik⁽³³⁸⁾.

6.İLAÇ ETKİLEŞİMLERİ

Çeşitli ilaç metabolize eden enzimler ve taşıyıcılar aracılığıyla etki eden ilaçlarla birlikte kullanılması deucravacitinibin farmakokinetiğinde bir değişikliğe yol açmadığı bildirilmiştir. Bunlar arasında siklosporin (pgp/BCRP inhibitörü), fluvoksamin (CYP1A2 inhibitörü), ritonavir (CYP1A2 indükleyici), diflunisal (UGT1A9 inhibitörü), primetamin (OCT1 inhibitörü), famotidin (H2 reseptör antagonisti), rabeprazol (proton pompa inhibitörü) sayılabilir^(335,336,338).

Ayrıca, rosuvastatin, metotreksat, mikofenolat mofetil, oral kontraseptifler (noretindron asetat, etinil östrodiol) ile birlikte kullanıldığında deucravacitinibin farmakokinetiği değişmemiştir⁽³³⁸⁾.

Biyolojikler ve fototerapi ile kombinasyonu henüz araştırılmamıştır.

Aşırı doz alınması durumunda hasta yan etkiler açısından gözlenmelidir.

7 . KANITLAR IŞIĞINDA TEDAVİ ÖNERİLERİ

- Deucravacitinib, ilk selektif tirozin kinaz 2 (TYK-2) inhibitörüdür.
- TYK-2 çeşitli sitokinlerin sinyal iletiminde rol alır (İL-12, İL-23, tip I interferonları IFN-α, IFN-β).
- Oral yolla aç ya da tok karına kullanılır. Kullanım dozu 6mg/gün şeklindedir.
- Laboratuvar izlemi diğer biyolojik ilaçlardaki gibidir.
- En sık görülen yan etkiler serum kreatin kinaz düzeylerinde yükselme, üst solunum yolu enfeksiyonları, herpes simpleks, ağızda ülserasyon, follikülit ve aknedir.
- Deucravacitinibin JAK inhibisyonuna bağlı ciddi yan etkiler oluşturabildiğine dair kanıt yoktur.
- Uzun dönem güvenlikle ilgili verilere ihtiyaç bulunmaktadır.

BİYO BENZERLER

EMEL BÜLBÜL BAŞKAN

Biyolojik tedaviler psoriasis tedavisinde yeni ufuklar açmışsa da maliyetleri kullanımlarını sınırlandırmaktadır. Birçok biyolojinin patent sürelerinin dolmaya başlamasıyla birlikte biyobenzerleri geliştirilmiştir veya geliştirilme aşamasındadır. Biyobenzer ilaçlar, saflık, güvenlik ve etkinlik açısından referans kaynağından klinik olarak anlamlı farklılıklara sahip olmayan lisanslı biyolojiklere (referans biyolojikler) oldukça benzer olduğu gösterilen biyolojikler olarak tanımlanmaktadır. Bir ilacın biyobenzer olarak tanımlanabilmesi için önceden onaylı orijinal veya referans ürüne yüksek derecede benzer olması, inaktif bileşenlerindeki minör farklılıkların güvenlik, etkinlik ve potens açısından referans ürünle klinik olarak anlamlı farklılıklar yaratmaması gerekir ⁽³³⁹⁾.

Biyolojik ilaçlar kimyasal olarak sentezlenen ilaçlardan çok daha büyük ve kolaylıkla karakterize edilemeyen moleküler yapılara sahiptirler ve rekombinan DNA teknolojisi ile üretilirler. Bu süreç teknik olarak zordur ve üreticiye ait saklı aşamalar içerir. Biyobenzer geliştirme çalışmalarında ise ters mühendislik uygulanır. Üretim aşamasında ortaya çıkabilecek değişkenliklerin biyobenzerin fizikokimyasal ve fonksiyonel özelliğini etkileyebileceği bilinmektedir. Maalesef biyolojik molekülün boyutları ve karmaşık yapısı ile birlikte ele alındığında orijinal molekülün birebir aynısını üretmek mümkün değildir ^(340,341). Bu yüzden sağlık otoriteleri bir biyobenzerde tedavide kullanımı izni vermeden önce biyobenzerin yapısının karakterizasyonu ile orijinale benzerliğini gösteren çalışmalarını ve ardından in vitro biyolojik aktivitesini gösteren çalışmalarını talep etmektedir. Analitik ve klinik dışı çalışmaların sonucunda biyobenzerlerin orijinal biyolojik ilaç ile etkinlik, güvenlik ve immünojenite açısından benzer özellikler gösterdiğine dair klinik veriler elde edilmelidir ^(342,343).

Orijinal biyolojik ilaç çalışmalarından farklı olarak biyobenzerlere ait en yoğun çalışmalar in vitro ve prelinik çalışmalarda yoğunlaşmakta ve üretim maliyetinin büyük kısmı bu aşamalarda harcanmaktadır. Biyobenzerlerin otorite onayları için doz bulma, etki mekanizması ve diğer tedavilerle karşılaştırma gibi klinik çalışmalara gereksinim yoktur ⁽³⁴⁰⁾. Klinik araştırmalarda daha kısıtlı bütçe ile belirli endikasyonlar üzerinden etkinlik ve güvenlik araştırması yapılmakta ve orijinal molekülün diğer endikasyonlarına ekstrapolasyon yapılmaktadır. Diğer bir deyişle orijinal molekülün etkinliğinin gösterildiği diğer endikasyonlarda birebir karşılaştırmalı klinik araştırma olmadan endikasyon onayı almaktadır.

Biyobenzer ilaçların ruhsatlandırma onayı ve pazarlama izni, tüm geliştirme programından elde edilen kanıtların toplamı değerlendirildikten sonra vaka bazında ve ilgili sağlık otoritesi tarafından yapılır. Bu otorite Türkiye için TİTCK (Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu) iken, örneğin Avrupa Birliği'nde EMA (European Medicines Agency = Avrupa İlaç Ajansı), Amerika Birleşik Devletleri'nde FDA (Food and Drug Administration = Gıda ve İlaç İdaresi), Avustralya'da TGA (Therapeutic Goods Administration = Terapötik İlaçlar İdaresi), G. Kore'de MFDS'dir. (The Ministry of Food and Drug Safety = Gıda ve İlaç Güvenliği Bakanlığı) dır. Ülkemizde 'Biyobenzer Tıbbi Ürünler Hakkında Kılavuz' adında bir kılavuz bulunmaktadır ve 02.09.2024 tarihinde güncellenmiştir ⁽³⁴⁴⁾.

Avrupa İlaç Ajansı (EMA) ve Amerika Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) adalimumab biyobenzerlerini [Amgevita/Solymbic ve Imraldi (EMA); Amjevita (FDA) ve Cyltezo (EMA and FDA)], etanersept biyobenzerlerini [Benepali (EMA) ve Erelzi (EMA and FDA)] ve infliksimab biyobenzerlerini [Remsima/Inflectra ve Flixabi (EMA); Inflectra, Ixifi, ve Renflexis (FDA)] onaylamıştır. Türkiye'de TİTCK tarafından ruhsatlandırılan ilk biyobenzer monoklonal antikör 2014 yılında onay alan infliksimabtır ve ardından adalimumab ve etanersept biyobenzerleri geri ödeme almıştır (Tablo-1) ⁽³⁴⁰⁾.

Günümüzdeki Pazar sonrası verileri psoriasisde orijinal molekülden biyobenzerlere geçişte etkinlik ve güvenlik anlamında kayıp olmadığı konusunda ümit verse de tedaviler arası çoklu geçişler açısından dikkatli olmak gerekir ⁽³⁴⁵⁾. Dünya Sağlık Örgütü, biyobenzerlerin takip edilebilir olması için özgün kimlikleri olması gerekliliği üzerinde durmaktadır. Özellikle yan etki takibinde biyoteknolojik ilacın uluslararası patentsiz ismine "International Non-Proprietary Names" (INN) ek olarak marka adı, üretici firmanın ismi, lot numarası ve üretildiği ülke bilgilerinin de sağlanması istenmektedir. Ayrıca referans ürünle biyobenzer ürünün prospektüslerinde ürüne özgü güvenlik, pozoloji, kontrendikasyonlar, uyarılar ve yan etkilerin de ayrı ayrı belirtilmesi beklenmektedir.

Mevcut klinik çalışmalara ve literatür incelemelerine göre orijinalden biyobenzerlere tek bir geçiş herhangi bir önemli risk veya etkinlik kaybı ile ilişkilendirilmemiştir⁽³⁴⁶⁾. Bununla birlikte, birden fazla geçişin güvenliğine ilişkin klinik kanıtlar sınırlıdır ve Uluslararası Psoriasis Birliği daha fazla veri sağlamak için bir kayıt defteri ve uzun vadeli gözlemsel çalışmalar kullanarak sürekli hasta izlemeyi güçlü bir şekilde desteklemektedir. Ayrıca bir tedavi geçişinden sonra hastanın dikkatli bir şekilde izlenmesi ve tıbbi kayıtlarda reçete edilen tedavinin ayrıntılı olarak kaydedilmesi ihtiyacını da kabul etmektedir⁽³⁴⁷⁾.

Bir ilacın değiştirilebilir olması, tedavi devam ederken tedavide kullanılan bir ilaçtan hekimin tercihi ile eşdeğer olan başka bir ilaca geçilebilmesidir. Yerine kullanılabilme ise hekim tarafından özellikle belirtilmediği sürece aynı INN ile adlandırılan ilaçların hekimin rızasına gerek duyulmadan eczane ya da hastanede birbirinin yerine verilebilmesidir ^(339,340).

Biyobenzerlerin kullanımına yönelik ülkeler arasında farklılıklar gözlenebilmektedir. Örneğin bazı ülkelerde biyobenzerler ilk reçetelenecek tedavi iken bazı ülkelerde medikal endikasyonu varsa biyobenzer tercih edilebilmektedir ⁽³⁴⁷⁾. Her durumda tercih yapılırken hekim insiyatifinde olması ve ürünün hekim bilgisi olmadan eczaneden otomatik değiştirilmesine izin verilmemesi önemlidir.

2018 yılında yayınlanan Türkiye Romatoloji Derneği biyobenzer ilaçlar ulusal tedavi önerilerinde biyolojik ilaçlarda biyojenerik kavramı söz konusu olmadığından biyobenzer ilaçlar ile referans ilaçların otomatik değişiminin kabul edilemez olduğu ve klinik çalışmalar biyobenzerin referans ürünle değiştirilebilecek olmasına dair kanıtlar sağlasa da kararın hekime ait olması gerektiği ve bu kararı verirken en az bir endikasyonda faz III çalışması olan bir biyobenzerin tercih edilmesi gerektiği vurgulanmıştır. Ayrıca güvenlik veri izleminin yapılabilmesi için otomatik ikame yapılmasının uygun olmadığı da dile getirilmiştir ⁽³⁴⁸⁾.

İspanya Psoriasis çalışma grubu 2021 yılında güncellediği durum raporunda bir biyobenzer reçete etmeden önce etkinlik verilerinin ve nesnel maliyet-etkinlik verilerinin dikkate alınması gerektiğini, biyobenzerlerin orta-şiddetli psoriasis hastalığının yönetiminde birinci basamak tedavi olarak reçete edilebileceğini ve hekimlerin, bir biyobenzer seçeneği mevcut olsun veya olmasın hastaları için en uygun tedaviyi reçete edebilmeleri gerektiğini ifade etmiştir. Biyobenzer geçişlerinden hastaların haberdar olmasının “nocebo” etkisi yaratabileceği düşünülse de biyobenzer ürün aparatının özellikleri veya üründe yer alan sitrat, laktat ya da asetat içeren yardımcı maddelere bağlı tolerans düşüklüğü olabileceği akla getirilmelidir ⁽³⁴⁹⁾.

Biyobenzerler tedavi maliyetini düşürerek geri ödeme sağlayan sağlık sistemlerinde önemli bir ekonomi sağlayabilirler. Böylece daha fazla hastanın tedaviye ulaşımı söz konusu olabilir. Biyobenzerlerin kullanımı ve takibi ile ilgili esasların ulusal sağlık otoriteleri tarafından uluslararası standartlara göre belirlenmesi, bu ürünlerin birbirinden ayrımının sağlanması ve bu ilaçların birbirinin yerine kullanım ve değiştirilebilme yetkisinin hekime bırakılması hasta sağlığı ve takibi açısından uygun olacaktır ⁽³³⁹⁾.

Tablo-1. Ülkemizdeki güncel biyobenzer listesi

Etanersept	
Erelzi	Sandoz
Enerceptan	Centurion
Adalimumab	
Amgevita	Amgen
Hyrimoz	Sandoz
Simlandi	Abdi İbrahim
İnfliksimab	
İxifi	Pfizer
Remsima	Celltrion

İMMÜNOJENİSİTE

ESRA ADIŞEN

Psoriasis tedavisinde kullanılan biyolojik ajanlar, hedefe yönelik etkileri ve yüksek klinik etkinlikleriyle önemli kazanımlar sağlamıştır. Bu tedavilerin uzun dönem güvenliğini ve sürdürülebilirliğini etkileyen faktörlerden biri immünojenisiteleleridir. İmmünojenisite, organizmanın biyolojik bir ajana karşı bağışıklık yanıtı oluşturma kapasitesidir. Biyolojik ajanlara karşı gelişen anti-ilaç antikorları (ADA–anti-drug antibodies), ilacın farmakokinetiğini, biyolojik aktivitesini ve dolayısıyla klinik etkinliğini azaltabilir. Ayrıca, immünojenisite bazı durumlarda advers olay riskini de artırabilir. Bu tedaviler sırasında antinükleer antikorlar (ANA) dahil olmak üzere bazı otoantikorlar da gelişebilir. ADA'ların oluşumu nötralizan (ilacın biyolojik etkisini doğrudan inhibe eden) ya da nötralizan olmayan (ilacın eliminasyonunu hızlandırarak dolaylı etki gösteren) türde olabilir. ADA oluşumunu etkileyen faktörler arasında ajan yapısı (tam insan, kimerik, insanlaştırılmış monoklonal antikor), tedavi süresi, eş zamanlı immünsupresif kullanımı, genetik faktörler ve uygulama şekli yer almaktadır^(350,351).

Psoriasis tedavisinde kullanılan biyolojik ajanların immünojenisite profilleri Tablo 1'de görülmektedir.

Anti-TNF ajanlardan infliksimab, kimerik bir monoklonal antikor olup, insan-murine yapısına sahiptir. Psoriasis hastalarında %20-60 arasında ADA gelişimi rapor edilmiştir ve bu antikorlar sıklıkla nötralizan özellik göstermektedir^(352,353). ADA pozitifliği klinik yanıt kaybı ve infüzyon reaksiyonları ile ilişkilendirilmiştir⁽³⁵⁴⁾. Adalimumab için bildirilen ADA sıklığı %6-45 arasında değişmektedir, yaklaşık üçte biri nötralizandır ve tedavinin ilk 12-24 haftasında gelişmektedir⁽³⁵⁵⁾. Sertolizumab pegol, PEG ile konjuge edilmiş bir Fab fragmenti olduğundan teorik olarak daha düşük immünojenisite potansiyeline sahiptir, ancak klinik veriler ADA gelişiminin %2-20 aralığında olabileceğini göstermektedir⁽³⁵⁶⁾. Etanersept füzyon proteindir ve ADA gelişimi %0-13 oranında bildirilmiş olsa da nötralizan karakterde değildir⁽³⁵²⁻³⁵⁵⁾.

Ustekinumab, insan monoklonal IgG1 antikorudur olup İL-12 ve İL-23 p40 alt birimini hedefler. Psoriasis hastalarında ustekinumaba karşı ADA gelişme oranı %3-6 civarındadır ve genellikle düşük titreli olup klinik etkiyi belirgin biçimde azaltmaz⁽³⁵⁷⁾. Guselkumab, tildrakizumab ve risankizumab gibi İL-23p19 hedefli ajanlar ise daha selektif inhibitörlerdir. Guselkumab için bildirilen ADA sıklığı %6-9 olup çoğunlukla nötralizan olmayan niteliktedir ve klinik etkinliği anlamlı biçimde etkilememektedir⁽³⁵⁸⁾. Tildrakizumab için ADA pozitifliği %18'e kadar çıkabilir; bu durum özellikle ilacın düşük doz formlarında daha sık gözlemlenmiştir⁽³⁵⁹⁾. Risankizumab ile ADA gelişimi %14-24 oranında bildirilmiştir, ancak klinik korelasyon çoğunlukla zayıftır⁽³⁶⁰⁾.

İmmünojenisite açısından İL-17 inhibitörleri görece daha düşük oranlara sahiptir. Sekukinumab için ADA gelişme oranı %0.4-1 arasındadır ve klinik yanıt üzerine etkisi sınırlıdır⁽³⁶¹⁾. İksekizumab ise daha immünojenik olup %9-17 oranında ADA pozitifliği bildirilmiştir; bazı hastalarda klinik etkinlikte azalma ile ilişkilidir⁽³⁶²⁾. Brodalumab, İL-17RA reseptör antagonisti olup %2-4 oranında ADA gelişimi rapor edilmiştir ve çoğunluğu nötralizan değildir⁽³⁶³⁾.

İmmünojenisiteyi azaltmak amacıyla geliştirilecek stratejiler ilacın düzenli kullanılması ve metot-reksat gibi immünomodülatör ajanların kombine kullanımınıdır. Bununla birlikte, ADA oluşumunun her zaman klinik etki kaybı ile korele olmadığı da bilinmektedir⁽³⁶⁴⁾.

Tablo 1: Psoriasis tedavisinde kullanılan biyolojik ajanlarının immünojenisite profilleri

Ajan	ADA Gelişim Oranı (%)	Nötralizan Antikor Oranı (%)	Klinik Etki
İnfliksimab	%20-60	~%30-40	Etkinlik kaybı, infüzyon reaksiyonu
Adalimumab	%6-45	~%30	Serum düzey düşüşü, yanıt azalması
Etanercept	%0-13	<%1	Genellikle klinik etki yok
Sertolizumab pegol	%2-20	%1	Genellikle klinik etki yok
Ustekinumab	%3-7	~%0	Nötralizan değil, etkisi yok
Sekukinumab	<%1	<%0.1	Etki kaybı nadir
İksekizumab	%9-17	%3-5	Etki kaybı nadir
Brodalumab	%2-4	%0	Klinik etki gözlenmez
Guselkumab	%6-9	<%1	Etki kaybı nadirdir
Risankizumab	%14-24	~%1	Nötralizan ADA düşük ama mevcut
Tildrakizumab	%6-18	~%3	Nötralizan ADA ile etkinlik düşebilir

PARADOKSAL PSORİASİS

NİLGÜN ŞENTÜRK

Paradoksal psoriasis (PP); farklı bir hastalık için tedavi edilen hastalarda yeni başlayan psoriasis veya önceden var olan psoriasisin kötüleşmesi ve fenotipik değişimi şeklinde ortaya çıkabilir⁽³⁶⁵⁾. Başlangıçta TNF α inhibitörleri ile tanımlanan PP, anti İL-4/13 ajanlar da dahil olmak üzere diğer ilaç sınıflarıyla da gözlenebilmektedir². TNF ile tip-I IFN arasında, İL-4 ile İL-17 arasında ince bir denge vardır ve bu denge sırasıyla anti-TNF kaynaklı PP (tip-I IFN baskın), anti İL-4/13 kaynaklı PP (Th 17 sitokinleri baskın) ve anti İL17A kaynaklı paradoksal egzama (rebound Th2 yönelimi) ile sonuçlanır⁽³⁶⁵⁾.

Paradoksal psoriasis biyolojik tedaviye bağlı en sık tanımlanan paradoksal reaksiyondur. Anti-TNF ajanlara bağlı PP sıklığı %3,8 - %10,7 arasında değişmekte olup bu vakaların %50'sinden fazlasında infliksimab sorumludur, bunu adalimumab (%30) ve etanersept (%11) takip ederken sertolizumab ve golimumab ile ilişkili az sayıda olgu bildirmiştir (<%2,5)^(365, 367). Lezyonlar anti-TNF tedavinin başlangıcından itibaren 10 yıla kadar değişen sürelerde ortaya çıkabilir⁴. Hem de novo psoriasis hem de var olan psoriasisde alevlenmeler meydana gelebilir. Morfolojik olarak olguların %52'sinde palmopantar püstüloz, %49'unda plak ve %15'inde guttat psoriasis şeklindedir⁽³⁶⁵⁾.

Anti-İL12/23 inhibitörü ustekinumab ile tedavi başlangıcından yaklaşık 3,1 ay sonra ortaya çıkan 9 vaka bildirilmiştir⁽³⁶⁵⁾. Benzer şekilde, anti-İL17 ile birkaç vaka tanımlanmış (sekukinumab 6/10, brodalumab 2/10 ve iksekizumab 2/10) ve ortalama 4,9 ayda ortaya çıkmıştır⁽³⁶⁵⁾. Bugüne kadar, anti-İL-23 ajanları ile hiçbir PP tanımlanmamıştır^(365, 367).

Paradoksal psoriasisin ortaya çıkma mekanizması tam bilinmemekle birlikte, sitokin dengesizliği, immun yanıtın yön değiştirmesi (Th1 > Th2 ve tersi), deride doğal ve adaptif bağışıklık hücrelerinin aktive olması veya Treg hücrelerinin işlev bozukluğuna bağlı olabileceği düşünülmektedir^(365, 367).

PP tedavisi; psoriasis ve PP'nin şiddetini dengeleyecek şekilde seçilmelidir. Hafif - orta şiddette PP varlığında, tetikleyici ajana devam edilebilir, topikal ajanlar, fototerapi veya sistemik tedaviler (örn. metotreksat ve asitretin) eklenebilir; orta -şiddetli PP veya sistemik tutulumu olanlar için, tetikleyici biyolojik ajanın farklı bir sınıftan ajanla değiştirilmesi tercih edilir^(365,367).

KOMBİNASYONLAR VE GEÇİŞLER

EMEL BÜLBÜL BAŞKAN

Topikal Tedaviler

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

Metotreksat

Metotreksatın etkisi, ultraviyole B (UVB) veya psoralen ultraviyole A (PUVA) ile artırılabilir. Tedaviye dirençli psoriasisde oral metotreksata kısa süreli siklosporin eklenebilir. Hepatotoksisite ve nefrotoksisite gibi yan etkiler düşük dozlarla daha kolay kontrol edilebilir ⁽³⁶⁹⁾. Bir biyolojik ajan tedavide yetersiz kaldığında tedaviye klasik sistemik bir ajan eklenmesi gerekiyorsa ilk sırada düşünülmesi gereken ajan, metotreksattır. Çünkü biyolojik tedavi kombinasyonuna en uygun ajan, aynı zamanda immünojenisiteyi azalttığı için metotreksattır ⁽³⁶⁹⁾.

Siklosporin

Siklosporin, topikal kortikosteroidler, antralin ve vitamin D analogları ile kombine edilebilir ⁽³⁶⁹⁾. 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 önerilmemektedir.

Retinoidler

Asitretinin fototerapi (hem UVB, hem PUVA) ile birlikte kullanımı, sinerjistik etkiye sahiptir ⁽³⁷⁰⁾. Asitretin, etanersept ile kombine edilebilir.

Fototerapi

Fototerapi ile topikal tedavi kombinasyonu uygun bir kombinasyondur. UVB tedavisi, topikal katran ve antralinle kombine edilebilir. Kalın plaklarda UVB monoterapisinin penetrasyon yetersizliği bu şekilde azaltmış olur ⁽³⁷¹⁾. Artmış etkinliğe ek olarak, kombinasyon kümülatif UVB/PUVA dozunun azaltılmasına olanak tanır. Ayrıca uzun süreli UVB/PUVA tedavisinin neden olabileceği melanom dışı cilt kanserlerinin asitretin tarafından önlenmesi de önemlidir.

Dar band UVB (dbUVB) tedavisi, tümör nekroz faktörü anti-(TNF) tedavilerden etanersept ve adalimumab ile kombine kullanılmış ve etkili bulunmuştur ^(372,373). TNF- α blokerleri ile tek başına veya db-UVB kompleksi ile kombinasyon halinde tedavide malignitenin olası artışı nedeniyle ⁽³⁷⁴⁾, daha hızlı bir yanıt elde etmek ve uzun vadeli komplikasyonlardan kaçınmak için bu oldukça etkili kombinasyonun 24 haftaya kadar kısa bir süre için sınırlandırılma önerilir ^(375,376). Avrupa Dermatoloji ve Venereoloji Akademisi'nin psoriasis hastalığının yönetimine ilişkin kılavuzları, TNF- α blokerleri ve db-UVB'nin kombinasyonunda, db-UVB ile siklosporin kombinasyonu kadar katı bir kontrendikasyon olmadığını belirtmektedir.

Apremilast

Günde iki kez 30 mg apremilast ve db-UVB kombinasyonu, ayrı ayrı kullanıldıklarında her ikisine de yanıt vermeyen veya minimal yanıt veren olgularda etkili bir kombinasyon yöntemi olarak öne-

rilmektedir. Apremilast ve bir biyolojik kombinasyonu, biyolojik yorgunluk gösteren psoriasis hastalığı olan hastaların yönetimi için güvenli ve yararlı bir tedavi seçeneği olabilir, ancak rutin olarak kullanımına dair veri yoktur. Bununla birlikte, gelecekte kombinasyon tedavilerine dair randomize kontrollü çalışmalar gibi daha yüksek kanıt düzeyine sahip büyük ölçekli çalışmalara ihtiyaç vardır^(377,378).

Biyolojik Ajanlar

Biyolojik ajanlar için monoterapi olarak kullanıldığında izlenmesi önerilen tüm parametreler klasik sistemik tedavilerle kombinasyon tedavisi için de değerlendirilmelidir. Pratik bir rehber olarak, izlem aralığı en sıkı izlem gerektiren ilacın izlem aralığına göre tanımlanmalıdır. Sinerjik toksisite beklendiğinde, izlem aralığı kısaltılabilir ve izlemek üzere bazı parametrelerin eklenmesi gerekebilir. Geleneksel sistemik tedavilerden biri (metotreksat, asitretin) biyolojik ile monoterapinin etkinliğinin artırılması, optimal risk-yarar profilinin sağlanması, immünojenisite riskinin azaltılması ya da uzun süreli hastalık tedavi yönetimi amacıyla biyolojik tedaviye eklenebilir. Geleneksel sistemik tedavi önerilen en düşük doz ile başlanarak eklenmelidir; örneğin 5-10 mg/hafta metotreksat. Siklosporin ile kombinasyon güvenilirlik açısından uygun değildir. Bunun yerine başka bir biyolojik ilaca geçiş yapılabilir⁽³⁷⁹⁾. Etanersept ile metotreksatın, etanersept ile asitretinin kombinasyonları, etkinlik artışı yanında ek bir toksisite yaratmadan kullanılan uygun kombinasyonlardır⁽³⁸⁰⁾. İnfliksımab ile metotreksatın kombine kullanımı ile ilgili bir çalışma yoktur. Ancak çalışmalarda 7,5 mg/hafta gibi düşük dozlarda eklenen metotreksatın; infliksımaba karşı nötralizan antikor oluşumunu baskılayarak etkinlik kaybını önlediği ve etkinliğin devamını sağladığı şeklinde görüşler bulunmaktadır. Adalimumab ile metotreksat kombinasyonu da yine immünojenisiteyi azaltarak etkinliği artırır⁽³⁸¹⁾. Kayıt çalışmaları kombinasyon tedavileri olan hastaların daha çok psoriatik artrit eşlik eden hastalar olduğunu göstermektedir, ancak anti-TNF kombinasyon tedavilerinde güvenlikle ilgili olaylar monoterapiye göre daha fazla görülmektedir^(382,383). Ustekinumab ile metotreksat kombinasyonunun anektodal olarak etkinliği artırdığı, özellikle psoriatik artritte etkinliği artırdığı bilinmektedir. Bir anti TNF ajana yetersiz cevap varsa diğer bir TNF antagonistine geçilebilir; bu ajana antikor gelişmesini önlemek için metotreksat eklenebilir; ya da ustekinumab tedavisine geçilebilir⁽³⁷⁰⁾.

Ustekinumab ile tedavide anti-TNF tedavi ile aynı prosedür uygulanır. Kombine tedavide ustekinumab topikal tedaviler ya da metotreksat eklenebilir. Psoriasiste tedavi kombinasyonlarını içeren kanıta dayalı literatür verileri Tablo 1'de özetlenmiştir⁽³⁸⁴⁾.

Tablo 1

	Siklosporin	Metotreksat	Retinoid	Adalimumab	Etanersept	Infliksımab	Ustekinumab	UVB	PUVA	Apremilast	Sekukinumab	İksekizumab	Bimekizumab	Risankizumab	Guzelkumab
Siklosporin	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Metotreksat	+	-	+	+	+	+	+	+	+	(+)	(+)	(+)	?	?	?
Retinoid	+	+	-	(+)	+	(+)	?	+	+	(+)	(+)	(+)	?	?	?
Adalimumab	-	+	(+)	-	?	?	-	+	-	(+)	?	?	?	?	?
Etanersept	-	+	+	?	-	?	-	+	-	(+)	?	?	?	?	?
Infliksımab	-	+	(+)	?	?	-	-	?	-	(+)	?	?	?	?	?
Ustekinumab	-	+	?	-	-	-	-	?	?	(+)	?	?	?	?	?
UVB	-	+	+	+	+	?	?	-	+	(+)	?	?	?	?	?
PUVA	-	+	+	-	-	-	?	+	-	(+)	?	?	?	?	?
Apremilast	-	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	-	(+)	(+)	?	?	?
Sekukinumab	-	(+)	+	?	?	?	?	?	?	(+)	-	?	?	?	?
İksekizumab	-	(+)	(+)	?	?	?	?	?	?	(+)	?	-	?	?	?
Bimekizumab	-	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	-	?	?
Risankizumab	-	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	-	?
Guzelkumab	-	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	-

+: 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

İL-17 ve İL-23 inhibitörleri ile kombinasyon tedavilerine yönelik literatür verileri yeterli değildir ancak güvenlik konusunda endişe verici bir durum görünmemektedir ⁽³⁸⁵⁾. Mevcut literatür, PsA ve/veya psoriasis hastalığının tedavisinde İL-17 inhibitör monoterapisine kıyasla İL-17 inhibitör tedavisiyle konvansiyonel DMARD'lara devam etmenin ek bir fayda sağlamadığını göstermektedir. Ancak, dirençli psoriasis hastalığı olan seçilmiş hastalarda, apremilast veya asitretin ile İL-17 inhibitör kombinasyon tedavisi vaka serilerinde/raporlarında ümit verici ön sonuçlar göstermektedir ve ilaç dozunun/sıklığının azaltılmasına olanak sağlayabilir. İL-17 inhibitör ve apremilast veya asitretin ile kombinasyon tedavisinin etkinliğini araştıran çalışmalara ihtiyaç vardır ⁽³⁸⁶⁾.

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 doğru- dan 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 sağlanabilir. Siklosporin tedavisinden biyolojilere geçiş arınma periyodu olmaksızın yapılabilir. Siklosporin tedavisinden biyolojilere geçişte rebound riskini azaltmak için 2-8 haftalık kısa bir birlikte kullanım düşünülebilir. Bu süre minimum olmalı ve siklosporin dozu mümkün olduğunca hızlı azaltılmalıdır. Metotreksat tedavisinden biyolojilere geçiş arınma periyodu olmaksızın yapılabilir. Metotreksat biyolojikler ile eş zamanlı olarak kullanılabilir ⁽³⁷⁹⁾.

Biyolojik Tedaviler Arasında Geçişler ile İlgili Öneriler

Etkisizlik sebebi ile biyolojik ajanlar arasında geçiş yapılmasına karar verilen durumlarda, arınma periyodu beklenmeden, planlanan sonraki doz zamanında, standart yükleme dozu sonrasında idame dozu takip edilerek geçiş yapılması önerilir. Çalışmalarda diğer ajanlara idame dozunda geçişlerde yapılmış ve etkinlikte azalma olmadığı gözlenmiştir. Etkisizlik nedeniyle yapılan geçişlerde yeni ajana da beklenildiğinden daha zayıf yanıt görülebilir. Etkisizlik nedeniyle geçişler de farklı bir sınıftan geçiş yapmak daha uygun görülmektedir. Ancak etki azalması nedeniyle geçiş yapılacaksa sınıf içinde farklı bir ajanı tercih etmek mümkündür. İL-17 inhibitörlerinden İL-23 inhibitörlerine geçiş ile ilgili veriler sınırlıdır ⁽³⁸⁷⁾, ancak İL-17 inhibitörlerinden anti-TNF veya ustekinumaba geçişin etkili olduğuna dair gerçek yaşam verileri vardır ⁽³⁸⁸⁾.

Biyolojik ajanlara bağlı güvenlik sorunları universal, ilaca veya ilaç sınıfına özgü olabilir. Örneğin anti-TNF sınıfına özgü güvenlik sorunları tüberküloz, konjestif kalp yetmezliği, multiple skleroz ve lupus eritematozus iken, İL-17A inhibitörlerine bağlı olanlar kandidiyazis ve inflamatuvar bağırsak hastalıklarıdır. Anti-TNF veya İL-17 inhibitörlerine bağlı lupus gelişmesi durumunda ustekinumaba geçiş yapılması tercih edilir ^(389,390). Paradoksal reaksiyon gelişimine bağlı geçişlerde, paradoksal reaksiyon gelişimi sınıf etkisi olarak düşünüldüğünden, farklı bir hedef molekülü seçmek önerilir. Alopesi areata ise ilaca özgü yan etki olarak kabul edildiğinden aynı sınıftan farklı bir ajanla gelişmeyebilir ⁽³⁸⁸⁾.

Güvenlik nedeniyle geçiş yapılması gerekiyor ise, güvenlik parametreleri normale dönene veya stabil olana kadar ilaçsız bir dönem gerekebilir. Adalimumabtan diğer biyolojik ajanlara geçişte adalimumabın planlanan bir sonraki dozunda uygulama yapılabilir (tipik olarak 2 hafta sonra). Etanerseptte diğer ajanlara geçişte etanerseptin planlanan bir sonraki dozunda uygulama yapılabilir (tipik olarak 1 hafta sonra). İnfliksimumabdan diğer ajanlara geçiş, özellikle etkisizlik durumlarında mümkün olduğunca erken yapılmalıdır. Yeni ajan son infliksimumab dozundan 2-4 hafta sonra uygulanabilir. Ustekinumabdan diğer ajanlara geçiş, 8-12 hafta sonrasında yapılmalıdır. Ancak tedavi başarısızlığı durumunda 2-4 hafta gibi bir sürede mümkün olduğunca erken başlanması düşünülebilir ⁽³⁷⁹⁾.

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 başlayan tedavideki etkinlikte azalma riski açısından, biyolojik tedaviye aralık vermek oldukça güçtür. Biyolojik tedavinin sürekli, aralıksız bir tedavi protokolü ile uygulanması önerilmektedir. Ancak, örnek olarak minimum 1 yıl sonrasında, uzun süre korunan iyi bir yaşam kalitesi sonuçları ile temizlenme sağlandığı görüldü ise dikkatli takiple ve hasta ile hemfikir kalınarak biyolojik tedavinin sonlandırılması düşünülebilir. Hasta kararı ile, önceden hastalısız dönem geçirmiş veya stabil plak psoriasis olan hastalarda, belirgin komorbiditesi olmayanlarda, eklem tutulumu bulunmayanlarda ve yaşam kalitesi üzerine düşük etkisi olan hastalık varlığında, önceki doz azaltmaları veya tedavi aralıkların açılması 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 yukarıdaki kriterleri genellikle karşılamazlar. Bununla birlikte, yanıtızsızlık sonrasında tedaviye yeniden başlama aşamasında bu hastalar için tedavi seçenekleri sınırlı sayıdadır ⁽³⁷⁹⁾. 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.

Biyolojik ilaçların , farklı etki mekanizmalarına ve yan etki profillerine sahip biyolojikler veya küçük moleküllerle kombinasyonu, eş zamanlı olarak veya rotasyonel veya ardışık bir tedavinin parçası olarak, bazı hastalarda hastalık kontrolü sağlamak için etkili bir yöntem olabilir. Ancak, biyolojik ilaçların kombinasyonu konusunda oybirliğiyle bir fikir birliği yoktur. Biyobenzerlerin kullanımı bazı biyolojik ilaçların fiyatını büyük ölçüde düşürmüş olmasına rağmen, terapilerin yüksek maliyeti önemli bir dezavantajdır. İmmün aracılı inflamatuvar hastalıkların immünolojik profilinin incelenmesiyle, gelecekte hastalarda birden fazla hastalığı aynı anda tedavi edebilecek birden fazla terapötik hedefe sahip ilaçlar üretilmesi yakındır.

PSORİASİS YÖNETİMİNE İLİŞKİN GENEL ÖNERMELER

Psoriasis tedavisinde metotreksat kullanımından önce test dozu uygulanması gereksizdir.

Medyan: 9; Görüş birliği: %100

Genel olarak Metotreksat tedavisine başlamadan önce test dozu yapılması gereksiz bulunmakla birlikte, klinisyen sınırlı karaciğer fonksiyon testleri yüksekliğinde, obezitede ve metabolik sendrom komponentlerini taşıyan hastalarda test dozu uygulamasına karar verebilir.

Geleneksel konvansiyonel tedavilerden birisine yanıt vermeyen olgularda, güvenlik parametreleri normal düzeyde ise başka bir konvansiyonel tedaviye doğrudan geçilebilir veya iki tedavinin birlikte uygulandığı bir periyot ile geçiş düşünülebilir.

Medyan: 9; Görüş birliği: %100

Konvansiyonel arasında geçişler yanıtızsızlık yanında ilaçların toksitesini azaltmak amacı ile de yapılabilmektedir. Bunun yanında geçiş yapılan ilacın etkisinin ortaya çıkış süresinde reboundu engellemek amacı ile iki konvansiyonel ilacın kısa süre için birlikte kullanılabilmesi de doğaldır.

Biyolojik ajana direnç geliştiğinde aynı ya da farklı yolağı hedefleyen bir biyolojik ajana geçilebilir.

Medyan: 8; Görüş birliği: %100

Biyolojik ajana karşı direnç primer olarak ortaya çıktı ise farklı bir yolağı etkileyen biyolojik ajanlar tercih edilirken, sekonder direnç durumunda ise aynı yolağı hedefleyen başka bir ajana geçiş düşünülebilir.

Orta-şiddetli psoriasis tedavisinde komorbidite ve ek bir özellik (gebelik vb.) göstermeyen hasta grubunda biyolojik tedavide etkinlik ve güvenlik verileri dikkate alındığında, anti-İL17 ve anti-İL23 ajanların öncelikli olarak tercih edilmesi önerilir.

Medyan: 9; Görüş birliği: %100

Yapılan çalışmalar ve meta analizler sonucunda günümüzde etkinlik ve güvenlik verileri de dikkate alındığında herhangi bir komorbiditesi olmayan psoriasisli hastalarda biyolojik ajan seçiminde İL-17 ve İL-23 ü bloke eden ajanların tercih edilmesi genel olarak kabul edilmektedir.

Biyolojik ilaca 16. haftada PAŞİ90 yanıtı yoksa öncelikle metotreksat, asitretin, fototerapi kombinasyonları düşünülmelidir.

Medyan: 6; Görüş birliği: Panelistler bu önermede nötr kalmışlardır.

Bu önermede panelistlerin tam olarak görüş birliğine varamamış olması klinisyenin bazı özel durumlarda, biyolojik ajana yeterli yanıt alınamaması durumunda bir konvansiyonel ilaç ekleyebileceğini göstermektedir.

Biyolojik ilaca 16. haftada PAŞİ90 yanıtı yoksa konvansiyonel ek ilaç başlanması yerine verilebilirdi yorsa öncelikle başka bir biyolojik ajana geçilmesi önerilir.

Medyan: 9; Görüş birliği: %100

Günümüz bilgileri doğrultusunda, konvansiyonel ilaçların toksisitesi de dikkate alındığında ,bir biyolojik ajana yanıtızsızlık durumunda başka bir biyolojik ajana geçiş yapılması önerilmektedir. Ancak biyolojik ilaçlar şiddetli psoriasis olan hastalarda kullanıldığı için, bu durumda klinisyenin geçiş yapılan ilaca indüksiyon dozu ile başlamanın getireceği maddi yük yanında, hastanın ileriye yönelik tedavi şanslarının azalabileceği gerçeğini de göz önüne alması ve geçiş kararlarını özenli vermesi gerekmektedir.

İlk biyolojik tedavisini kullanan ve iki yılını tamamlamış, eklem tutulumu olmayan, son 6-12 ayda deri bulgusu olmayan hastalarda doz azaltımı, doz aralığı süresi artırımı veya dikkatli takip altında tedavi kesilmesi düşünülebilir.

Medyan: 9; Görüş birliği: %100

Biyolojik ilaçlar konusunda deneyimler arttıkça, belirli sürelerde tedavisini düzenli olarak kullanmış olan ve hedeflenen PAŞİ yanıtlarına ulaşan, ilk biyolojiğini kullanan hastalarda doz azaltımı, doz aralığı açılımı ve tedavinin kesilmesi uygun yaklaşımlar olarak karşımıza çıkmaktadır.

Multipl biyolojik tedavi direnci olan hastalarda, mevcut biyolojik tedavisinde iki yılını tamamlamış, eklem tutulumu ve son 6-12 ayda deri bulgusu bulunmasa dahi tedaviye devam edilmesi uygundur.

Medyan: 9; Görüş birliği: %100

Değişik biyolojilere karşı primer veya sekonder direnci olan ve kullandığı biyolojik ile hedeflenen PAŞİ yanıtlarını uzun süre koruyan hastalarda ilacın kesilmesi ve hastalığın yeniden atak yapması durumunda ortaya çıkabilecek muhtemel sekonder yanısızlık durumunda, başka tedavi şanslarının kalmayabileceği göz önüne alınarak mevcut biyolojiğe devam edilmesi uygun bir yaklaşım olmaktadır.

Biyolojik ajan değişiminde arınma periyodu beklenmeden, planlanan gelecek doz sırasında standart yükleme dozu uygulanarak geçiş yapılabilir.

Medyan: 10; Görüş birliği: %100

Biyolojik ajan kullanım parametrelerinin normal olduğu durumlarda planlanan gelecek doz zamanında, yeni ajana standart yükleme dozu ile geçiş yapılacağı kabul edilmekle birlikte, enfeksiyon veya diğer güvenlik parametrelerinde sorun olduğu durumlarda bu parametrelerin düzelmesini beklemenin gerekli olduğu açıktır.

KOMORBİDİTELER VE ÖZEL DURUMLAR

Tablo. Konvansiyonel ilaçların kullanımı ile komorbiditeler ve özel durumlarda psoriasis yönetimi tabloda görülmektedir*.

İLAÇ KOMORBİDİTELER ÖZEL DURUMLAR	ASİTRETİN	SİKLOSPORİN	METOTREKSAT	APREMİLAST
Akciğer Hastalıkları	+	+	+ -	+
Böbrek Hastalıkları	+ -	-	+ -	+ -
Depresyon	- -	+ -	+ -	- -
Diabetes Mellitus	+ -	+ -	+ -	+
Hepatosteatoz ve KC Hastalıkları	+ -	+ -	- -	+
İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı	+	+ +	+	+
Kalp Yetmezliği	+	+ -	+	+
İskemik Kalp Hastalığı	- -	- -	+ +	+
Kanser	+ +	-	+	+
Nörolojik Hastalıklar	+ -	+ -	+ -	+ -
Obezite ve Metabolik Sendrom	+ -	+ -	+ -	+
Psoriatik Artrit	- -	+ -	+ +	+
Tüberküloz	+ +	-	-	+
Viral Hepatit	+	-	-	+
Gebelik ve Laktasyon	- -	+ -	- -	- -
Çocuk Hasta	+	+	+	+ -

*EuroGuiDerm'den uyarlanmış, genel olarak komorbiditeler ve özel durumlar konusunda yapılan Delphi yöntemi sonuçlarına bağlı olarak ve ilgili metinler incelenerek değerlendirmeler yapılmış ve kararlar verilmiştir.

- (+ +) - Güçlü Uzlaş (Pozitif yönde)
 (+) - Uzlaş (Pozitif yönde)
 (+ -) - Nötr/Veri yok (İlgili metinlere bakınız)
 (- -) - Güçlü uzlaş (Negatif yönde)
 (-) - Uzlaş (Negatif yönde)

Tablo. Biyolojik ilaçların kullanımı ile komorbiditeler ve özel durumlarda psoriasis hasta yönetimi
Tabloda görülmektedir*.

İLAÇ KOMORBİDİTELER ÖZEL DURUMLAR	Adalimumab	Etanersept	İnfliksimab	Sertolizumab
Akciğer Hastalıkları	+ -	+ -	+ -	+ -
Böbrek Hastalıkları	+	+	+	+
Depresyon	+	+	+	+
Diabetes Mellitus	+	+	+	+
Gebelik Laktasyon	+ +	+	+	+ +
Hepatosteatoz ve KC Hastalıkları	+	+	+	+
İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı	+	+ -	+	+
Kalp Yetmezliği	- -	- -	- -	- -
İskemik Kalp Hastalığı	+	+	+	+
Kanser	+ -	+ -	+ -	+ -
Nörolojik Hastalıklar	- -	- -	- -	- -
Obezite ve Metabolik Sendrom	+	+	+	+
Psoriatik Artrit	+ +	+ +	+ +	+ +
Tübeküloz	- -	- -	- -	- -
Viral Hepatitler	-	-	-	-
Çocuk Hasta	+	+ +	+ -	+ -

*EuroGuiDerm'den uyarlanmış,genel olarak komorbiditeler ve özel durumlar konusunda yapılan Delphi yöntemi sonuçlarına bağlı olarak ve ilgili metinler incelenerek değerlendirilmeler yapılmış ve kararlar verilmiştir.

- (+ +) - Güçlü uzlaş (Pozitif yönde)
 (+) - Uzlaş (Pozitif yönde)
 (+ -) - Nötr/ Veri yok (İlgili metinlere bakınız)
 (-) - Uzlaş (Negatif yönde)
 (- -) - Güçlü uzlaş (Negatif yönde)

Ustekinumab	Bimekizumab	İksekizumab	Sekukinumab	Guselkumab	Risankizumab
+	+	+	+	+	+
+	+	+	+	+ -	+ -
+	+	+	+	+	+
+	+	+	+	+	+
- -	- -	- -	- -	- -	- -
+	+	+	+	+	+
+ +	- -	- -	- -	+ +	+ +
+	+	+	+	+	+
+	+	+	+	+	+
+ -	+	+	+	+	+
+	+	+	+	+	+
+	+ +	+ +	+ +	+ +	+ +
+	+ -	+ +	+ +	+	+
+ -	+	+	+	+	+
+ -	+	+	+	+	+
+	+ -	+	+	+ -	+ -

AKCİĞER HASTALIKLARI

SAVAŞ YAYLI

Psoriasis hastalarında astım, kronik obstrüktif akciğer hastalıkları, obstrüktif uyku apnesi ve pulmoner hipertansiyon sıklığı artmış olarak saptanmış, bu ilişkide obezite, sigara, enfeksiyonlar gibi ortak risk faktörleri; ortak Th1 ve Th17 baskın inflamatuvar yollar ile ortak genetik ve epigenetik mekanizmalar, psoriasis tedavisinde kullanılan ilaçlar üzerinde durulmuştur⁽³⁹¹⁾.

Sistemik tedavi gereksinimi olan orta şiddette ve şiddetli psoriasis hastalarında pulmoner komorbiditelerin varlığı açısından pulmoner semptom sorgulaması ve tüberküloz dahil enfeksiyonlar da göz önünde tutularak bazal akciğer grafisi değerlendirmesi yapılmalıdır.

Psoriasisli hastalarda KOAH ve interstisyel akciğer hastalığı riski artabileceği için, biyolojik ve immünosüpresif tedavilere başlamadan önce pulmoner değerlendirme yapılması önerilir.

Medyan: 7; Görüş birliği: %90

Toplum tabanlı, prospektif çalışmalarda psoriasis hastalarında, hafif-orta şiddette hastalık durumlarında bile artmış venöz tromboemboli riski gösterilmiştir^(392,393). Genel olarak biyolojikler ve metotreksat kardiyoprotektif etkileri ile tromboembolizm açısından güvenli olarak değerlendirilmektedir. Uygun farmakolojik tedavinin yanında, obezite ve sigara başta olmak üzere ortak yatkınlık faktörlerinin kontrolü de hedeflenmeli ve tedavi sürecinde kontrollerde gözden geçirilmelidir.

Psoriasis, sistemik inflamasyon nedeniyle tromboemboli riskini artırabileceğinden, bu risk tedavi planlamasında göz önünde bulundurulmalıdır.

Medyan: 7; Görüş birliği: %90

Metotreksat ilişkili pulmoner fibrozis, iyi tanımlanmış nadir bir yan etki olup, pulmoner hipersensitivite durumlarına benzer infiltratlar ile seyretmektedir⁽³⁹⁴⁾. Nefes darlığına, ateş veya kuru/produktif öksürüğün ilerleyici olarak eşlik edebildiği bu nonspesifik tablonun erken tanı alması ilerleyici bir interstisyel fibrozisin önüne geçebilmektedir⁽³⁹⁵⁾. Bu nedenle metotreksat tedavisi altındaki hastalar kontrollerinde pulmoner yakınmalar açısından da sorgulanmalıdır.

Metotreksat tedavisi uygulanan psoriasisli hastalarda interstisyel akciğer hastalığı riski bulunduğu için, tedavi sürecinde bu riskin düzenli olarak izlenmesi gerekmektedir.

Medyan: 7; Görüş birliği: %90

Japonya'dan bildirilen birisi retrospektif, diğeri global ölçekte ilaç ilişkili yan etki veri tabanı değerlendirmesi sunan iki çalışmada, TNF-alfa inhibitörleri, özellikle infliksimab ve adalimumabın interstisyel akciğer hastalıkları gelişimi açısından daha dikkatli takip edilmesi gerektiği bildirilmiştir. Ancak bildirilen olguların büyük kısmında geçmişte metotreksat kullanımı da dikkat çekicidir^(396,397).

BÖBREK HASTALIKLARI

MELİH AKYOL

Giriş

Psoriasis, deriyle sınırlı olmayan sistemik inflamasyonla ilişkili kronik bir hastalıktır. Kardiyometabolik hastalıklarla birlikte, son yıllarda böbrek hastalıklarıyla olan ilişkisi de dikkat çekmektedir. Ağır psoriasisli bireylerde kronik böbrek hastalığı (KBH) ve son dönem böbrek hastalığı (SDBH) riski anlamlı şekilde artmıştır⁽³⁹⁸⁻⁴⁰⁰⁾. Sistemik tedavi ihtiyacı olan hastalarda nefrotoksik ilaç kullanımı riski de bulunduğundan, böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesi psoriasis tedavisinin kritik bir parçası hâline gelmiştir^(401,402).

Psoriasis ve Renal Fonksiyonlar Arasındaki İlişki

Psoriasisli hastalarda KBH riski genel popülasyona göre yüksektir. Glomerul Filtrasyon Hızı (GFR) düşüklüğü ve albüminüri sık rastlanır⁽⁴⁰³⁾. Psoriasisle renal hastalık arasındaki ilişki inflamasyon aracılığıyla, hipertansiyon ve diyabet gibi komorbiditelerle ve bazı tedavilerin yan etkileriyle açıklanabilir. González-Parra ve ark.⁽⁴⁰⁴⁾ tarafından bildirilen çalışmada, %3'ten fazla vücut yüzeyi etkilenmiş her hastada, özellikle sistemik tedavi düşünülüyorsa, yıllık GFR ve albüminüri takibinin yapılması önerilmektedir.

Vücut yüzey alanının %3'ünden fazlası etkilenen hastalarda böbrek fonksiyonu değerlendirilmelidir ve orta-şiddetli hastalığı olanlarda yıllık böbrek fonksiyonu takibi yapılmalıdır.

Medyan: 8; Görüş birliği: %90

Tablo 1'de psoriasis hastalarında renal hastalık riskini etkileyen faktörler verilmektedir.

Tablo 1. Psoriasis Hastalarında Renal Risk Artışını Etkileyen Faktörler

Faktör	Etki Mekanizması
Yaygın hastalık (VYA > %3)	Artmış sistemik inflamasyon
Psoriatik artrit	Bağışıklık aracılı glomerülopati riski
Hipertansiyon, diyabet, obezite	Renal vasküler yük artışı
Nefrotoksik ilaç kullanımı (örn. NSAİİ, metotreksat)	Böbrek tübül/filtrasyon hasarı
Yaşlılık ve düşük bazal GFR	İlaça bağlı toksisite riski artışı

Biyolojik Ajanların Renal Güvenliği

Biyolojik ajanların, klasik sistemik ajanlara (metotreksat, siklosporin) kıyasla renal güvenlik profili daha olumlu bulunmuştur. Etanersept kullanan 51 psoriasis hastası üzerinde yapılan çalışmada, 6 aylık tedavi sonrası GFR değerlerinde anlamlı değişiklik gözlenmemiştir⁽⁴⁰⁵⁾. Ayrıca adalimumab ile tedavi edilen, son dönem böbrek hastalığına sahip şiddetli plak psoriasisli bir olguda, 12 haftalık izlem sonucunda PAŞİ skorunda dramatik düşüş gözlenmiş ve renal fonksiyonlarda herhangi bir bozulma izlenmemiştir⁽⁴⁰⁶⁾. Bu durum, biyolojik ajanların böbrek fonksiyonlarını olumsuz etkilemeden etkili olabileceğini göstermekle birlikte psoriasis dışında yapılan çalışmalarda anti-TNF alfa tedavisinin inflamatuvar bağırsak hastalığı olanlarda GFR düzeylerini, mortaliteyi etkilemeksizin azalttığı da dikkate alınmalıdır⁽⁴⁰⁷⁾.

Kronik böbrek yetmezliği ve renal fonksiyon bozukluğu olan hastalarda, adalimumab tedavisi güvenli bir seçenek olarak öncelikli değerlendirilmelidir.

Medyan: 6; Görüş birliği: %80

Chen ve ark. tarafından yürütülen geniş kapsamlı retrospektif bir çalışmada, iki yıl boyunca düzenli biyolojik ajan kullanan 601 psoriasis hastasında eGFR düzeylerinde anlamlı bir kötüleşme gözlenmemiştir. Özellikle IL-17 inhibitörleri ile tedavi edilen hiçbir hastada KBH evrelemesinde ilerleme izlenmemiştir. KBH progresyonu ile en güçlü ilişki gösteren değişken ise diyabet mevcudiyeti olmuştur⁽⁴⁰⁸⁾. Anti-23'lerle ilgili yeterli veri bulunmamaktadır.

Maghfour ve ark.'nın 32 psoriasisli ve eşlik eden KBH'li hastayı içeren çalışmasında da benzer şekilde biyolojik ajan kullanımının renal fonksiyonlar üzerinde anlamlı bir kötüleşmeye yol açmadığı görülmüştür. Özellikle infliximab, ustekinumab ve adalimumab gibi ajanlar ile eGFR seviyelerinde stabilizasyon sağlanmıştır⁽⁴⁰⁹⁾.

Tablo 2'de farklı biyolojik ajanların renal güvenlik analizleri yer almaktadır.

Tablo 2. Farklı Biyolojik Sınıflarının İki Yıllık Renal Güvenliği			
Biyolojik Sınıf	eGFR Değişimi (ml/dk)	KBH Progresyonu (%)	Notlar
Anti-TNF	-2.5	2.2%	-
Anti-IL-12/23	-2.3	2.6%	Hafif risk
Anti-IL-17	-1.6	0%	En stabil grup, progresyon izlenmedi

Metotreksat ve Siklosporin Güvenliği

Siklosporin nefrotoksik özelliği nedeniyle, psoriasis hastalarında dikkatli kullanılmalıdır.

Siklosporin tedavisinin uzun süreli kullanımı, geri dönüşümsüz böbrek hasarına yol açabileceği için tedavi süresi iki yıl ile sınırlandırılmalıdır.

Medyan: 10; Görüş birliği: %100

Metotreksat, renal eliminasyona bağlı olarak özellikle ileri yaş ve düşük GFR'li bireylerde toksik etkiler gösterebilir. Muanda ve ark.⁽⁴⁰¹⁾ tarafından yapılan bir çalışmada, GFR <45 olan hastalarda ciddi advers olay riski (myelosupresyon, sepsis vb.) anlamlı şekilde artmıştır.

Siklosporin, afferent arteriollerde vazokonstriksiyon yaparak GFR'yi azaltabilir. González-Parra'nın derlemesine göre, 12 aydan uzun kullanımı geri dönüşümsüz hasarlara neden olabilir⁷.

Psoriasisli hastalarda potansiyel nefrotoksik ilaçlar reçete edilmesi gerektiğinde, böbrek fonksiyonları daha sıkı izlenmelidir.

Medyan: 10; Görüş birliği: %90

Tanısal İzlem ve Klinik Yönetim

Renal fonksiyon değerlendirmesinde MDRD ve KBH-EPI formülasyonları kullanılabilir. Psoriasisli hastalarda albüminüri ve proteinüri takibi, erken dönemde renal bozuklukların tespiti için önemlidir.

Psoriasisli hastalarda böbrek fonksiyonlarının düzenli olarak izlenmesi ve proteinüri taramasının yapılması zorunlu olmalıdır.

Medyan:7; Görüş birliği: %80

Renal fonksiyon bozukluğu olan psoriasisli hastalarda kardiyovasküler hastalıkların ve/veya kalp yetmezliğinin tedavisine daha fazla özen gösterilmelidir. Çünkü hem KBH hem de psoriasis, kardiyovasküler hastalıklar için bağımsız risk faktörleridir ve bu durum, bu hastalarda kardiyovasküler komplikasyon riskini artırmaktadır^(410,411).

Renal fonksiyon bozukluğu olan psoriasisli hastalarda kardiyovasküler hastalıkların ve/veya kalp yetmezliğinin tedavisine daha fazla özen gösterilmelidir.

Medyan: 8; Görüş birliği: %90

DEPRESYON

NİHAL KUNDAKÇI

Psoriasis; yaşam boyu remisyon ve ataklarla seyreden, tedavisi zaman zaman zor, kronik bir hastalıktır. Psoriasis hastalarında anksiyete ve depresyon başta olmak üzere birçok psikiyatrik komorbiditenin eşlik ettiği bilinmektedir. Hastaların fiziksel görünümünün yanı sıra kaşıntı, ağrı gibi semptomlar yaşam kalitesini bozmakta ve damgalanma ile psikososyal rahatsızlıklara yol açabilmektedir^(412,416). Ancak aslında psoriasis patogeneğinde rol oynayan inflamatuvar mekanizmaların ve sitokinlerin de depresyonda da rol oynadığı görülmektedir^(413,414,415). Bunun dışında şizofreni, bipolar bozukluk, depresyon, anksiyete bozukluğu ve kişilik bozukluğu da bildirilen diğer ruhsal bozukluklardan olup, psoriasisle komorbid ruhsal bozukluk riski genel popülasyona göre daha yüksektir⁽⁴¹²⁻⁴¹⁵⁾.

Psoriasisli hastalarda depresyon taraması ve tanısı, rutin olarak HADS veya Beck depresyon envanteri gibi yerleşik ve kolay uygulanabilir ölçeklerle yapılmalıdır.

Medyan: 8; Görüş birliği: %90

Bazı tedaviler sırasında depresyonun artması, intihar düşüncesi ve hatta girişimlerin ortaya çıkması nedeniyle hasta yönetiminde ve tedavi seçiminde bu konular dikkate alınmalıdır⁽⁴¹⁷⁻⁴²¹⁾. Psoriasisin mevcut tedavi ajanları arasında bu konuda dikkati çeken ilaçlar Asitretin, Apremilast ve Brodalumab olmuştur⁽⁴¹⁷⁻⁴²¹⁾.

Asitretin ile depresyonun ilişkilendirildiği bazı olgu bildirimleri yapılmıştır. Ancak daha sonraki değerlendirmelerde depresyon ve intihar düşüncesi olan çok az sayıda vaka dışında, sistemik retinoid kullananlarla kullanmayanlar arasında nöropsikiyatrik bozukluk riski açısından belirgin bir artış tespit edilemediği, asitretin ile depresyon/intihar düşünceleri arasında ilişkiyi destekleyecek ikna edici kanıtlar bulunmadığı sonucuna varılmış olup, duygu durum bozukluğu olan hastalarda asitretin kullanımından özellikle uzak durulması için yeterli kanıt bulunmamaktadır. Ancak şiddetli deri hastalıklarının kendisi de psikiyatrik bozukluk riskini artırdığından sistemik retinoidler için ürün bilgisine bu olası risk hakkında bir uyarı eklenmiştir. Depresyon öyküsü ve/veya intihar fikri ya da girişimi olan hastalarda tedavi başlanmadan hastanın ve ailenin bilgilendirilmesi, hastaların depresyon semptomları açısından yakın takip önerilmektedir⁽⁴¹⁷⁻⁴²¹⁾.

Apremilast ile yapılan klinik çalışmalarda ve pazarlama sonrası kullanımda ilaçla depresyon ve intihar düşüncesi riskinin bağlantılı olduğu görülmektedir. İlacın kullanım kılavuzunda ve hasta bilgilendirme broşüründe bu bilgiler yer almaktadır. Hastanın mevcut veya geçmişte psikiyatrik belirtileri varsa veya psikiyatrik yan etkiye sahip diğer ilaçları kullanıyorsa apremilast kullanımına yarar ve zararları dikkate alınarak karar verilmelidir. Ayrıca, yeni veya kötüleşen psikiyatrik belirtileri olan hastalarda, intihar düşüncesi veya intihar girişimi tespit edilirse apremilast tedavisinin sonlandırılması önerilmektedir^(416, 417, 418, 419).

Apremilast ve asitretin gibi ilaçlar depresif semptomlarla ilişkilendirildiği için, depresyonu bilinen psoriasis hastalarında bu ilaçlar yalnızca psikiyatrist veya psikolog onayı ile kullanılmalıdır.

Medyan: 9; Görüş birliği: %80

Brodalumab'ın plak tip psoriasis hastalarında yapılan klinik çalışmalarda hastalarda intihar düşüncesi ve tamamlanmış intihar olayları rapor edilmiştir. Ancak, brodalumab tedavisi ile intihar düşüncesi ve davranışlarında artış riski arasında nedensel bir ilişki kurulamadığı da belirtilmektedir. İlacın kısa ürün bilgisinde, "*depresyon ve/veya intihar düşüncesi geçmişi olan hastalarda brodalumab tedavisinin risk ve faydalarının dikkatlice değerlendirilmesi gerektiği*" ibaresi yer almaktadır. Hastalar ve ailelerine "depresyon, intihar düşüncesi, anksiyete veya diğer duygu durumu değişikliklerinin ortaya çıkması veya kötüleşmesi durumunda dikkatli olmaları ve böyle bir durumla karşılaşmaları halinde sağlık hizmeti sağlayıcılarıyla iletişime geçmeleri gerektiği" uyarısı yapılmaktadır. Eğer hastada yeni veya kötüleşen depresyon belirtileri ve/veya intihar düşüncesi veya davranışı tespit edilirse, brodalumab tedavisinin kesilmesi önerilmektedir ⁽⁴¹⁷⁻⁴²¹⁾.

EuroGuiderm 2024'te; "Sedef hastalığı olan hastalarda anksiyete ve depresyon belirtilerine karşı dikkatli olunması ve özellikle bu durumlardan herhangi birinin geçmişine sahip olan hastalarda, sistemik tedaviler sırasında depresyon ve/veya intihar düşüncesi ya da anksiyete belirtilerinin izlenmesi" güçlü uzlaşi ile, "Depresyon ve/veya intihar düşüncesi öyküsü olan hastalarda brodalumab ve apremilast yerine alternatiflerin kullanılması" uzman görüş birliği ile önerilmektedir ⁽⁴²¹⁾.

Depresyonu olan psoriasisli hastaların tedavisinde, TNF alfa ve İL-12/-23'ün depresyon patogeneziindeki rolleri göz önüne alındığında, anti-TNF ve İL-12/-23 antagonistlerinin tercih edilmesi, depresif belirtilerin daha etkili bir şekilde kontrol altına alınmasına yardımcı olabilir.

Medyan: 8; Görüş birliği: %80

İL-17 ve İL-23'ün depresyon patogeneziindeki etkileri ve bu inhibitörlerin hastalıksız kalma süresi üzerindeki olumlu sonuçları, psoriasise bağlı depresif belirtilerin hızlı kontrolü açısından bu tedavilerin tercih edilmesini desteklemektedir.

Medyan: 8; Görüş birliği: %80

Sonuç / Öneriler

Psoriasis hastalarının anksiyete ve depresyon riski yüksek olduğundan, hasta takip ve tedavisinde duygu durum değişikliklerinin izlenmesi gerekmektedir. Aslında genel olarak psoriasis tedavisinde kullanılan ilaçların sadece psoriasis lezyonlarını iyileştirmede, ortak patogenetik mekanizmaları düzenleyerek depresyon semptomlarında da iyileşme sağladığı da bilinmektedir. TNF alfa inhibitörlerinden adalimumab ve etanercept, İL-12-23 inhibitörü ustekinumab, 17 inhibitörlerinden İkssekizumab ve İL-23 inhibitörlerinden risankizumab ve guselkumab kullanan hastalarda psoriasis ile birlikte depresyonda da düzelme olduğu bildirilmiştir. Yapılan çalışmalarda sistemik tedavi alan psoriasis hastalarında depresyondaki düzelme; biyolojik tedavi ajanlarında konvansiyonellerden ve fototerapidenden daha yüksek olarak bildirilmiş, biyolojikler arasında guselkumab adalimumab'dan, risankizumab da ustekinumab'dan daha üstün bulunmuştur ⁽⁴²¹⁾.

Ancak, asitretin, apremilast ve brodalumab depresif semptomlarla ilişkilendirildiği için, sistemik tedavi seçiminde depresyon, intihar fikri ve intihar girişimi riski taşıyan tedavilerde bu durum dikkate alınmalı; özellikle depresyon ve /veya intihar fikri veya anksiyetesi olan hastalarda asitretin, apremilast ve brodalumabtan kaçınılarak alternatifler tercih edilmelidir.

Bunun dışında sık rastlanmasa da metotreksat kullanan hastalarda anksiyete, agresif davranışlar, davranış ve duygu bozuklukları, depresyon, ⁽⁴¹⁹⁾ siklosporin kullanan hastalarda da %3 oranında depresyon bildirilmiştir. Aslında tüm hastalar zaten hastalık temelinde varolan bu psikiyatrik komorbiditeler açısından özellikle de tedavilerin bu tip yan etkisi biliniyorsa kaçınılmasında ya da yakın takip edilmesinde yarar vardır ⁽⁴¹⁷⁻⁴²¹⁾.

DİABETES MELLİTUS

SİBEL ALPER

Psoriasis patogenezi regülatör immün hücreler, sitokinler ve adipokinleri içeren inflamasyon ile karakterizedir. Psoriasisin sistemik bir hastalık olması nedeniyle diyabet ile de ilişkili olması öngörülebilir. Her iki hastalığı birlikte görülmesine neden olan, örtüşen patofizyolojileri söz konusudur (422,423).

Psoriasisin diyabetes mellitus (DM) gelişimi için bir risk faktörü olduğu belirtilirken, diyabetin de psoriasis eksaserebasyonu için intrinsek risk yarattığı bildirilmektedir (424-426). Armstrong ve arkadaşları 2013 yılında 27 gözlemsel çalışmanın meta-analizini yaparak psoriasisli hastalarda %59 oranında artmış DM prevalansı gösterdiler. Bu oran şiddetli psoriasisli hastalarda %97'ye kadar yükselmekteydi (424). Wan ve arkadaşları psoriasis ve DM ilişkisini araştırdıkları çalışmalarında şiddetli psoriasis ile DM ilişkisini ortaya koydular (427). Daha güncel olarak Mamizadeh ve arkadaşları 38 çalışmanın meta-analizinde yaklaşık bir milyon psoriasisli hastada benzer ilişkiyi göstererek, psoriasisin deriye sınırlı olmadığını vurguladılar (426). İki hastalığın birbirlerinin komorbiditesi olmaktan çok, benzer patofizyolojiyi paylaşan bir spektrum içinde oldukları düşünülmektedir. Ortak mekanizmalar aynı zamanda psoriasisdeki hücre ve doku hasarına katkıda bulunmaktadır.

Psoriasis ve DM da ortak nonfarmakolojik yaklaşımlar (kilo kontrolü, sigara yasağı, fiziksel aktivite) her iki hastalık için de yararlıdır (428, 429, 430, 431). Bu konsept farmakolojik tedavilere de uygulanabilir. Olgu sunumları, DM için GLP-1 agonisti alan hastalarda psoriasis şiddetinde azalma göstermiştir (431). Antidiyabetik bir ajan olan thiazolidinedion, inflamasyonu ve keratinosit proliferasyonunu baskılamaktadır. Malhotra ve arkadaşlarının yaptığı meta-analizde plaseboya kıyasla psoriasisde klinik şiddeti azalttığı gösterilmiştir (432). Yine DM ve metabolik sendromda kullanılan metforminin de psoriasisde potansiyel yararı olabileceği belirtilmektedir. Bu etkinin metforminin inflamasyonu baskılamasına (adenozin monofosfat ile indüklenen protein kinaz aktivasyonu yolu ile) bağlı olabileceği öne sürülmektedir ancak bu etki erkeklerde daha belirgindir. Obez, metabolik sendromu olan psoriasisli erkek hastalarda tedaviye eklenebilir (433-435).

Diyabeti olan psoriasisli hastalarda, ilgili branş hekimi diyabet açısından uygun gördüğü takdirde, metformin, insülin direncini azaltıcı ve inflamasyonu hafifletici etkileri nedeniyle ek bir tedavi seçeneği olarak değerlendirilebilir.

Medyan: 9; Görüş birliği: %100

Buna karşılık güncel psoriasis tedavi ajanları da DM için yarar sağlayabilir. Örneğin TNF alfa blokerleri potansiyel insülin duyarlılığını düzeltme etkileri nedeniyle araştırılmaktadırlar ⁽⁴³⁶⁾. Prospektif bir çalışmada adalimumabın 6 aylık tedavi sonucunda insülin duyarlılığını arttırdığı bulunmuştur ⁽⁴³⁷⁾.

Diabetes mellitus varlığı, psoriasis tedavisinde kullanılan ilaçların seçimini doğrudan etkilemeli ve aynı zamanda DM'nin kontrolüne de katkıda bulunabilecek ilaçlar öncelikli olarak tercih edilmelidir.

Medyan: 8; Görüş birliği: %90

İlaçların psoriasis ve DM için ortak yararı iki hastalık arasında korelasyona işaret etmektedir. Tedavi seçeneklerini arttırmak için ortak patofizyoloji konusunda daha çok araştırmaya gereksinim vardır ⁽⁴³⁸⁾. Güvenlik açısından değerlendirildiğinde, konvansiyonel ilaçlar veya biyolojik ajanların hiçbirisi tip 2 diabetes veya insülin direnci olan psoriasisli hastada kontrendike değildir. Kesin öneride bulunmamıza dayanak olacak karşılaştırmalı çalışmalar yetersizdir. Bazı çalışmalar infliksimab, adalimumab, certolizumab pegol ve etanersept gibi anti-TNF ajanların düşük insülin direnci ile ilişkili olduğunu göstermiştir ⁽⁴³⁹⁻⁴⁴¹⁾. Anti-TNF ve metotreksat kombinasyonu ile metotreksat monoterapisini kıyaslayan diğer bir çalışmada HbA1C ve açlık kan şekeri düzeyinde olumlu etki gösterilememiştir ⁽⁴⁴²⁾. Metotreksat ve asitretin tedavisinin de psoriasisde insülin direncine olumlu etkisi bildirilmiştir ⁽⁴⁴³⁾. Ancak hastalarda karaciğer ve böbrek toksisitesi nedeniyle metotreksat ve siklosporinin dikkatli kullanılması önerilir ⁽⁴⁴⁴⁾.

Metotreksat, siklosporin ve asitretin gibi ilaçlar, diyabetik psoriasisli hastalarda fayda/risk oranı göz önünde bulundurularak dikkatle kullanılmalıdır.

Medyan: 9; Görüş birliği: %90

TNF alfa antagonistleri (adalimumab, certolizumab pegol, etanersept ve infliksimab), İL12/23 inhibitörleri (ustekinumab), İL23/p19 inhibitörleri (guselkumab, risankizumab, tildrakizumab), İL17 reseptör blokeri brodalumab, İL17 inhibitörü (iksekizumab, sekukinumab), apremilast, fumaratlar, asitretin Tip II diabetes ve veya insülin direnci olan hastalarda kullanılabilir. Siklosporin ve metotreksat ise dikkatle kullanılmalıdır ⁽⁴⁴⁵⁾.

TNF alfa inhibitörlerinin insülin direnci üzerine etkilerini araştıran çalışmaların sonuçlarına bakıldığında; infliksimabın hayvan deneylerinde glukoz intoleransını geciktirdiği gösterilmiştir ⁽⁴⁴⁶⁾. RA ve ankilozan spondilit için infliksimab kullanan hastalarda da insülin direnci azalmıştır ⁽⁴⁴⁷⁻⁴⁴⁹⁾. Etanersept psoriasisli olgularda diyabet yönetimi ile ilgili araştırılmış, Merra ve ark. 9 plak psoriasisli hastada 50mg/hafta, 24 hafta kullanım sonunda insülin duyarlılığında düzelme gözlemlenmiştir ⁽⁴⁵⁰⁾. Etanersept 25 mg haftada iki kez kullanılan 30 olgulu bir çalışmada insülin direnci olumlu etkilenmiştir ⁽⁴⁵¹⁾.

DM'li psoriasis hastalarında TNF- α blokerleri, insülin duyarlılığını artırma potansiyelleri nedeniyle daha fazla tercih edilmeli ve tedavi stratejilerine dahil edilmelidir.

Medyan: 7; Görüş birliği: %80

Oever ve ark. RA nedeni ile adalimumab alan 28 olguda 6 ay sonunda β hücre fonksiyonunda düzelme saptamış ama insülin direncine etkisi belirgin olmamıştır ⁽⁴⁵²⁾. Leporini ve ark. sistematik tarama ve 12 makalenin meta-analizinde TNF α inhibitörlerinin insülin duyarlılığına etkisi değerlendirildiğinde, insülin direncine belirgin olumlu etkileri olduğu sonucuna varılmıştır ⁽⁴⁵³⁾. Tip2 DM tedavisinde kullanılan metformin, glucagon-like peptide-1 agonistleri, dipeptidyl peptidase-4 inhibitörleri ve thiazolidinedionlar, inflamasyonu ve keratinosit proliferasyonunu hedefleyerek anti-psoriatik etki gösterirler ⁽⁴⁵⁴⁾.

HEPATOSTEATOZ VE KARACİĞER HASTALIKLARI

MEHMET ALİ GÜRER

Non Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı (NAYKH) alkole bağlı olmaksızın karaciğerde fazla yağ birikmesidir. Hepatosteatoz ise yağlanma sonucu karaciğerde inflamasyon oluşmasıdır.

Hepatosteatoz psoriasisin önemli komorbiditelerinden birisidir ve siroza ilerleme riski taşımaktadır. Bu birlikteliğin ortak inflamatuvar ve immünolojik yolların etkilenmesi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir^(455,456,457).

Psoriasisli hastalarda NAYKH görülme sıklığı yaklaşık %5 olarak bildirilmektedir. Bu sıklığın psoriasisin şiddeti ve metabolik sendrom komponentlerinin görülmesi ile direkt ilişkili olduğu bilinmektedir^(455,456,457,458).

Çalışmalarda psoriasisli hastalarda KCFT yüksekliğinin önemli ve sık bir sebebinin NAYKH olduğu bildirilmektedir^(455,456,457,458).

Tedavi seçeneklerinin planlanmasında özellikle NAYKH olanlarda hepatosteatoz ve fibrozis riski her zaman dikkate alınmalıdır⁽⁴⁵⁸⁾.

NAYKH USG,BT,MR gibi görüntüleme yöntemleri ve karaciğer biyopsisi ile kesin olarak tespit edilebilir. Rutin biyokimyada ise AST,ALT,GGT, alkalen fosfataz, albümin ve bilirubin seviyeleri önerilir^(456,457,458).

Hepatosteatoz veya buna bağlı kronik karaciğer hastalığı olan psoriasis hastalarında gastroenterohepatoloji uzmanları ile yakın iş birliği içinde çalışılmalıdır.

Medyan: 10; Görüş birliği: %100

Psoriasisin sistemik tedavisinde sıklıkla kullanılan metotreksat patolojik olarak NAYKH'na benzeyen karaciğer hasarına yol açar. Metotreksat NAYKH olan psoriasisli hastalarda hepatosteatoz riskini artırır. Bu nedenle bu hastalar tedaviye başlanmadan önce dikkatli değerlendirilmeli, fayda/risk oranı iyi gözetmelidir. Metotreksat tedavisi başlanan NAYKH olan hastalarda doz düşük tutulmalı, tedavi süresi ve total doz sınırlı olmalıdır^(459,460).

Metotreksat ileri evre hepatosteatoz hastalarında kullanılmamalıdır.

Medyan: 10; Görüş birliği: %100

Siklosporin orta-şiddetli psoriasis hastalarında hepatosteatoz riskini artırabilir. Bu risk artışı direkt veya indirekt yolla gerçekleşebilir ve çok mutad değildir^(459,460).

Asitretin tedavisi esnasında hepatik yan etkiler görülebilir. Hastaların yaklaşık %25 inde karaciğer enzimlerinde sınırlı yükselme görülebilir. Ancak bu geçicidir. Nadir olmakla birlikte şiddetli karaciğer toksitesi sonucunda fibrozis süreci indüklenebilir ve gelişimi hızlanabilir.

Ancak bunun yanında asitretinin karaciğer koruyucu ajan olduğunu bildiren yayınlarda mevcuttur^(459,460,461).

Siklosporin ve Asitretin ciddi hepatik yetmezlik durumu dışında yakın izlemle kullanılabilir

Medyan: 8; Görüş birliği: %90

Biyolojik ajanlar karaciğer için daha güvenli olarak kabul edilmektedir. Genel olarak tüm biyolojik ajanlar karaciğer enzimlerinde ve diğer biyokimyasal parametrelerde konvansiyonel ajanlara göre daha güvenli bulunmuştur. Her ne kadar çalışmalarda farklı TNF-alfa inhibitörleri için karaciğer toksitesi açısından farklı raporlar bildirilmiş ise de günümüzde TNF-alfa, İL-17,İL-23 inhibitörleri ve ustekinumab karaciğer toksitesi ve hepatosteatoz açısından güvenli olarak kabul edilmektedir^(459,460,461).

TNF-alfa inhibitörleri ,Ustekinumab, İL-17 ve İL-23 inhibitörleri,hepatosteatozu olan psoriasis hastalarında güvenle tercih edilebilecek biyolojik tedavilerdir.

Medyan: 9; Görüş birliği: %100

İNFLAMATUVAR BAĞIRSAK HASTALIĞI

NİHAL KUNDAKÇI

Psoriasis immün aracılıklı kronik sistemik inflamatuvar bir hastalık olarak ele alınmakta ve eşlik eden çok sayıda komorbidite ile birlikte değerlendirilmektedir. Artmış inflamatuvar yük nedeniyle komorbiditeler, orta-şiddetli psoriasis olanlarda daha sık görülmektedir.

Inflamatuvar bağırsak hastalığı olan psoriasis hastalarının tedavisinde, gastroenteroloji uzmanları ile yakın iş birliği yapılmalıdır.

Medyan: 10; Görüş birliği: %100

Bu komorbiditeler arasında inflamatuvar bağırsak hastalığı (İBH) birlikteliği dikkati çekmektedir. Crohn hastalığı (CH) ve ülseratif kolit (ÜK), psoriasisle birlikteliği dikkati çeken inflamatuvar bağırsak hastalıklarıdır. Bu ilişki, ortak genetik anormallikler, interlökin 23 (İL-23) ve Th17 yolu gibi ortak sitokin aracılı inflamasyon veya çevresel faktörlerle bağlantılı olabilir. Psoriasis, CH ve ÜK için yatkınlık geni 6p21 gen lokusunda bulunur. Bu alanda inflamatuvar bağırsak hastalığı gen lokusu IBD3 ve psoriasis ile ilgili PSORS1 lokusu da yer alır. Th17 hücreleri, İL-23 ve İL-12 beta reseptör genleri de psoriasis, ÜK ve CH ile bağlantılı olarak tespit edilmiştir. Psoriasis ile IBD arasındaki bağlantı her yönüyle hala tam olarak net değilse de ortak patofizyolojik mekanizmalar nedeniyle psoriasis hastalarında CH görülme riskinin genel popülasyona göre 2-3 kat daha fazla olduğu görülmektedir. Psoriasis hastalarında, İBH %10 sıklığında eşlik etmekte olup, psoriasis hastalarında CH riski üç kat, Crohn hastalarında ise psoriasis riski 7-8 kat fazla bildirilmektedir. Bunun dışında psoriasis hastalarında ÜK ve Çölyak hastalığı da eşlik eden hastalıklardandır ⁽⁴⁶²⁻⁴⁶⁶⁾.

Yine bu ortak genetik ve inflamatuvar mekanizmalar nedeniyle bu hastalıklarda benzer tedavi stratejileri kullanılmaktadır.

Metotreksat; CH'da sınırlı da olsa etkili, ÜK de ise daha az etkilidir. Steroide dirençli ÜK tedavisinde siklosporin kullanılmaktadır.

Inflamatuvar bağırsak hastalığı varlığında, konvansiyonel ilaçlar arasında siklosporin öncelikli olarak tercih edilebilir.

Medyan: 9; Görüş birliği: %100

Apremilast ile de ÜK hastalarında olumlu cevap bildirilmiştir.

Asitretin, psoriasis ve İBH olan hastalarda kullanımı bazı literatürde tartışılmış olup, genel olarak hekimler tarafından uzak durulmuş olmakla beraber İBH'lı hastaların TNF antagonisti ile tedavisi sırasında ortaya çıkan paradoksal psoriasis tedavi sırasında psoriasiform lezyonların (paradoksal psoriasis) tedavisinde kullanılabileceği görüşüne varılmıştır ⁽⁴⁶⁷⁻⁴⁶⁹⁾.

Inflamatuvar bağırsak hastalığı yönetilirken ortaya çıkan hafif paradoksal psoriasis tedavisinde asitretin tercih edilebilir.

Medyan: 7; Görüş birliği: %100

TNF alfa inhibitörlerinden infliksimab, adalimumab ve sertolizumab, İL12-23 inhibitörü ustekinumab, psoriasis yanı sıra aynı zamanda CH'nin ve adalimumab, infliximab ve ustekinumab ÜK'in tedavisi için de onaylanmış hedefe yönelik tedavilerdir.

Anti-TNF füzyon proteini etanersept, Crohn hastalığındaki klinik çalışmalarda etkisiz bulunmuştur. İL 23 inhibitörlerinden risankizumab ve guselkumabın IBH hastalarında başarı ile kullanıldığı çalışmalar vardır.

Ancak psoriasis tedavisinde kullanılan bazı tedavi ajanlarının kullanımı ile IBH hastalığının ortaya çıkması veya kötüleşmesi de söz konusu olabilmekte olup tedavi seçiminde dikkate alınması önerilmektedir.

Sekukinumab ve brodalumabın Crohn hastalığında başarısız olması, bazı hastalarda hastalığı şiddetlendirmesi, İL17 inhibitörleri ile tedavi edilen psoriasis hastalarında inflamatuvar bağırsak hastalıklarının ortaya çıkması bu konuya dikkati çekmiştir. Her ne kadar bu oran psoriasis popülasyonunda beklenen IBH oranından fazla değilse de bimekizumab, iksekizumab ve sekukinumab ürün bilgilerinde inflamatuvar bağırsak hastalığı olan hastalarda bu ilaçların kullanımına ilişkin bir uyarı bulunmakta, aktif Crohn hastalığında Brodalumab kullanımı kontrendikasyon olarak bildirilmektedir^(466,469).

Inflamatuvar bağırsak hastalığı olan psoriasis hastalarında İL-17 inhibitörleri kullanılmamalıdır.

Medyan: 10; Görüş birliği: %100

Aktif inflamatuvar bağırsak hastalığı olan psoriasis hastalarında, hangi hastalığın şiddeti öne çıkıyorsa o hastalığı hedefleyen tedaviler öncelikli olarak tercih edilmelidir: IBH için TNF-alfa inhibitörleri ve ustekinumab, psoriasis için ise ustekinumab ve İL-23 inhibitörleri düşünülebilir.

Medyan: 10; Görüş birliği: %100

Aile öyküsünde inflamatuvar bağırsak hastalığı bulunan hastaların yönetimi, aktif IBH'sı olan hastalarda uygulanan ilkeler doğrultusunda yapılmalıdır.

Medyan: 9; Görüş birliği: %80

EuroGuiDErm kılavuzlarında Kronik inflamatuvar bağırsak hastalığı olan psoriasis hastalarında sistemik tedavi planlarken tedaviyi yöneten gastroenterolog ile iş birliği içinde çalışılması, aktif inflamatuvar bağırsak hastalığı (IBH) bulunan veya IBH öyküsü olan psoriasis hastalarında, bu hastalıklarda etkinliği kanıtlanmış onaylı hedefe yönelik tedavilerin öncelikli olarak kullanılması, ailesinde inflamatuvar bağırsak hastalığı olan psoriasis hastalarında tedavi planlaması aktif inflamatuvar bağırsak hastalığı olan bireylerdeki ilkeler doğrultusunda yapılması belirtilmiştir^(467,469).

Bu kapsamda Crohn hastalığında Anti-TNF (infliximab, adalimumab, certolizumab) ve anti-İL-12/23p40 (ustekinumab); Ülseratif kolitte Anti-TNF (infliximab, adalimumab) ve anti-İL-12/23p40 (ustekinumab) kullanımı güçlü uzlaşısı ile kabul görmüştür.

IBH olan psoriasis hastaların da bu ilk seçenek tedaviler kullanılamıyorsa, ikinci seçenek hedefe yönelik tedavi seçenekleri olarak; Crohn hastalığında ve Ülseratif kolitte Anti-İL- 23p19 ajanların (risankizumab, guselkumab, tildrakizumab) kullanımı önerilmektedir.

IBH olan psoriasis hastalarında bu ilk seçenek tedaviler kullanılamıyorsa ikinci seçenek oral tedavi olarak Crohn hastalığında metotreksat, Aktif ülseratif kolitte siklosporin'in tercih edilmesi, apremilast'ında dikkate alınması, uzman görüş birliği ile kabul edilmiştir^(467,469).

Bu kılavuzda yine IBH olan psoriasis hastalarında özellikle hafif paradoksal psoriasisli olgularda, diğer tedavilerle birlikte ek tedavi olarak asitretin önerisi ve inflamatuvar bağırsak hastalığı olan hastalarda anti-İL 17 antikorlarının kullanılmaması uzman görüş birliği ile kabul edilmiştir^(467,469).

KALP HASTALIKLARI

ESRA ADIŞEN

İskemik Kalp Hastalığı: Psoriasisli olgularda obezite, hipertansiyon, diyabet, hiperlipidemi ve dolayısıyla da metabolik sendrom gibi kardiyovasküler (KV) risk faktörlerinin belirlenme oranı yüksektir, çalışmalar hastalığın şiddeti arttıkça risk faktörlerinin sıklığının arttığına işaret etmektedir⁽⁴⁷⁰⁻⁴⁷³⁾. Şiddetli psoriasise eşlik eden inflamatuvar süreçte rol oynayan sitokinlerin aterosklerozun gelişimine de katkıları olduğunu gösteren çalışmalar da bulunmaktadır. Gelfand ve arkadaşlarının yaptığı büyük bir retrospektif kohort çalışmasında, şiddetli psoriasislilerde koroner arter hastalığı gelişme riskinin %28 oranında arttığı gösterilmiştir⁽⁴⁷²⁾. Danimarka'da bir çalışmada ise, psoriasis hastalarında iskemik inme riskinin %6 ila %12 oranında artış gösterdiği bildirilmiştir⁽⁴⁷³⁾. Ayrıca, Mehta ve arkadaşlarının yürüttüğü prospektif gözlemsel bir çalışmada, psoriasisli hastalarda miyokard enfarktüsü ve inme dahil olmak üzere majör kardiyovasküler olayların (MACE) görülme sıklığının %20 oranında arttığı ortaya konmuştur⁽⁴⁷⁴⁾. Bu çalışmalar kardiyak hastalıkların psoriasisli hastaların tedavi yönetiminde sistemik konvansiyonel ve biyolojik ajanların planlanmasında dikkate alınması gerektiğini göstermektedir.

İskemik kalp hastalığı veya konjestif kalp yetersizliği olan psoriasis hastalarında tedavi seçiminde kardiyoloji uzmanı ile yakın iş birliği yapılmalıdır.

Medyan: 10; Görüş birliği: %100

Konvansiyonel tedavilerden asitretinin hiperlipidemi, siklosporinin hiperlipidemi ve hipertansiyon yan etkileri KV riskleri artırma potansiyeli taşıırken metotreksat (MTX) iskemik kalp hastalıkları olan psoriasis hastalarında kardiyoprotektif etkileri ile öne çıkmaktadır. Bu kardiyoprotektif etkinin, sistemik inflamasyonun baskılanması ve özellikle interlökin-6 (İL-6) ile C-reaktif protein (CRP) düzeylerinde azalma yoluyla endotel disfonksiyonunun düzeltilmesi sayesinde ortaya çıktığı düşünülmektedir⁽⁴⁷⁵⁾. MTX psoriatik artritli hastalarda karotis intima-media kalınlığını (CIMT) azaltarak anti-aterosklerotik etki sağlayabilmektedir. Psoriasisli hastalarda yapılan gözlemsel çalışmalarda, MTX kullanımının iskemik kalp hastalığı, serebrovasküler olaylar ve periferik damar hastalıkları dahil majör kardiyovasküler olay (MACE) riskinde anlamlı azalma sağladığı bildirilmiştir⁽⁴⁷⁶⁾. Ayrıca, romatoid artrit gibi inflamatuvar hastalıklar üzerinde yapılan meta-analizlerde de MTX kullanımının kardiyovasküler mortaliteyi yaklaşık %21 oranında azalttığı gösterilmiştir⁽⁴⁷⁷⁾.

İskemik kalp hastalığı olan psoriasis hastalarında sistemik tedavide metotreksat, ilk tercih olarak değerlendirilmelidir.

Medyan: 10; Görüş birliği: %100

Siklosporin ve asitretin, iskemik kalp hastalığı olan psoriasis hastalarında tedavi seçeneği olarak düşünülmemelidir.

Medyan: 9; Görüş birliği: %100

Apremilast, psoriasis ve psoriatik artrit tedavisinde kullanılan oral bir fosfodiesteraz-4 (PDE4) inhibitörüdür. PDE4 inhibisyonu, hücre içi cAMP düzeyini artırarak proinflamatuvar sitokinlerin üretimini azaltmakta ve antiinflamatuvar sitokinleri artırmaktadır⁽⁴⁷⁸⁾. Bu mekanizma, endotelial fonksiyonun korunması ve aterosklerotik süreçlerin inhibisyonu yoluyla potansiyel kardiyoprotektif etkiler sağlayabilir. Gözlemsel verilerde, apremilast kullanan psoriatik artritli hastalarda MACE insidansının oldukça düşük olduğu ve bu oranın anti-TNF ajanları ile benzer düzeyde olduğu bildirilmiştir⁽⁴⁷⁹⁾. Bir çalışmada apremilastın CRP düzeylerinde anlamlı azalma sağladığı ve bu azalmanın subklinik KV inflamasyonun gerilemesiyle ilişkili olabileceği öne sürülmüştür⁽⁴⁸⁰⁾. Bu bulgular, apremilastın doğrudan kardiyoprotektif bir ilaç olmamakla birlikte, inflamatuvar yükü azaltarak KV hastalık riskini azaltabilecek bir ajan olduğunu göstermektedir.

Anti-TNF ajanlar, TNF- α aracılı sistemik inflamasyonu hedef alarak aterosklerotik süreçlerde rol oynayan endotel disfonksiyonu, insülin direnci ve plak instabilitesini azaltabilir. Çeşitli kohort ve gözlemsel çalışmalarda, anti-TNF tedavisi ile inflamatuvar belirteçlerde (hs-CRP, İL-6), CIMT ve MACE insidansında azalma bildirilmiştir. Mehta ve ark.'nın geniş çaplı retrospektif analizinde, anti-TNF tedavisi gören psoriasislilerde miyokard enfarktüsü riskinde anlamlı düşüş saptanmıştır⁽⁴⁸¹⁾. Benzer şekilde, Egeberg ve ark.'nın Danimarka ulusal kayıtları üzerinden yaptığı analizde, anti-TNF kullanan hastalarda MACE riski, topikal veya konvansiyonel sistemik tedavi alanlara göre daha düşük bulunmuştur⁽⁴⁸²⁾. Ayrıca, TNF- α baskılanmasının endotelial vazodilatasyon kapasitesini artırdığı ve nitrik oksit sentezini iyileştirdiği deneysel modellerle desteklenmiştir⁽⁴⁸³⁾.

İL-17A, vasküler düz kas hücrelerinde ve endotelial hücrelerde proinflamatuvar sitokin ve kemokin üretimini indükleyerek aterosklerotik plak oluşumunu ve instabilitesini tetikleyebilir. Ayrıca, İL-17A'nın düşük yoğunluklu lipoproteinlerin (LDL) oksidasyonunu artırdığı ve trombojenik bir ortam oluşturduğu prelinik düzeyde gösterilmiştir⁽⁴⁸⁴⁾. Bu nedenlerle İL-17 inhibitörlerinin antia-terojenik potansiyeli araştırılmıştır. Sekukinumabın endotel bağımlı vazodilatasyon kapasitesinde artış ve serum İL-6 düzeylerinde azalma sağladığı belirlenmiştir⁽⁴⁸⁵⁾. Başka bir çalışmada, İL-17 baskılanması ile birlikte karotis plak yükünde azalma ve vasküler inflamasyon belirteçlerinde düzelme gözlenmiştir⁽⁴⁸⁶⁾.

İL-12 ve İL-23, sırasıyla Th1 ve Th17 hücre yanıtını aktive ederek kronik inflamasyona katkıda bulunur ve bu eksen üzerinden endotelial hasarı, vasküler remodellingi ve tromboz eğilimini tetikleyebilir. Ustekinumab ile yapılan çalışmalarda, tedavi sonrası İL-6, TNF- α ve CRP gibi inflamatuvar belirteçlerde düşüş bildirilmiş, buna paralel olarak subklinik aterosklerotik ilerlemede yavaşlama izlenmiştir⁽⁴⁸⁷⁾. Westterp ve arkadaşlarının prelinik verilerinde, İL-12'nin eksikliğinde aterosklerotik plakların daha az inflamatuvar hücre içerdiği ve daha stabil olduğu gösterilmiştir⁽⁴⁸⁸⁾. Ancak bazı meta-analizlerde MACE riskinde anlamlı bir azalma yerine nötr bir etki bildirildiğinden, bu verinin klinik anlamlılığı hâlen tartışmalıdır⁽⁴⁸⁹⁾.

İL-23, Th17 hücrelerinin aktivasyonu yoluyla sistemik inflamasyona katkıda bulunur ve aterogeneizde rol oynayan İL-17 ve İL-22 gibi sitokinlerin ekspresyonunu artırır. Bu nedenle İL-23 inhibitörlerinin kardiyovasküler risk modifikasyonunda dolaylı etkileri olabilir. Eid ve arkadaşlarının deneysel ateroskleroz modelinde İL-23'ün aterosklerotik lezyon progresyonunu hızlandırdığı gösterilmiştir⁽⁴⁹⁰⁾. Klinik düzeyde, guselkumab tedavisi ile CRP, İL-6 ve TNF- α düzeylerinde anlamlı azalma ve vasküler inflamasyon göstergelerinde iyileşme sağlandığı gösterilmiştir⁽⁴⁹¹⁾. Ayrıca uzun dönemli veri analizlerinde, İL-23 inhibitörü kullanan hastalarda MACE insidansının oldukça düşük düzeyde kaldığı bildirilmiştir⁽⁴⁹²⁾.

Bütün bu verilere rağmen randomize kontrollü çalışmalar ve meta-analiz verileri, biyolojik ajanların MI, kalp yetmezliği veya KV mortalite üzerinde anlamlı bir azalma sağladığını gösterememektedir⁽⁴⁹³⁾.

İskemik kalp hastalığı olan psoriasis hastalarında, biyolojik tedavi olarak TNF- α inhibitörleri, ustekinumab, İL-17 ve İL-23 inhibitörleri tercih edilebilir.

Medyan: 10; Görüş birliği: %100

Konjestif Kalp Yetmezliği : Şiddetli psoriasisli olgularda konjestif kalp yetmezliği (KKY) insidansı anlamlı şekilde yüksektir. Gelfand ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, şiddetli psoriasisli hastalarda KKY gelişme riski, yaş, cinsiyet ve diğer KV risk faktörleri için düzeltme yapıldıktan sonra dahi artmış olarak bulunmuştur⁽⁴⁹⁴⁻⁴⁹⁶⁾. Bu artmış risk, büyük ölçüde inflamatuvar sitokinlerin (TNF- α , İL-6, İL-17 gibi) miyokard fonksiyonunu bozucu etkilerine bağlanmaktadır. İnflamatuvar sitokinler, kardiyak fibroblastları aktive ederek miyokardiyal fibrozisi artırmakta, miyosit apoptozunu tetiklemekte ve ventriküler yeniden yapılanmayı hızlandırmaktadır^(497,498). Psoriasisli hastalarda saptanan artmış TNF- α düzeyleri, aynı zamanda KKY gelişiminde merkezi bir role sahiptir⁽⁴⁹⁹⁾.

Psoriasis tedavisinde kullanılan ajanların KKY üzerindeki etkileri karmaşık ve çoğu zaman iki yönlüdür. Siklosporin ve asitretin gibi bazı konvansiyonel tedaviler, hipertansiyon ve dislipidemi gibi KKY risk faktörlerini artırarak dolaylı olarak zararlı etki gösterebilir⁽⁵⁰⁰⁾. Buna karşın metotreksat gibi ajanlar sistemik inflamasyonu baskılayarak miyokard fonksiyonunu koruyabilir. Retrospektif çalışmalar, MTX kullanımının KKY insidansını azaltabileceğini göstermiştir⁽⁵⁰¹⁾.

Kalp yetmezliği olan psoriasis hastalarında sistemik tedavi amacıyla metotreksat, asitretin ve apremilast, biyolojik dışı seçenekler arasında yer alır.

Medyan: 8; Görüş birliği: %100

Biyolojik ajanların KKY üzerindeki etkileri daha dikkat çekicidir. TNF inhibitörleri, hem psoriasis hem de psoriatik artritte sık kullanılan biyolojiklerdir. Randomize çalışmalarda anti-TNF- α tedavisinin NYHA sınıf III-IV kalp yetmezliği olan hastalarda mortalite ve hospitalizasyon oranlarını artırdığı bildirilmiştir⁽⁵⁰⁴⁾. Bu nedenle bu hasta grubunda anti-TNF- α kullanımı kontrendike kabul edilmiştir. Buna karşın, anti-TNF- α tedavisi daha hafif dereceli (NYHA I-II) KKY olan psoriasisli hastalarda dikkatli izlem ile kullanılabilir ve bazı çalışmalarda bu hastalarda KKY progresyonunun yavaşladığı bildirilmiştir^(498,502-505).

İleri derece kalp yetersizliği olan psoriasis hastalarında TNF-alfa inhibitörleri kullanılmamalıdır.

Medyan: 10; Görüş birliği: %100

TNF- α inhibitörleri dışındaki biyolojik ajanlar, özellikle İL-17 ve İL-23 inhibitörleri, KKY açısından daha güvenli görünmektedir. Sekukinumab ve ustekinumab gibi ajanlarla yapılan çalışmalarda, KKY insidansında anlamlı bir artış bildirilmemiştir⁽⁵⁰³⁻⁵⁰⁶⁾.

İleri derece kalp yetersizliği olan psoriasis hastalarında biyolojik tedavi olarak ustekinumab, İL-17 ve İL-23 inhibitörleri öncelikli olarak düşünülmelidir.

Medyan: 10; Görüş birliği: %100

KANSER

ESRA ADIŞEN

Psoriasisli hastalarda malignite prevalansının artmış olduğuna dair epidemiyolojik kanıtlar giderek artmaktadır. Çeşitli kohort çalışmalarında, psoriasisli hastalarda lenfoma, akciğer kanseri, skuamöz hücreli karsinom ve mesane kanserine dair artmış risk gösterilmiştir^(507,508). Malignitelerin hastalık veya tedavi modalitelerine ilişkili olabileceği düşünülmektedir⁽⁵⁰⁷⁻⁵⁰⁹⁾. Öte yandan psoriasisli hastalarda tedavilerle ilişkili olan veya olmayan maligniteler hastanın sistemik tedavilerinin planlanmasında güçlüğü neden olmakta ve onkolog ile işbirliği yapılmasını gerekli kılmaktadır. Karar, tümör tipi, rekürrens riski, remisyon süresi ve dermatoloji-onkoloji iş birliği çerçevesinde verilmelidir.

Son beş yıl içinde kanser tanısı almış psoriasis hastalarında tedavi kararı, dermatolog, onkolog ve hastanın ortak kararıyla verilmelidir.

Medyan: 10; Görüş birliği: %100

Topikal tedaviler ve fototerapi malignitesi olan hastalarda kullanılabilen tedavi seçenekleridir, fototerapinin deri karsinogenezindeki rolü nedeniyle deri kanserleri olan hastalarda kullanılmamalıdır. Retinoik asit türevi olan asitretin, keratinosit diferansiyasyonunu modüle ederek etki gösterir. Sistemik immünosupresyon yapmaması sayesinde, malignite öyküsü olan hastalarda birinci basamak sistemik ajan olarak tercih edilebilir, keratinize deri tümörleri üzerine kemopreventif etkileri rapor edilmiştir⁽⁵⁰⁹⁻⁵¹²⁾. Fosfodiesteraz-4 inhibitörü olan apremilast ile klinik çalışmalarda malignite riskinde anlamlı bir artış gözlemlenmemiştir. İmmün baskılayıcı etkileri düşük olan bu ajan, malignite öyküsü olan hastalar için uygun bir seçenek oluşturmaktadır⁽⁵¹³⁾.

Delphi panelde son beş yıl içinde kanser tanısı almış psoriasis hastalarında, öncelikli tedaviler topikal ilaçlar, dar bant UVB, asitretin veya apremilast olması konusunda tam uzlaşa bulunmaktadır. Deri maligniteleri veya yüksek riskli premalign durumlarda dar bant UVB tedavisi tercih edilmelidir.

Son beş yıl içinde kanser tanısı almış psoriasis hastalarında, öncelikli tedaviler, topikal ilaçlar, dar bant UVB, asitretin veya apremilast olmalıdır.

Medyan: 10; Görüş birliği: %100

Deri maligniteleri veya yüksek riskli premalign durumlarda dar bant UVB tedavisi tercih edilmelidir.

Medyan: 10; Görüş birliği: %100

Psoriasis tedavisinde yaygın olarak kullanılan metotreksat (MTX)'in immünosupresif etkileri malignite öyküsü olan hastalarda kullanımı açısından dikkatli bir değerlendirme gerektirir. Avrupa merkezli kılavuzlar, özellikle remisyona girmiş veya tedavisi tamamlanmış solid organ kanseri öyküsü olan bireylerde MTX'in tamamen kontrendike olmadığını belirtmektedir^(509,510). EuroGuiDerm ve BETA-PSO rehberleri, 5 yıldan uzun süreli tam remisyon durumlarında veya onkoloji uzmanının görüşüyle birlikte karar verilmesi koşuluyla MTX'in dikkatli şekilde kullanılabileceğini ifade etmektedir^(509,511). Bununla birlikte, aktif veya yakın zamanda tedavi edilmiş agresif solid tümörlerde, alternatif sistemik tedavilere yönelmek genellikle daha güvenli kabul edilmektedir. Bu bağlamda, onkolojik prognoz, rekürrens riski, kullanılan kanser tedavileri ve hastanın genel durumu göz önünde bulundurularak multidisipliner bir yaklaşım benimsenmesi önerilmektedir. Ayrıca, MTX kullanımında kanser relapsı açısından düzenli izlem yapılmalı, risk-fayda dengesi dinamik şekilde değerlendirilmelidir^(509,512). Agresif deri kanserleri (örneğin invaziv skuamöz hücreli karsinom) durumunda MTX tercih edilmemelidir. Dolayısıyla, solid organ malignite öyküsü olan psoriasis hastalarında MTX kullanımı, mutlak kontrendikasyon olmayıp, dikkatli hasta seçimi ve uzmanlar arası iletişim ile bireyselleştirilmiş tedavi stratejileri kapsamında değerlendirilebilir.

Son beş yıl içinde kanser tanısı almış psoriasis hastalarında, konvansiyonel immünosupresif tedavi olarak metotreksat öncelikli olarak tercih edilebilir.

Medyan: 9; Görüş birliği: %100

Siklosporin, İL-2 transkripsiyonunu baskılayarak T hücre aktivitesini azaltan potent bir immünosupresandır. Organ transplantasyonu sonrası kullanımında lenfoma dahil çeşitli malignitelerle ilişkili olduğu gösterilmiştir. Kanser öyküsü olan psoriasisli hastalarda genellikle kontrendikedir⁽⁵⁰⁹⁻⁵¹²⁾.

Son beş yıl içinde kanser tanısı almış veya kanser öyküsü olan psoriasis hastalarında siklosporin kullanılmamalıdır.

Medyan: 10; Görüş birliği: %100

Psoriasis tedavisinde biyolojik ajanlar, yüksek etkinlik profilleri ve uzun dönem kullanım verileri ile öne çıkmakta olup, komorbid durumlarda da klinik pratiğe hızla adapte edilmiştir. Bununla birlikte, son beş yıl içinde malignite tanısı almış veya tedavisi tamamlanmış hastalarda biyolojik ajan kullanımına ilişkin klinik belirsizlikler hâlen sürmektedir. Bu hasta grubunda temel klinik sorun, biyolojik ajanların tümör immün gözetimini baskılayarak nüks riskini artırabileceği yönündeki teorik kaygılardır. Ancak literatürde bu konuda elde edilen veriler homojen değildir ve ajanlar arasında farklı risk profilleri olabileceği düşünülmektedir^(514,515).

Biyolojik ajanlar, son beş yıl içinde malignite geçirmiş psoriasisli hastalarda mutlak kontrendike değildir. Malignite sonrası remisyon süresi, tümör tipi, agresifliği ve tedavi yanıtı gibi faktörler, karar sürecinde belirleyicidir. Amerikan Dermatoloji Akademisi (AAD) ve Uluslararası Psoriasis Konseyi (IPC), son beş yıl içinde malignite öyküsü olan hastalarda biyolojik tedavi planlanmadan önce onkoloji ile konsültasyonu önermektedir. Ancak bu durum mutlak kontrendikasyon olarak değerlendirilmemekte, karar bireysel risk-fayda analizine dayandırılmaktadır. Avrupa Dermatoloji ve Veneroloji Akademisi (EADV) de benzer şekilde, özellikle küratif tedavi almış ve takiplerinde nüks saptanmayan hastalarda biyolojik ajanların dikkatli şekilde kullanılabileceğini belirtmektedir^(509-512,514-518).

TNF- α inhibitörleri, psoriasis tedavisinde ilk nesil biyolojik ajanlardandır. TNF- α 'nın tümör nekroz faktörü olarak adlandırılması, bu molekülün kanserle ilişkili immün yanıt üzerindeki rolüne dikkat çeker. Gözlemsel çalışmalar, TNF- α inhibitörlerinin genel malignite insidansında anlamlı bir artış göstermediğini bildirir de, özellikle lenfoma gibi hematolojik malignitelerde dikkatli olunması gerektiği vurgulanmaktadır⁽⁵¹⁹⁻⁵²⁵⁾. PSOLAR çalışması, TNF- α inhibitörleriyle tedavi edilen psoriasisli hastalarda, biyolojik dışı sistemik tedavilere kıyasla malignite oranlarında ciddi bir fark olmadığını göstermiştir⁽⁵²⁵⁾.

Bununla birlikte, TNF- α inhibitörlerinin tümör immün gözetimini baskılayabileceği düşüncesi, yakın dönemde malignite öyküsü olan hastalarda bu ajanların kullanımını sınırlamaktadır^(509-512,514-525).

Ustekinumabın hedef aldığı İL-12, antitümöral T hücre yanıtında önemli bir sitokindir ve bu nedenle teorik olarak bu yolu hedeflemek kanser immüno-survelansını etkileyebilir⁽⁵²⁶⁾. Ancak ustekinumab ile yapılan uzun dönem çalışmalar, malignite riskinde anlamlı bir artış göstermemiştir⁽⁵²⁷⁾. PSOLAR verileri, ustekinumabın diğer biyolojik ajanlarla benzer veya daha düşük oranda malignite ile ilişkili olduğunu bildirmiştir⁽⁵²⁵⁾. Bu nedenle İL-12/23 inhibitörlerinin, özellikle stabil solid tümör öyküsü olan hastalarda dikkatli izlemle kullanılabileceği düşünülmektedir.

İL-17'nin bazı solid tümörlerde proinflamatuvar mikroçevre oluşturduğu ve bu sitokinin inhibisyonunun tümör büyümesini engelleyebileceği öne sürülmektedir⁽⁵²⁸⁾. Bununla birlikte, İL-17 inhibitörlerinin kanser immüno-survelansı üzerindeki etkilerine dair yeterli veri bulunmamaktadır. Geniş güvenlik çalışmalarında malignite insidansı düşük düzeyde seyretmiş ve genel popülasyona göre artış göstermemiştir⁽⁵²⁹⁾. Özellikle inflamatuvar bağırsak hastalığı veya gastrointestinal malignite öyküsü olan hastalarda dikkatli olunmalıdır.

İL-23 inhibitörleri ile yapılan uzun dönem faz 3 ve açık etiketli uzatma çalışmalarında malignite oranları plaseboya benzer düzeyde saptanmıştır^(530,531). Bu ajanların İL-12'yi etkilememesi, antitümöral immün yanıtı daha az müdahale ettiği düşüncesini güçlendirmektedir⁽⁵³²⁾. Bu bağlamda, İL-23 inhibitörleri, malignite öyküsü olan psoriasislilerde ilk sırada değerlendirilmesi gereken biyolojik ajanlardır.

Özellikle agresif tümör öyküsü olan veya takipte nüks şüphesi bulunan olgularda biyolojik ajanlar yerine konvansiyonel sistemik tedaviler veya topikal yaklaşımlar öncelikli tercih olabilir. Ancak stabil malignitesi olan, düzenli onkolojik takibi süren hastalarda, etkinlik ve yaşam kalitesini artırmak adına biyolojik tedavi dikkatle ve seçici ajanlarla planlanabilir. Hastanın onkolojik remisyon süresi, tümörün histopatolojik yapısı ve genel immün durumu dikkate alınarak bireyselleştirilmiş tedavi planı oluşturulmalıdır.

Son beş yıl içinde kanser tanısı almış veya daha uzun süreli kanser öyküsü olan psoriasis hastalarında biyolojik tedavi olarak İL-17 veya İL-23 inhibitörleri ilk seçenek olabilir. Bununla birlikte TNF-alfa inhibitörleri ve ustekinumabın, kanser tanısı almış veya kanser öyküsü olan psoriasis hastalarında, hasta özelliklerine göre onkologlarla birlikte değerlendirilerek tercih edilebilir.

Son beş yıl içinde kanser tanısı almış veya daha uzun süreli kanser öyküsü olan psoriasis hastalarında biyolojik tedavi olarak İL-17 veya İL-23 inhibitörleri ilk seçenek olmalıdır.

Medyan: 9; Görüş birliği: %100

TNF-alfa inhibitörleri ve ustekinumab, kanser tanısı almış veya kanser öyküsü olan psoriasis hastalarında, hasta özelliklerine göre onkologlarla birlikte değerlendirilerek tercih edilebilir.

Medyan: 8; Görüş birliği: %100

NÖROLOJİK HASTALIKLAR

EMEL BÜLBÜL BAŞKAN

Yazar ekibi, Multipl Skleroz (MS) veya demyelinizan hastalığı olan psoriasis hastalarında tedavi seçiminde nöroloji uzmanları ile yakın iş birliği yapılması konusunda oybirliği ile hemfikir olmuştur. Aile öyküsünde MS veya diğer demyelinizan hastalıklar bulunan hastalarda yönetim, aktif hastalığı olan hastalar için uygulanan ilkelerle benzer şekilde yapılmalıdır.

MS veya demyelinizan hastalığı olan psoriasis hastalarında tedavi seçiminde nöroloji uzmanları ile yakın iş birliği yapılmalıdır.

Medyan: 10; Görüş birliği: %100

Aile öyküsünde MS veya diğer demyelinizan hastalıklar bulunan hastalarda yönetim, aktif hastalığı olan hastalar için uygulanan ilkelerle benzer şekilde yapılmalıdır.

Medyan: 9; Görüş birliği: %100

Konvansiyonel ilaçlar

MS veya diğer demyelinizan hastalıkların varlığında, konvansiyonel immünsupresif tedavi seçenekleri arasında metotreksat (MTX) ve siklosporin (CsA) kullanılabilir. Ancak siklosporin kullanımı ile ilgili aşağıdaki durumlar dikkate alınmalıdır:

- Nörotoksisite, CsA'nın iyi bilinen bir komplikasyonudur.
- Transplantasyon popülasyonundan elde edilen verilere dayanan kapsamlı bir inceleme⁽⁵³³⁾, kalsinörin inhibitörleri alan hastaların %10'unun ve %28'inin hafif parestezi ve periferik nöropatiden, bilişsel işlevlerde değişiklik, görme bozuklukları ve nöbetler gibi merkezi olarak aracılık edilen komplikasyonlara kadar değişen nörotoksik yan etkiler yaşadığını ileri sürmektedir.
- Siklosporin kan-beyin bariyerini kolay geçemez, ancak nörodejeneratif hastalıklar, sistemik enfeksiyonlar veya hipertansiyon gibi bariyerin bütünlüğünü bozan durumlar, hastaları CsA'nın nörotoksik etkilerine daha yatkın hale getirebilir. CsA ile ilişkili hipomagnezemi gibi ek faktörler de katkıda bulunabilir⁽⁵³⁴⁾.
- MSS toksisitesi, özellikle intratekal uygulamada yüksek doz MTX'in iyi bilinen bir yan etkisidir.
- Düşük doz oral ve subkutan MTX'in nadiren geri dönüşümlü lökoensefalopatiye neden olduğu bildirilmiştir^(535,536).
- KÜB, düşük doz MTX ile zaman zaman bildirilen uyuşukluk, ataksi, bulanık görme, geçici hafif bilişsel işlev bozukluğu, duygudurum değişikliği ve alışılmadık kraniyal hislerden bahsetmektedir.
- Mevcut kılavuzlar ve KÜB bilgisi, her iki ilaç için nörolojik hastalığın tedaviye kontrendikasyon teşkil etmediğini öngörülmektedir.

MS veya diğer demyelinizan hastalıkların varlığında, konvansiyonel immünsupresif tedavi seçenekleri arasında metotreksat ve siklosporin kullanılabilir.

Medyan: 9; Görüş birliği: %90

Biyolojik Tedavi

TNF- α İnhibitörleri

- İn vitro, fare ve insan verileri, TNF'nin inflamatuvar demyelinizan hastalığın patogeneğinde önemli bir role sahip olduğunu göstermektedir ⁽⁵³⁷⁾.
- Beş TNF- α İnhibitörleri'nin hepsi MS'in kötüleşmesi ve/veya yeni başlangıçlı merkezi demiyelinizasyon ile ilişkilendirilmiştir ve bunlar Mahil ve ark. ile Bosch ve ark. tarafından incelenmiştir ^(538,539).
- TNF- α İnhibitörü tedavisinin kesilmesine rağmen kötüleşen on dört nörolojik hastalık vakası ve takip görüntülemelerinde tespit edilen yeni, klinik olarak sessiz lezyonlara dair birkaç rapor bulunmaktadır ^(540,551).
- Periferik hastalıklar açısından, Guillain-Barré sendromu, Miller-Fisher sendromu, iletim blokları olan multifokal motor nöropati, Lewis-Sumner sendromu ve kronik poliradikülönorit dahil olmak üzere tüm demyelinizan nöropati formları TNF- α İnhibitörleri tedavisiyle ilişkili olarak bildirilmiştir, ancak risk merkezi demiyelinizasyonla karşılaştırıldığında daha azdır ⁽⁵⁵²⁻⁵⁵⁵⁾.
- Daha uzun vadeli veriler (3-4 yıla kadar) sağlayan beş hastaya ilişkin bir rapor, bir kez tetiklendiğinde kronik demyelinizan nöropatinin TNF- α İnhibitörleri'nin kesilip kesilmemesine bakılmaksızın devam edebileceğini veya tekrarlayabileceğini belirtmiştir ⁽⁵⁵⁶⁾.
- ABD, İngiltere ve Almanya psoriasis kılavuzlarının tümü, demiyelinizasyonu olan kişilerde TNF- α İnhibitörleri'den kaçınılmasını veya dikkatli olunmasını ve risk altında olanlarda dikkatli olunmasını önermektedir.
- Dermatologlar, TNF- α İnhibitörleri reçete ederken demiyelinizasyon belirtileri konusunda bilgilendirilmeli, böylece erken tanı ve ilacın kesilmesi sağlanmalıdır.
- Yazar ekibi MS veya demyelinizan hastalıklar varlığında, TNF-alfa inhibitörleri kullanılmaması ve TNF-alfa inhibitörleri dışında kalan biyolojik tedavi seçenekleri benzer önceliğe sahip olduğu konusunda güçlü konsensus sağlamıştır.

MS veya demyelinizan hastalıklar varlığında, TNF-alfa inhibitörleri kullanılmamalıdır.

Medyan: 10; Görüş birliği: %100

MS veya demyelinizan hastalıklar varlığında, TNF-alfa inhibitörleri dışında kalan biyolojik tedavi seçenekleri benzer önceliğe sahiptir.

Medyan: 10; Görüş birliği: %100

İL12/23 İnhibitörleri

- İL (interlökin) 12 p40 sitokin ailesi (İL-12 ve İL-23), hem MS'in hem de MS'in birçok klinik ve histolojik özelliğini taklit eden bir hayvan modeli olan deneysel otoimmün ensefalomyelit (EAE) patogeneğinde rol oynaması nedeniyle literatürde nörolojik hastalığın kötüleşmesi veya AE'lerde artış olduğuna dair bir kanıt yoktur ⁽⁵⁵⁷⁾.
- Ustekinumab tedavisi sırasında Guillain Barré vakası ve ilk kez geri dönüşümlü posterior lökoensefalopati sendromu (RPLS) vakası bildirilmiştir ^(558,559). Guselkumab'ı takiben gelişen aksonal polinöropatiye ilişkin bir vaka raporu bildirilmiş olup, ilacın kesilmesiyle düzelmiştir ⁽⁵⁶⁰⁾. Daha yeni p19 inhibitörleri hakkında daha fazla veri bulunamamıştır.

TNF inhibitörleri, İL- 17 inhibitörleri, İL- 12/23 inhibitörleri ve İL- 23 inhibitörleri kullanan psoriasis veya psoriatik artrit hastalarında majör advers kardiyovasküler olaylar(MACE) ve venöz tromboembolik(VTE) olaylar riskini inceleyen güncel bir analizde toplamda 32.098 biyolojik tedavi görmemiş psoriasis veya psoriatik artrit hastası çalışmaya dahil edildi. Tüm katılımcıların 4 kohorta ayrıldığı bu çalışmada (TNF- α inhibitörleri kohortunda 20.314, İL-17 inhibitörleri kohortunda 5.073, İL-12/23 inhibitörleri kohortunda 3.573 ve İL-23i kohortunda 3.138) psoriasis hastalarında biyolojik ilaçlar arasında MACE ve VTE riskleri arasında anlamlı bir fark bulunmadı. Psoriasis veya Psoriatik artrit için yapılan alt grup analizlerinde, alt gruptaki tüm karşılaştırmalar arasında MACE veya VTE riskleri arasında anlamlı bir fark görülmedi. Mevcut hiperlipidemi ve diabetes mellituslu hastalarda, yeni biyolojikler (İL-17 inhibitörleri, İL-12/23 inhibitörleri veya İL-23 inhibitörleri) kullanan hastalarda MACE ve VTE riskleri, TNF- α inhibitörleri kullananlara göre daha düşüktü. Bu çalışma sonuçları İL-23 inhibitörleri, serebrovasküler olaylar açısından risk taşıyan hastalarda da güvenle kullanılabilir görüşündeki uzlaşmayı desteklemektedir⁽⁵⁶¹⁾.

İL-23 inhibitörleri, serebrovasküler olaylar açısından risk taşıyan hastalarda da güvenle kullanılabilir.

Medyan: 7; Görüş birliği: %80

İL-17 İnhibitörleri

- İL 17A/F yolağı hem sedef hastalığında hem de multipl sklerozda rol oynar ve her iki hastalıkta da İL-17A ve İL-17F seviyelerinin yükseldiği tespit edilmiştir⁽⁵⁶²⁾.
- Faz II randomize kontrollü veriler, tekrarlayıcı MS hastalarında hem aktif hem de yeni MRI beyin lezyonlarının sayısında sırasıyla %49 ve %67 oranında azalma ile ilişkili sekukinumab ile cesaret verici sonuçlar göstermiştir⁽⁵⁶³⁾; ancak bu henüz ileri çalışmalarda tekrarlanmamıştır.
- Diğer İL17 İnhibitörleri (iksekizumab, bimekizumab ve brodalumab) hakkında yayınlanmış veri tespit edilmemiştir.

OBEZİTE VE METABOLİK SENDROM

MEHMET ALİ GÜRER

Psoriasisli hastalar genel olarak normal popülasyona göre daha fazla kiloludur ve ekseri obezdirler. Psoriasisli hastalar için kilo kontrolü çok önemlidir, çünkü yüksek kilo sistemik tedaviyi olumsuz etkiler ve tedavinin etkisini azaltır^(564,565).

Etkili diyet kısıtlamasının psoriasisli hastaların semptomlarında gerilemeye yol açtığı ve sonra normal diyete geçildiğinde lezyonların geri geldiği gösterilmiştir^(564,565).

Çok sayıda epidemiyolojik çalışma psoriasisin klinik seyrinin obezite ve yüksek Vücut Kitle İndeksinde etkilendiğini göstermektedir^(564,565).

Obezite ve psoriasis arasındaki ilişki adipozitlerden salgılanan artmış inflamatuvar sinyaller ile açıklanabilir. Adipozitler tarafından yapılan adipoz doku bir endokrin organ gibi davranarak lipid ve glikoz metabolizmasını, inflamasyonu, koagülasyonu ve insülin aracılı süreçleri düzenler. Adipozitler bunun yanında adipokinler ve diğer klasik sitokinleri salgılar. Obezitede görülen proinflamatuvar adipokinler ve tetiklenen kronik inflamasyon, psoriasis patogenezi yöneten inflamatuvar yolları destekler^(566,567,568,569).

Obezite ve artmış Vücut Kitle İndeksi ile beraber hiperkolesterolemi, hipertrigliseridemi, hipertansiyon, HDL seviyelerinin düşüklüğü, insülin rezistansı ve takiben hiperglisemiden oluşan metabolik sendrom, değişen komponentleri ile psoriasisin en önemli komorbiditesidir. Psoriasis ve metabolik komorbiditeler arasındaki birliktelik ile ilişkili pato-mekanizmalar ortak genetik predispozisyon, paylaşılan inflamatuvar yollar ve mutlak risk faktörleri ile açıklanabilir.

Obezite ve diğer metabolik sendrom komponentlerinin varlığı tedavide seçilen ajanların seçimi ve etkililiği için çok önemlidir. Bu hastalarda seçilen bazı ilaçlar önemli derece de artmış yan etki riskine sahipken bazıları da zayıf etkili olabilir^(566,567,568,569).

Obezite ve Metabolik Sendromu olan psoriasis hastalarında, metabolik risklerin yönetimi için endokrinoloji uzmanlarıyla yakın iş birliği yapılmalıdır.

Medyan: 9; Görüş birliği: %100

Obez ve metabolik sendromlu psoriasis hastalarının tedavisinde kullanılan sistemik ilaçlardan Metotreksat ile tedavi edilen psoriasisli hastalarda obezite ve metabolik sendrom komponentleri hepatotoksisite ve karaciğer fibrozisi için artmış risk faktörleridir. Bu hastalar transaminaz seviyeleri, elastografi ve gerekli durumlarda karaciğer biyopsisi ile daha dikkatli olarak takip edilmeli ve total doz sınırlı tutulmalıdır. Metotreksat ile tedavi edilen obez hastalarda PAŞİ 75'e ulaşma oranı daha düşük olmakta ve etkinlik zaman içerisinde belirgin olarak azalmaktadır^(567,568,569).

Siklosporin ile tedavi edilen obez psoriasisli hastalarda serum ilaç seviyelerinin normal kilolulara göre daha yüksek olduğu ve bunun da nefrotoksisite riskini artırdığı gösterilmiştir. Bu nedenle gerekli hallerde obez hastalar düşük dozlar ile tedavi edilmelidir. Düşük doz siklosporin ve düşük kalorili diyet alan psoriasisli hastalarda tedavinin etkinliği artmaktadır. Arteriyel hipertansiyon ve hiperlipidemi gibi metabolik sendrom komponentlerini taşıyan hastalarda siklosporin tedavisi bu metabolik bozuklukları daha da olumsuz etkileyebileceği için kontrendike kabul edilebilir. Tip1 diabetes mellitusun psoriasisli hastalarda siklosporin tedavisinin etkisinde olumsuzluk yaratmayacağı düşünülmektedir ^(567,568,569).

Asitretin tedavisi obez hastalarda hiperlipidemi riskini artırabilir. Dislipidemi, diabetes mellitusu olan psoriasisli hastalarda kardiyovasküler hastalık riskini daha da artıracığı için, bu hastalarda asitretin dikkatli monitorizasyon ile kullanılmalıdır ^(567,568,569).

Metotreksat, Siklosporin ve Asitretin, uzun süreli sistemik tedavi açısından obez hastalar için uygun değildir; kısa süreli kullanımlar dikkatle izlenmelidir.

Medyan: 9; Görüş birliği: %100

Apremilast obez psoriasisli hastalarda etkinlik ve güvenliği yanında yaşam kalitesinde belirgin iyileşmeler sağlaması ve kilo kaybına yol açması yanında metabolik parametrelerde olumlu etkileri nedeniyle konvansiyonel tedavilerden birisini kullanmış olan hastalarda ikinci basamak tedavi olarak kabul edilmektedir ^(566,568,569).

TNF-Alfa inhibitörlerinden olan infliksimab tedavisi kilograma 5 mg şeklinde doz ayarlamalı olarak uygulanmaktadır. Bu uygulama obez psoriasisli hastalar açısından bir avantaj olarak görülebilir. Adalimumab, etanersept ve sertolizumab ise fiks dozlar şeklinde uygulanmaktadır. Bu uygulama şekli de obez psoriasisli hastalarda etki eksikliğine yol açabilmektedir. Psoriasisin TNF-alfa inhibitörleri ile tedavisinde en büyük sorunlardan birisi de hastaları kilosunun ve Vücut Kitle İndeksinin artmasıdır. Bunun yanında TNF-alfa inhibitörlerinin non alkolik hepatosteatoz ve insülin direnci olan hastalarda olumlu sonuçları konusunda görüşler vardır. Genel değerlendirmelere göre günümüzde TNF-alfa inhibitörleri obez ve metabolik sendrom komponentleri taşıyan psoriasisli hastaların biyolojiklerle tedavisinde üçüncü basamak olarak kabul edilmektedir ^(566,568,569).

İL-12,23 İnhibitörü olan Ustekinumab tedavisi psoriasisli hastalarda TNF-Alfa inhibitörlerinin aksine kilo artışına yol açmaz. Kiloya göre doz ayarlaması yapılabilmesi obez hastalar için etkinlikte bir avantaj olarak düşünülmektedir. Ustekinumab psoriasisin biyolojiklerle tedavisinde ikinci basamak olarak kabul edilmektedir ^(566,568,569).

İnflksimab ve Ustekinumab, kiloya göre ayarlanabilen biyolojik tedavi seçenekleri olarak değerlendirilebilir.

Medyan: 9; Görüş birliği: %100

İL-17 Reseptör inhibitörü olan brodalumab, İL-17 A inhibitörü olan sekukinumab ve iksekizumab ve İL-17 A/F inhibitörü olan bimekizumab obez psoriasisli hastalarda genel olarak etkili bulunurken, tedavi yanıtı düşük olan ve daha sık dozlamaya ihtiyaç gösteren hastalarda bildirilmektedir. İL-17 inhibitörleri birinci basamak olarak kabul edilmektedir ^(566,568,569,570).

İL-23 İnhibitörleri olan guselkumab, risankizumab ve tildrakizumab ile tedavi edilen psoriasisli hastalarda obezite ve metabolik bozukluklar tedavi yanıtında eksilmeye yol açmaz ve bu ajanlar birinci basamak biyolojik olarak kabul edilir ^(566,568,569,570).

İL-17 ve İL-23 inhibitörleri, obez hastalarda da yüksek etkinlik gösteren biyolojik ilaçlar olup, öncelikli tedavi seçenekleri arasında yer almalıdır.

Medyan: 10; Görüş birliği: %90

PSORİATİK ARTRİT

MURAT BORLU

Psoriasis çeşitli komorbiditelerle ilişkili karmaşık bir hastalıktır. Bunun, psoriasisin diğer rahatsızlıklarla ortak bağışıklık tepkisi ve inflamatuvar yollara ve ayrıca risk faktörleri ve genetik yatkınlıklara sahip olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Erken tedavinin, romatoid artrit ve Crohn hastalığı gibi diğer kronik inflamatuvar rahatsızlıklara benzer olumlu sonuçlar sağladığı düşünülmektedir. Hastalığın ilerleyici hasar bırakıcı özelliği nedeniyle erken tanı ve erken tedavi ile hasarın en aza indirilmesi amaçlanmaktadır. Dolayısıyla, psoriatik artrit tedavisinde zamanında tedavi için bir fırsat penceresi tanımlanmaktadır ⁽⁵⁷¹⁻⁵⁷³⁾.

Psoriatik artrit (PsA) tanısı ve uygun tedavi seçimi için romatolog ile interdisipliner konfirmasyon yapılması önerilmelidir.

Medyan: 10; Görüş birliği: %100

Hastalık progresyonunu ve eroziv eklem yıkımını önlemek için tedaviye erken başlanması önemlidir.

Medyan: 10; Görüş birliği: 100

Hastalığın prevalansı %6-42 arasında değişmektedir. Şiddetli hastalığı olanlarda, başta tırnak, skalp, intergluteal, perianal tutulumu olanlarda daha sıktır. Hastaların %15'i tanı alamamaktadır. Tanı zorluğu nedeni ile hastaların, sabah tutukluğu, bel sırt ağrısı, eklem şişliği ve topuk ağrısı gibi entesit bulguları açısından sorgulanması son derece önemlidir. Seronegatif spondiloartropatiler grubunda değerlendirilen artrit bulguları bu gruptaki diğer hastalıklarla sıkça karışır ⁽⁵⁷¹⁻⁵⁷⁵⁾. Distal İnterfalangial eklem tutulumu, asimetrik oligoartrit, simetrik poliartrit, daktilit, entezit spondilartrit ve artrit mutilans tabloları izlenebilir. Hastalığın patogeneğinde TNF- alfa, İL-1,17,22,23 rol oynamaktadır. Bu nedenle psoriasis tedavisinde yer alan birçok ajan artrit bulgularına da iyi gelmektedir. Konvansiyonel sistemik tedaviler içinde metotreksat, biyolojikler içinde ise anti-TNF'leri anti-İL 12-23, anti-İL 17 (sekukinumab, ikzekizumab, bimekizumab) ve anti-İL 23' (risankizumab, guselkumab) ler artrit tedavisinde de kullanılmaktadır. Psoriatik artrit tedavisinde hangi tipte başlarsa başlasın ilk basamak tedavinin NSAİD veya lokal steroid enjeksiyonları ile başlanması önerilmektedir. Hastalık eğer aksiyel tutulum özelliklerinde değil ise bu tedaviye cevap vermeyen ya da ilk baştan itibaren dört ve üzeri eklem tutulumu olanlarda sistemik tedavi olarak metotreksat, leflunomide salazoprin seçeneklerinden birisi başlanabilir.

Orta-şiddetli psoriasis ve aktif eklem tutulumunda, birinci basamak tedavide bir sentetik DMARD ile monoterapi önerilmektedir.

Medyan: 9; Görüş birliği: %100

Hastalık eğer aksiyel tutulum özelliklerinde ise ilk basamaktan sonra direkt olarak, diğer tutulumlarda ikinci basamak (non biyolojik sistemik) tedaviye cevap vermeyen vakalarda biyolojiklere geçilebilir ^(576,577). Bu durumda hastalık eğer aksiyel tutulum özelliklerinde değil ise anti-TNF, anti İL-12,23, anti İL-17 veya anti İL-23 başlanabilir. Hastalık eğer aksiyel tutulum özelliğinde ise biyolojik seçiminde sadece anti-TNF ve anti İL-17'lere yer verilir. Bu tedavilere cevapsızlık durumunda ise başka bir biyolojiye veya JAK inhibitörlerine geçiş yapılabilir.

En az bir sentetik DMARD'a yetersiz yanıt veren hastalarda, biyolojik tedavi ile monoterapi veya sentetik DMARD ile kombine tedavi önerilmelidir.

Medyan: 9; Görüş birliği: %100

Şiddetli aktif eklem tutulumu olan hastalarda, konvansiyonel tedavi ile yeterli yanıt beklenmiyorsa biyolojik tedaviler birinci basamak tedavi olarak önerilmelidir.

Medyan: 10; Görüş birliği: %90

Orta-şiddetli psoriasis ve eşlik eden aksiyel tutulum veya enteziti olan hastalarda, TNF-Alfa veya İL-17 antagonistleri öncelikli olarak önerilmelidir.

Medyan: 10; Görüş birliği: %100

Deri tutulumu ön planda olan hastalarda eklem tutulumu olsa dahi biyolojik seçiminde öncelikle anti-İL 17 ve ve anti İL 23 seçimi önerilmektedir. Ancak aksiyel tutulumda ilk basamakta anti- İL 17'ler kadar anti-TNF'ler de tercih edilebilir. 2025 yılı itibarı ile psoriyatik artritte kullanılan sistemik konvansiyoneller; metotreksat, leflunomide, sulfasalazin olarak görülmektedir. Bu alanda kullanılan biyolojikler ise; anti-TNF grubundan adalimumab, sertolizumab, infliksimab, etanersept, golimumab anti-İL12,23 grubundan ustekinumab, anti-İL17 grubundan iksekizumab, sekukinumab (bimekizumab psoriyatik artrit tedavisinde başarılı sonuçlar elde etse de henüz tedavi kılavuzlarında ilk basamak biyolojik olarak yer almamaktadır), anti-İL23 grubundan, guselkumab, risankizumab onaylıdır. Küçük moleküllerinden fosfodiesteraz inhibitörü apremilast ve JAK inhibitörlerinden tofasitinib ve upadastitinib onaylı tedavi seçenekleridir ^(578,579).

Orta-şiddetli psoriasis ve aktif eklem tutulumu olan hastalarda, oral tedavi tercih ediliyorsa veya diğer sistemik ajanlara yetersiz yanıt ya da kontrendikasyon varsa Apremilast kullanımı önerilmektedir.

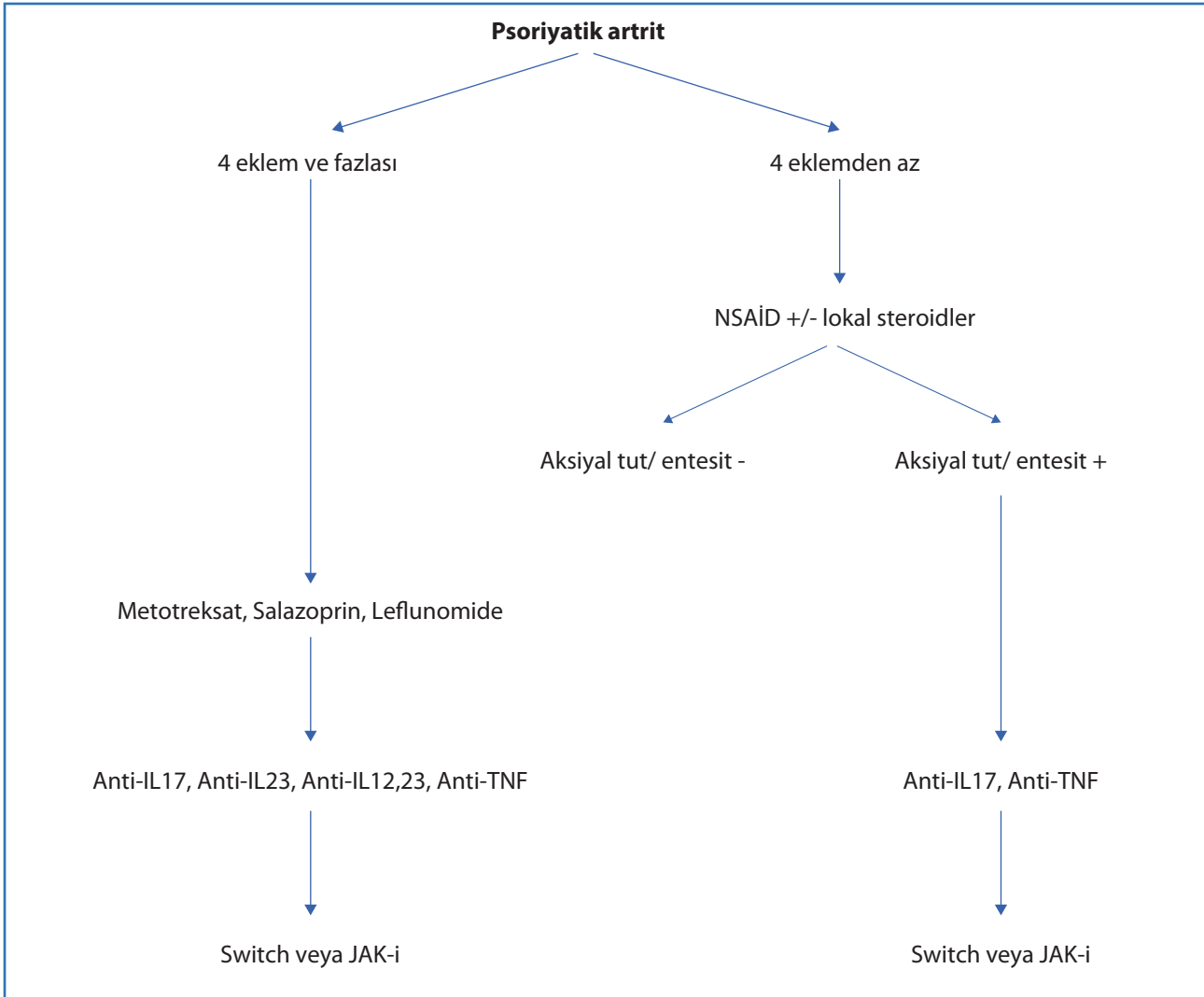
Medyan: 9; Görüş birliği: %90

PsA ile ilgili yazar gurbunun yapmış olduğu önermelerle ilgili önermelerin gücü ve fikir birliği oranları değerlendirildiğinde;

"Hastalık progresyonunu ve erosif eklem yıkımını önlemek için tedaviye erken başlanması önemlidir" "Şiddetli aktif eklem tutulumu olan hastalarda, konvansiyonel tedavi ile yeterli yanıt beklenmiyorsa biyolojik tedaviler birinci basamak tedavi olarak önerilmelidir" Orta-şiddetli psoriasis ve eşlik eden aksiyel tutulum veya enteziti olan hastalarda, TNF-Alfa veya İL-17 antagonistleri öncelikli olarak önerilmelidir" Şeklindeki üç önerme çok güçlü şekilde ve büyük bir fikir birliği ile desteklenmektedir. Bu önermeler son psoriyatik artrit tedavi rehberlerinde de benzer şekilde planlamalarda yer alan önermelerdir. Dolayısıyla çok güçlü ve yüksek fikir birliği ile desteklenmiştir.

“En az bir sentetik DMARD’a yetersiz yanıt veren hastalarda, biyolojik tedavi ile monoterapi veya sentetik DMARD ile kombine tedavi önerilmelidir” Orta-şiddetli psoriasis ve aktif eklem tutulumu olan hastalarda, oral tedavi tercih ediliyorsa veya diğer sistemik ajanlara yetersiz yanıt ya da kontrendikasyon varsa Apremilast kullanımı önerilmelidir” önermeleri ise çok güçlü değil ancak güçlü şekilde ve yine yüksek fikir birliği ile desteklenmektedir. Sentetik DMARD kombinasyonları konusunda az da olsa tereddütler buna neden oluyor yorumu yapılabilirken, Apremilast için ise henüz deneyimlerin artmasının beklenmesi olağan görünmektedir. Burada psoriasis sistemik tedavisinin genelde hastaların eklem şikayetlerinde de iyileşmeye neden olması her hastada romatoloji işbirliğinin gerekmemesine bağlanabilir.

“PsA tanısı ve uygun tedavi seçimi için romatolog ile interdisipliner confirmasyon yapılması önerilmelidir” ve “Orta-şiddetli psoriasis ve aktif eklem tutulumunda, birinci basamak tedavide bir sentetik DMARD ile monoterapi önerilmektedir.” önermeleri orta derecede önerilmektedir. Psoriasis sistemik tedavisinin genelde hastaların eklem şikayetlerinde de iyileşmeyi sağlaması nedeni ile her hastada interdisipliner yaklaşımın gerekmeceği düşüncesi bu sonucu doğurmuş olabilir. Ayrıca ilk basamak tedavide DMARD kullanımına da şüpheli yaklaşılmaktadır. Zaten tedavi kılavuzlarında da ilk basamakta NSAİD ve lokal steroid uygulamaları ön plandadır. Psoriyatik artrik tedavisi Şekil 1’de özetlenmektedir.



Şekil 1: Psoriyatik Artrit

TÜBERKÜLOZ

MEHMET ALİ GÜRER

Biyolojik ajan kullanacak psoriasisli hastalar tedaviye başlamadan önce ve tedavi esnasında Tüberküloz yönünden değerlendirilmeli ve takip edilmelidir. Bu değerlendirme ve takip tedavinin sonlandırmasından altı ay daha devam etmelidir^(580,581).

Türkiye şartları ve kurallarına göre biyolojik tedavi uygulanacak hastalarda tüberküloz taraması yapılmalıdır.

Medyan: 10; Görüş birliği: %100

Tedavi öncesinde hastalarda anamnez, fizik muayene, akciğer grafisi ve PPD/Quantiferon testi uygulanmalıdır.

Medyan: 10; Görüş birliği: %100

Quantiferon/PPD testi pozitif çıkan, ancak akciğer tüberkülozu bulunmayan hastalar, diğer organ tüberkülozları açısından dikkatle değerlendirilmelidir.

Medyan: 10; Görüş birliği: %100

Biyolojik tedaviye başlamadan önce Tüberküloz(TB) taraması yapılmalıdır.

1. Hasta anamnezi ;
 - Şüpheli TB semptomları
 - TB hikayesi, tedavi öyküsü
 - TB maruziyeti
 - Endemik alanlarda uzun süreli yaşamak
 - Yüksek riskli hastalar (sağlık personelleri)
 - BCG aşılması
2. Fizik Muayene ;
 - Gerekli durumlarda akciğerlerin muayenesi
 - BCG skarı tespiti
3. Akciğer grafisi ve göğüs hastalıkları konsültasyonu ;
4. Tüberkülin Deri Testi (TDT)ve/veya Quantiferon-İnterferon Gama Salınım(İGST) Testi;
 - Her iki testin yanlış pozitif ve negatif sonuçları olabilir.
 - Bu testler aktif TB enfeksiyonunda veya Latent Tüberküloz Enfeksiyonu (LTBE) da pozitif olabilir. Bu nedenle, bu testlerin herhangi birinin pozitifliği aktif TB hastalığı veya LTBE ayırımında yardımcı olmaz.
 - LTBE taramasında ilk test olarak TDT yapıldığında 5 mm ve üzeri endurasyon pozitif kabul edilir ve koruma tedavisi verilir.
 - Avrupa kılavuzuna göre hastanın geçmiş hikayesine bağlı olarak endurasyon 5 mm nin altında ise biyolojik tedaviye doğrudan başlama kararı verilebilir. Ancak Türkiye Toraks Derneği kılavuzuna göre bu durumda İGST veya 1-3 hafta sonra TDT tekrarı (Booster) yapılır. İGST pozitif veya ikinci TDT testi sonucunda endurasyon 5mm ve üzerinde ise koruma tedavisi başlanır. Bunun yanında LTBE tarama sonuçları negatif olan hastalarda, ilgili klinisyen hekim hastanın öyküsüne göre risk durumunu da göz önüne alarak koruma tedavisine karar verebilir.

- LTBE saptanan ve koruma tedavisi verilen biyolojik tedavi alan hastalarda hala aktif TB riski olabileceği de unutulmamalıdır.
- Daha önce BCG aşılması yapılmış olan hastalarda LTBE taramasında İGST tercih edilir. Test sonucu pozitif ise koruma tedavisi verilir. Sonucun şüpheli olduğu durumlarda test tekrarı veya TDT yapılması önerilir. Sonucun negatif olduğu durumlarda koruma tedavisi için hastanın kliniğine göre karar verilir.
- Genel olarak psoriasisli hastalarda LTBE taramasında öncelikli olarak İGST yapılması önerilmektedir.
- Biyolojik tedaviye başlamadan önce akciğer filminde saptanan sekel lezyonlar nedeniyle koruma tedavisi verilen hastalar tedavi süresince aktif TB hastalığı açısından dikkatle izlenmelidir^(580,581,582,583).

Latent tüberküloz bulguları olan hastalarda, konvansiyonel veya biyolojik tedaviye başlama kararı göğüs hastalıkları uzmanı ile tartışılmalıdır.

Medyan: 9; Görüş birliği: %100

Latent tüberküloz saptanan hastalarda, tedaviye başlamadan en az bir ay önce başlanan ve en az altı ay sürecek olan INH tedavisi mutlak bir uygulama olarak yapılmalıdır.

Medyan: 10; Görüş birliği: %100

Koruma tedavisi monoterapi veya kombine tedavi olarak uygulanabilir.

- INH -Monoterapi-Günlük- 5 mg/kg ,maksimum doz 300 mg- 6,9 Ay
- Rifampisin -Monoterapi-Günlük-10 mg/kg ; maksimum doz 600 mg- 3,4 ay
- INH + Rifampisin-Kombine tedavi-Günlük-Aynı dozlar- 3,4 ay⁽⁵⁸⁰⁾.

Biyolojik tedaviye koruma tedavisine başlandıktan bir ay sonra başlanabilir. Ancak çok şiddetli ve stabil olmayan psoriasisli hastalarda bu süre beklenmeden dikkatli gözlem ile biyolojik tedavi başlanabilir.

Diğer uygun tedavi seçenekleri mevcutsa, latent tüberküloz saptanan hastalarda TNF-alfa inhibitörleri önerilmemelidir.

Medyan: 10; Görüş birliği: %100

Sistemik tedavi gereken latent tüberkülozlu hastalarda asitretin, apremilast, İL-17 veya İL-23 inhibitörleri tercih edilmelidir.

Medyan: 10; Görüş birliği: %100

Biyolojik tedavi esnasında TB enfeksiyonu riski dikkatle izlenmelidir.

Medyan: 10; Görüş birliği: %100

Biyolojik tedavi başlangıcında LTBE saptanmayan hastalarda yıllık LTBE taraması yapılması zorunludur. Bunun yanında biyolojik tedavi alan hastaların her üç ayda bir ve tedavi kesildikten altı ay sonrasına kadar TB açısından klinik olarak izlenmesi önerilmektedir^(580,581,582,583).

Konvansiyonel tedavilerden asitretin alan hastalarda TB reaktivasyon riski saptanmaz iken, yüksek doz siklosporin veya metotreksat kullananlarda reaktivasyon riski bildirilmiştir. Apremilast ile risk artışı bildirilmemiştir. TNF-alfa inhibitörü alanlarda yüksek reaktivasyon riski var iken, İL-12/23 inhibitörü alanlarda seyrek reaktivasyon riski bildirilmiştir. İL-17 ve İL-23 inhibitörü alanlarda ise TB risk artışı bildirilmemiştir⁽⁵⁸⁰⁾.

VİRAL HEPATİTLER

NİLGÜN ŞENTÜRK

Psoriasisde kullanılan sistemik tedaviler, viral enfeksiyonların kontrolünde rol oynayan sitokinleri etkileyerek kronik viral hepatitin reaktivasyonuna neden olabilir. Bu nedenle, güncel kılavuzlar, hem konvansiyonel (metotreksat, siklosporin) hem de biyolojik ajanlara başlamadan önce hepatit B ve C taraması yapılmasını önerirken apremilast tedavisi öncesinde bu gereklilik yoktur⁽⁵⁸⁴⁾. Psoriasis hastalarında sistemik tedavi öncesinde viral hepatitler için gerekli laboratuvar testleri Tablo 1'de listelenmiştir.

Sistemik tedaviye başlamadan önce Hepatit A taraması rutin olarak istenmemelidir.

Medyan: 9; Görüş birliği: %100

Siklosporin, Metotreksat veya biyolojik tedaviye başlamadan önce, hepatit B taraması (Hbs Ag, Anti-HbsAg, Anti-HbcAg) rutin olarak yapılmalıdır.

Medyan: 10; Görüş birliği: %100

Tablo 1: Sistemik tedavi öncesinde taranması gereken viral belirteçler

Hepatit B için:	Hepatit B yüzey antijeni (HBsAg) Hepatit B çekirdek antikoru (HbcAb) Anti-HBs HbsAg (+) veya HbcAb(+) durumunda HBV DNA'sı
Hepatit C için:	Anti-HCV Pozitifliğe göre HCV-RNA

Metotreksat veya biyolojik tedavi öncesinde, Hepatit-C taraması (Anti-HCV ve pozitif ise HCV-RNA) rutin bir uygulama olarak gereklidir.

Medyan: 9; Görüş birliği: %100

Aktif hepatit B ve/veya C vakalarında, en güvenli ilaç sınıfını ve eş zamanlı antiviral tedaviyi belirlemek için tedavi kararı enfeksiyon hastalıkları uzmanı ile birlikte verilmelidir⁽⁵⁸⁵⁾. Yüksek - orta riskli immünosüpresif tedavi (anti-TNF- α , ustekinumab, siklosporin) ile tedavi edilen inaktif HBV taşıyıcılarında (HbsAg+, anti-HBc+, HBV DNA <2000IU/ml, transaminaz düzeyleri normal), viral reaktivasyon riski olması nedeni ile tedaviye başlamadan önce lamivudin veya entekavir ile profilaktik tedavi yapılmalıdır. Düşük riskli immünosüpresif ajanlar (MTX, asitretin, apremilast, İL-17 inhibitörleri, İL-23 inhibitörleri) ile tedavi öncesinde inaktif HBV taşıyıcılarının, her 3 ayda bir ALT ve HBV DNA düzeyleri ile viral reaktivasyon açısından izlenmesi gerekir^(586,587).

Sistemik tedavi sırasında HbsAg ve gerekli durumlarda HBV-DNA testleri belirli aralıklarla rutin olarak yapılmalıdır.

Medyan: 9; Görüş birliği: %90

HbsAg negatifliği ve HbcAb pozitifliği durumunda, antiviral profilaksi veya izlem seçimi, HBV DNA pozitifliği ve hastanın risk faktörleri göz önünde bulundurularak enfeksiyon hastalıkları uzmanı ile birlikte yapılmalıdır⁽⁵⁸⁴⁾. HBV profilaksisi biyolojik ajandan en az 2 hafta önce başlatılmalı ve ilacın kesilmesinden sonra 6 aya kadar devam ettirilmelidir⁽⁵⁸⁶⁾. Laboratuvar sonuçlarına göre tedavi planı şekil 2 de özetlenmiştir.

HCV pozitifliği durumunda enfeksiyon hastalıkları konsültasyonu önerilir⁽⁵⁸⁴⁾. Ancak, latent enfeksiyonun (anti-HCV pozitif ve HCV-RNA negatif) yeniden aktivasyon riski hepatit B'ye göre hepatit C için daha düşüktür ve HCV enfeksiyonu için kesin ve etkili tedaviler mevcuttur⁽⁵⁸⁸⁾.

Hepatit-C testleri pozitif çıkan hastalar hepatolojiye yönlendirilip gerekli tedavi tamamlandıktan sonra sistemik tedaviye başlanmalıdır.

Medyan: 9; Görüş birliği: %90

Psoriasisde kullanılan sistemik ilaç sınıfları için hepatit B ve C'nin reaktivasyon riski farklılık göstermektedir. Geleneksel sistemik tedavilerden MTX hepatotoksiktir, kullanımı fibrozis veya siroza ilerleme riski nedeniyle HbsAg+ veya HCV+ hastalarda kontrendikedir⁽⁵⁸⁹⁻⁵⁹¹⁾. Siklosporin önemli bir immünosüpresif etkiye sahip olduğu için HBV ve/veya HCV pozitif hastalarda ilk seçenek değildir⁽⁵⁸⁶⁾. Asitretin hepatit B ve C'nin reaktivasyonu için düşük risklidir, diğer seçeneklerin yokluğunda, daha iyi etkinlik/güvenlik profili ile uygun bir alternatiftir^(584,589). Apremilast olumlu güvenlik profili nedeni ile kanser veya aktif enfeksiyonu olan hastalarda kullanılabilir, tedavi öncesinde HBV ve HCV için tarama gerektirmez. Apremilastın aksine, deucravacitinib tedavisine başlamadan önce viral hepatit için tarama zorunludur¹. Biyolojik ajanlar arasında vira, reaktivasyon veya fırsatçı enfeksiyon riski TNF- α inhibitörleri ile daha yüksektir^(592,593). HBV reaktivasyon riski, infliximab ve adalimumab da etanersepte göre daha yüksektir⁽⁵⁹⁴⁾.

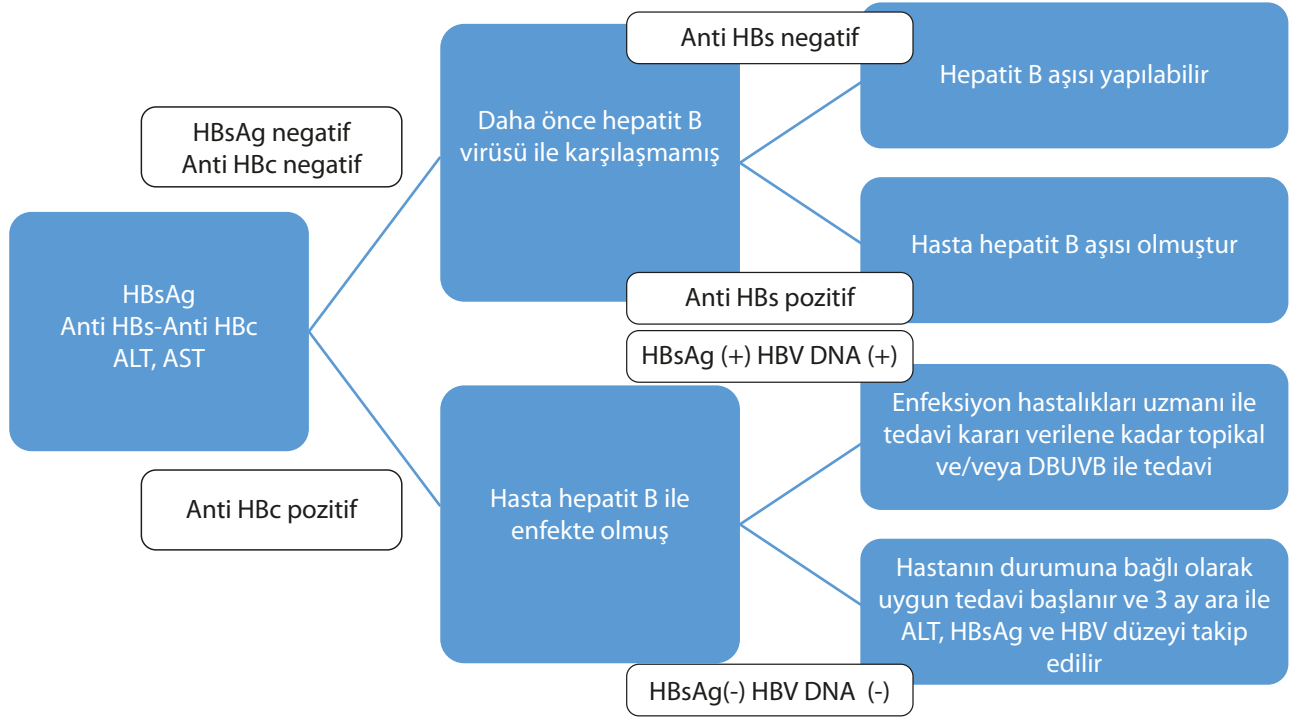
Hücre içi patojenlere karşı savunmada İL-12 önemlidir bu nedenle, İL-12/23 inhibitörü ustekinumab, ile HBV reaktivasyon riski yüksektir⁽⁵⁹⁵⁾. İL-17 ve İL-23 inhibitörlerinin, anti-TNF- α 'ya kıyasla HBV ve HCV reaktivasyonuna neden olma olasılığı daha düşüktür^(588, 596, 597). Psoriasis tedavisinde kullanılan sistemik ajanlara ait hepatit riski Tablo 2'de gösterilmiştir.

HbsAg ile HbcAb pozitifliği ve HBV DNA negatifliği durumunda profilaksi vaka bazında değerlendirilmelidir. Tersine, antiviral profilaksi yapılmadığında, HCV reaktivasyon riski çok düşüktür ancak yine de mümkündür⁽⁵⁹⁸⁾.

İL-23 inhibitörleri ile hepatit B ve C'nin reaktivasyon riski de çok düşük gibi görünmektedir. Gerçek yaşam çalışmalarında, guselkumab, risankizumab ve tildrakizumab'ın bu hastalarda güvenli olduğu gösterilmiştir^(597, 599, 600).

Anti-Hbc pozitif, ancak HbsAg ve HBV-DNA negatif olan hastalarda asitretin, apremilast, ustekinumab, anti İL-17 ve anti İL-23 ilaçları sistemik tedavi seçenekleri olarak önerilmelidir.

Medyan: 10; Görüş birliği: %100



Şekil 1: Hepatit için test sonuçlarına göre yapılması gerekenler

Tablo 2: Psoriasis tedavisi sırasında hepatit B reaktivasyon riski

Sistemik tedavi	Ajanlar	Sistemik taramada saptanan Hepatit B reaktivasyonu
Konvansiyonel ajanlar	Asitretin	Yok
	Siklosporin	Yok
	Fumaratlar	Yok
	Metotreksat	Yok
Küçük moleküller	Apremilast	Yok
Anti TNF alfa	Etanersept	Var
	İnfliksımab	Var
	Adalimumab	Var
	Sertolizumab	?
Anti İL12/23	Ustekinumab	Var
Anti İL 17	Sekukinumab	Var
	Ixekizumab	Yok
	Bimekizumab	Yok
	Brodalumab	Yok
Anti İL23	Guselkumab	Yok
	Tildrakizumab	Yok
	Risankizumab	Yok

AŞILAMA

SAVAŞ YAYLI

Toplum tabanlı geniş çalışmalarda psoriasis hastalarının şiddetli enfeksiyonlar açısından risk altında olduğu gösterilmiştir. İmmünsupresif tedavi almayan psoriasis hastaları dahil olmak üzere, özellikle orta şiddetli veya şiddetli hastalığı olanların artmış bu riski sıklıkla pnömoni dahil solunum yolu enfeksiyonları ile sonuçlanmaktadır⁽⁶⁰¹⁾. Bu sebeple immünsupresif tedavi planında olmayan hastalar dahil olmak üzere tüm psoriasis hastaları korunulabilir enfeksiyonlar için aşılama durumları gözden geçirilmelidir.

İmmünomodülatör veya immünosüpresif tedaviye başlamadan önce, hastaların aşılama durumu mutlaka değerlendirilmelidir.

Medyan: 9; Görüş birliği: %100

İmmünsupresif tedavi planlanan hastalarda ise tedavi öncesinde hastaların mevcut aşılama durumu gözden geçirilmeli, ulusal aşı programı dahilindeki eksik olan tüm aşılamanın tamamlanması önerilmelidir.

Aşılama ile oluşan bağışıklık yanıtı, aşının canlı veya inaktif oluşu, kullanılan ilacın immünsupresif özellikleri ve dozu, yaş, komorbiditeler veya hastanın immünitesine ilişkin özelliklerden etkilenir⁽⁶⁰²⁾.

Aşılama şemasının tamamlanması için optimal zaman tedavi öncesi olmakla birlikte, inaktif aşılama ile immünsupresif biyolojik/küçük moleküllerle tedavileri sırasında/eş zamanlı yapılan aşılamaların, bağışıklamayı etkilemediği görüşü hakimdir^(602,604).

TNF inhibitörleri, İL-17 ve İL-23/İL-12 blokajı tedavileri sırasında genellikle koruyucu bağışıklık yanıtı korunur ve antikör üretiminde belirgin bir azalma beklenmez.

Medyan: 8; Görüş birliği: %80

Metotreksat tedavisinin devam ettiği durumlardaki mevsimsel influenza ve COVID-19 aşılamalarında, iki hafta süreyle tedaviye ara vermenin aşı yanıtını iyileştirdiği ortaya konmuştur⁽⁶⁰⁵⁻⁶⁰⁷⁾.

Metotreksat ve diğer konvansiyonel sistemik tedaviler, aşıya karşı gelişen humoral yanıtı olumsuz etkileyebileceğinden, aşı programı planlanırken hastanın tedavi durumu dikkate alınmalıdır.

Medyan: 10; Görüş birliği: %100

Canlı aşılama konusunda ise daha temkinli olunmalı, enfeksiyon hastalıkları uzmanı ile daha yakın iş birliğinde olunmalıdır. İmmünsupresif tedavi sırasında canlı aşılamanın uygulanması önerilmez. Gebeliğin 16. hafta sonrasında immünsupresif biyolojik tedavi almış annelerin bebeklerinde canlı aşı uygulaması bebeğin altıncı ayı doldurmasından sonraya ertelenmelidir.

Konvansiyonel immünsupresiflerden metotreksat ve siklosporinin canlı aşı uygulamasından 2-4 hafta önce kesilmesi, aşı sonrası ise yeniden başlanması için 2-4 hafta beklenmesi önerilmektedir. Biyolojik immünsupresiflerin genel olarak hepsi ve deucrovacitinib için ise, canlı aşılamanın uygulanmasından ilaç yarı ömrünün 2-3 katı kadar süre önce kesilmesi, aşıdan sonraki tedavi uygulamasının ise 2-4 hafta sonra yapılması önerilmektedir⁽⁶⁰³⁻⁶⁰⁵⁾.

Asitretin ve apremilast, immünsupresif olmayan özellikleri nedeniyle inaktif ve canlı aşılama süreçlerinden etkilenmez, tedavi başlangıcında veya sırasında aşılamalar gerçekleştirilebilir.

ÇOCUK PLANI, GEBELİK VE EMZİRME

MELİH AKYOL

Bireyselleştirilmiş hasta yönetimi, psoriasis vulgaris (PV) ve psoriatik artrit (PsA) için yeni sistemik tedaviler sayesinde artık mümkündür. Bununla birlikte, doğurganlık çağındaki kadınlar, gebelik ve emzirme döneminde tedavi güvenliği açısından önemli bir hasta grubudur. Gebelikte psoriasis tedavisine ilişkin prospektif çalışmaların yetersiz olması nedeniyle, klinik kararlar çoğunlukla ürün monografları, hekim deneyimleri ve dolaylı literatür verileri üzerine kurulur^(609,610). Tedavi verileri diğer inflamatuvar hastalıklar için umut verici olsa da, doğrudan psoriasis hastalarına uygulanabilirliği sınırlıdır^(610,611).

TOPIKAL TEDAVİLER

Gebelikte psoriasis yönetiminde en güçlü kanıt, topikal kortikosteroid (TKS) kullanımı üzerinedir. Hafif-orta potent TKS'ler güvenli olarak kabul edilirken, yüksek potent TKS'ler kümülatif doz arttıkça düşük doğum ağırlığı riskini hafif düzeyde artırabilir⁽⁶¹⁰⁾. Modern ajanlar ve proaktif tedavi yaklaşımları tercih edilmelidir. Kalsinörin inhibitörleri gibi bazı ajanların off-label kullanımı sınırlı alanlarda düşünülebilirken; retinoidler, salisilik asit ve katran preparatları gibi ürünler gebelikte kontrendikedir^(610,612).

Tablo 1’de topikal ajanların gebelik ve emzirme dönemindeki kullanım bilgileri yer almaktadır.

Tablo 1. Topikal ajanların gebelik ve emzirme dönemindeki kullanımları			
Topikal Ajan	Gebelikte Kullanım	Emzirme Döneminde Kullanım	Klinik Not
Düşük-Orta Potent TKS (Sınıf I-III)	Güvenli Malformasyon veya fetal ölüm riski yok	Meme bölgesine uygulanmamalı	Birinci basamak tedavi
Yüksek-Çok Yüksek Potent TKS	300 g üzeri dozda düşük doğum ağırlığı riski (NNH: 168)	Meme bölgesine uygulanmamalı	Kullanım süresi ve dozu dikkatle izlenmeli
Modern TKS (mometazon furoat, metilprednizolon aseponat)	Tercih edilmeli TIX skoru yüksek ajanlar önerilir	Meme bölgesine uygulanmamalı	Proaktif tedaviye geçiş uygundur
Kalsinörin İnhibitörleri (pimekrolimus, takrolimus)	Sınırlı alanlarda güvenli Sistemik emilim yok denecek kadar az	Sınırlı kullanım: Sistemik etki beklenmez	Pimekrolimus tercih edilmeli (off-label)
Vitamin D3 analogları	Küçük alanlarda, belirli endikasyonla	Kısıtlı: Yarar-risk dengesi gözetilmeli	TKS’ye alternatif olabilir
Dithranol	%10 BSA’yı geçmeyen alanlarda, kısa süreli ve gözlem altında	Kısıtlı Tıbbi gözetim altında	Yanık/irritasyon riski nedeniyle dikkatli olunmalı
Betametazon + Calcipotriol	Fayda-risk oranı uygun olduğunda	Kısıtlı Dikkatli değerlendirme gerekir	Kombinasyon ürünleri için dikkatli kullanım
Tazaroten (topikal retinoid)	Kontrendike Teratojenik potansiyel	Kontrendike	Ağızdan kullanımı da teratojenik olduğu için tamamen sakınılmalı
Salisilik Asit içeren ürünler	Kontrendike Absorpsiyon riski	Kontrendike	Sistemik geçiş riski nedeniyle önerilmez
Katran preparatları	Önerilmez Hayvan çalışmalarında teratojenite, insanlarda sistemik emilim şüphesi var.	Önerilmez	Poliaromatik hidrokarbon metabolitleri idrarda saptanmış

Fototerapi-fotokemoterapi

Gebelik döneminde fototerapi genel olarak güvenli kabul edilmekle birlikte, tedavi türüne ve dozuna göre bazı ek önlemler gerekebilir. UVB tedavisi güvenli bir seçenek olarak öne çıkarken, PUVA tedavisi teorik riskler nedeniyle önerilmemektedir⁽⁶¹⁰⁾.

Tablo 2’de gebelik döneminde fototerapi uygulama yönetimi verilmektedir.

Tablo 2. Gebelikte fototerapi		
Fototerapi Türü	Gebelikte Güvenlik Durumu	Klinik Öneri / Not
Dar Bant UVB	Güvenli kabul edilir.	Folik asit düzeyleri izlenmeli; $\geq 40 \text{ J/cm}^2$ kümülatif doz veya $\geq 2 \text{ J/cm}^2$ tek doz (yüksek doz) sonrası folat azalabilir. Tüm gebelere günlük 0.8 mg folik asit takviyesi önerilir ⁽⁶¹³⁾ .
PUVA (Psoralen + UVA)	Doğrudan teratojenik etki gösterilmemiştir, ancak sınırlı veri ve teorik riskler nedeniyle önerilmez.	Metoksalenin DNA’ya bağlanarak hücre bölünmesini engellemesi mutajenite ve teratojenisite riski oluşturabilir.

SİSTEMİK TEDAVİLER

Konvansiyonel tedaviler

Konvansiyonel sistemik ajanların gebelik ve emzirme döneminde kullanımı, ilaçların teratojenik potansiyeli, plasental geçişi ve sütle atılımına bağlı olarak dikkatli değerlendirme gerektirir. Metot-reksat ve asitretin gibi ajanlar kontrendike iken, siklosporin tıbbi gereklilik halinde kullanılabilir^(610, 614, 615).

Tablo 3'te konvansiyonel ajanların gebelik ve emzirme döneminde kullanımları verilmektedir.

Tablo 3. Konvansiyonel ilaçların gebelik ve emzirme döneminde kullanımı			
İlaç	Gebelikte Kullanım Durumu	Emzirme Döneminde Kullanım Durumu	Klinik Not
Metotreksat	Kesin kontrendike Teratojenik; embriyopati (kraniofasiyal anomaliler, motor/kognitif gerilik) riskine neden olabilir	Sütle düşük düzeyde atılır; genellikle önerilmez	Gebelik planlanıyorsa MTX kesilmeli, kontrasepsiyon en az 3 ay sürdürülmelidir
Siklosporin	Kullanılabilir Teratojenite gösterilmemiştir; prematürite ve düşük doğum ağırlığı bildirilebilir	Sütle geçiş gösterilmiş; önerilmez, ancak istisnai durumlarda yakın izlemle düşünülebilir	Gebelikte kullanılabilecek en güvenilir konvansiyonel ajanlardan biridir; HT riski gözlenmeli
Asitretin	Kesin kontrendike Retinoid embriyopatisi riski nedeniyle kullanımı yasaktır	Sütle geçer; bebek kanında saptanabilir düzeyde olabilir	Gebelik sonrası en az 3 yıl kontrasepsiyon gerektirir; emzirme de kontrendikedir

Emzirme döneminde metotreksatın 25 mg/hafta ya da daha düşük dozda uygulamalarında, ilaç alındıktan sonra 24 saat emzirmeme ve sütün sağılarak atılması konusunda fikir birliği oluşmamıştır.

Düşük doz (haftalık 25 mg veya daha az) metotreksat kullanan emziren anneler, ilacı aldıktan sonra 24 saat emzirmemeli, bu süre içinde süt sağılarak atılmalıdır. Bebeğin kan değerleri düzenli izlenmeli ve yan etkilerde hızlı müdahale edilmelidir.

Medyan: 7; Görüş birliği: Yok

BİYOLOJİK TEDAVİLER

TNF alfa inhibitörleri

TNF- α inhibitörleri, özellikle certolizumab pegol, gebelik ve emzirme döneminde en güvenli seçeneklerden biridir^(609,611,615). Adalimumab ve etanercept gibi ajanlar da dikkatle kullanılabilir; geç trimesterde transplasental geçiş riskleri değerlendirilmelidir^(610,614,615).

Tablo 4'te TNF alfa inhibitörlerinin gebelik ve emzirme döneminde kullanım bilgileri verilmektedir.

Tablo 4. TNF alfa inhibitörlerinin gebelik ve emzirme döneminde kullanımı			
İlaç	Gebelikte Kullanım	Emzirme Döneminde Kullanım	Klinik Not
Certolizumab pegol	Güvenli – Fc bölgesi olmadığı için aktif plasental geçiş yok; tercih edilen ajandır	Güvenli Sütle geçiş ihmal edilebilir düzeydedir	Gebelik ve emzirme süresince kullanımına ilişkin en kapsamlı veri bu ajandadır
Adalimumab	Güvenli – Özellikle ilk iki trimesterde kullanım mümkün; üçüncü trimesterde geçiş artar	Güvenli kabul edilir Üretici izin verir, sütle geçiş minimal	Gebelikte kesilmesi şart değildir, ancak canlı aşılar 4–6 ay ertelenmelidir
Etanercept	Kullanımı mümkündür; EULAR önerir ancak ilaç KÜB bilgisi önermez	Güvenli Üretici bilgi vermemekte, ancak sütle geçiş minimal	Psoriasis hastalarında sınırlı vaka bildirimi mevcut; üçüncü trimesterde uygulama sonrası dikkatli olunmalıdır.
Infliximab	Kullanımı mümkündür; üçüncü trimesterde aktif geçiş nedeniyle dikkatli olunmalı	Güvenli kabul edilir Üretici bu konuda açıklama yapmaz	BCG gibi canlı aşılar doğumdan sonraki ilk 6 ay ertelenmeli; infansta ilaç düzeyi izlenebilir.
Golimumab	Sınırlı veri – Teratojenik etki bildirilmemiştir; sadece güçlü tıbbi endikasyon varsa kullanılmalı	Önerilmez Üreticiye göre 6 ay boyunca emzirme yasak	Transplasental geçiş gösterilmiş; EULAR gebelikte önermez, emzirme için klinik veri yetersiz

Certolizumab-pegol, adalimumab ve UVB tedavisi gebelik sırasında güvenli kabul edilmekte olup tercih edilebilir.

Medyan: 10; Görüş birliği: %100

Certolizumab-pegol ve adalimumab emzirme döneminde güvenle kullanılabilecek ilaçlardır.

Medyan: 9; Görüş birliği: %100

Siklosporin annenin isteği doğrultusunda kullanılabilir, ancak bu süreçte annenin hipertansiyon riski göz önünde bulundurulmalıdır.

Medyan: 8; Görüş birliği: %90

Siklosporin ve TNF- α inhibitörleri, gebeliğin özel koşulları göz önünde bulundurularak dikkatle kullanılabilir.

Medyan: 9; Görüş birliği: %90

TNF- α inhibitörleriyle gebelikte tedavi edilen annelerin bebeklerine canlı aşı uygulamaları, özellikle üçüncü trimesterde ilaç maruziyeti söz konusuysa, doğumdan sonra en az 6 ay ertelenmelidir^(609,610). Emzirme yoluyla geçen ilaç miktarı genellikle minimal olup, bu durum tek başına canlı aşılar için kontrendikasyon oluşturmaz^(610,611).

TNF- α inhibitörleri ile tedavi gören emziren annelerin bebeklerine, eğer anneler üçüncü trimesterde de ilaç almışlarsa canlı aşı uygulanmamalıdır.

Medyan: 10; Görüş birliği: %90

İL-12/23 ve İL-23 inhibitörleri

Ustekinumab için hayvan verileri güvenli görünse de, insan verileri sınırlıdır. İL-23p19 inhibitörleri (guselkumab, risankizumab, tildrakizumab) ile ilgili gebelik ve emzirme verisi mevcut değildir; bu nedenle önerilmez^(610,615).

Tablo 5'te İL-12/23 ve İL-23 inhibitörlerinin gebelik ve emzirme dönemi kullanımları verilmektedir.

Tablo 5. İL-12/23 ve İL-23 inhibitörlerinin gebelik ve emzirme dönemi kullanımları

İlaç	Gebelikte Kullanım	Emzirme Döneminde Kullanım	Klinik Not
Ustekinumab	Sınırlı veri Hayvan çalışmaları teratojenite göstermemiştir; vaka bildirimlerinde fetal risk saptanmamıştır	Veriler çok sınırlı; sütle geçiş gösterilmiş, ancak olumsuz etki bildirilmemiştir	İlaç KÜB bilgisi gebelikte kullanılmamasını önermektedir; emzirmede ihtiyatlı olunmalıdır
Guselkumab	Veri yok Kullanımı önerilmez	Veri yok	İnsan gebelik veya emzirme verisi mevcut değildir; kullanımı önerilmez
Risankizumab	Veri yok Kullanımı önerilmez	Veri yok	Gebelikte ve emzirmede klinik çalışma veya vaka bildirimi bulunmamaktadır
Tildrakizumab	Veri yok Kullanımı önerilmez	Veri yok	Literatürde gebelik ya da emzirme dönemine ilişkin hiçbir kanıt bulunmamaktadır

Ustekinumab ve İL-23 inhibitörleri (guselkumab, risankizumab, tildrakizumab) gibi emzirme döneminde güvenlik verileri yetersiz olan tedaviler kullanıldığında, özellikle ilk 6 ay bebeğin sağlık durumu yakından takip edilmelidir. Bu takip kapsamında, bebekte olası enfeksiyon bulguları (ateş, huzursuzluk, büyüme geriliği), gastrointestinal yakınmalar, aşılarla karşı aşırı reaksiyonlar ve genel gelişimsel izlem dikkatle değerlendirilmelidir. Ayrıca, gerektiğinde serum immünoglobulin düzeyleri ve hemogram gibi temel laboratuvar testleriyle destekleyici değerlendirmeler yapılabilir⁽⁶⁰⁹⁾.

Ustekinumab ve İL-23 inhibitörleri (guselkumab, risankizumab, tildrakizumab) gibi emzirme döneminde güvenlik verileri yetersiz olan tedaviler kullanıldığında, bebeğin sağlık durumu yakından takip edilmelidir.

Medyan: 9; Görüş birliği: %80

İL-17 inhibitörleri

Sekukinumab için yayınlanmış veri görece daha fazladır ve teratojenik risk saptanmamıştır; ancak üretici bilgileri ihtiyatlı olunmasını önermektedir. Diğer İL-17 inhibitörleri için veri neredeyse yoktur^(610,615).

Tablo 6'da İL-17 inhibitörlerinin gebelik ve emzirme dönemi kullanım bilgileri yer almaktadır.

Tablo 6. İL-17 inhibitörlerinin gebelik ve emzirme dönemi kullanım bilgileri			
İlaç	Gebelikte Kullanım	Emzirme Döneminde Kullanım	Klinik Not
Sekukinumab	İlaç kısa ürün bilgisinde kullanılmaması önerilir	Veri yok ilaç kısa ürün bilgisinde emzirmede önermez	Eksik veri nedeniyle kullanım sınırlı
Ixekizumab	Yeterli veri yok. Kullanımı önerilmez	Veri yok ilaç kısa ürün bilgisinde emzirmede önermez	Veriler yetersiz ve sonuçlar heterojen; ihtiyatlı olunmalı
Brodalumab	Veri yok Kullanımı önerilmez	Veri yok Kullanımı önerilmez	Gebelikte veya emzirme döneminde hiç olgu bildirimi bulunmamaktadır
Bimekizumab	Veri yok Kullanımı önerilmez	Veri yok Kullanımı önerilmez	Yeni onaylanmış ajan; gebelik ve laktasyona dair insan verisi mevcut değildir

Küçük moleküller

Yeni nesil oral ajanlar olan apremilast ve JAK inhibitörlerinin gebelik ve emzirme döneminde kullanımı önerilmemektedir. Apremilast için hayvan çalışmalarında fetal iskelet gelişiminde bozulmalar bildirilmiştir⁽⁶¹³⁾. JAK inhibitörleri (tofositinib, upadacitinib) için de prelinik veriler teratojenik potansiyeli göstermektedir^(610,614).

Tablo 7’de küçük moleküllerin gebelik ve emzirme dönemi kullanım bilgileri yer almaktadır.

Tablo 7. Küçük moleküllerin gebelik ve emzirme dönemi kullanım bilgileri			
İlaç	Gebelikte Kullanım	Emzirme Döneminde Kullanım	Klinik Not
Apremilast	Önerilmez Hayvan çalışmalarında fetal gelişim bozuklukları bildirilmiştir	Önerilmez Sütle geçiş hayvanlarda gösterilmiş, insan verisi yok	Yarı ömrü ~9 saat; tedavi kesildikten 2–3 gün sonra gebelik planlanabilir.
Tofasitinib	Önerilmez Hayvanlarda teratojenik; klinik çalışmalarda bazı düşük ve bir malformasyon bildirimi mevcut	Önerilmez Sütle geçişi mümkün, etkileri bilinmiyor	PsA için yalnızca MTX ile kombine onaylı; bu nedenle gebelikte kullanımı tümüyle kontrendikedir. Gebelik planı için ilaç kesildikten sonra bir ay beklenmelidir.
Upadacitinib	Kontrendike Hayvan çalışmalarında kemik ve kardiyak defektler saptanmıştır	Kontrendike Sütle geçiş hayvanlarda yüksek düzeyde saptanmıştır	Gebelik ve emzirme döneminde kullanımı kesinlikle önerilmemektedir. Gebelik planı için ilaç kesildikten sonra bir ay beklenmelidir.

Tazaroten, metotreksat, asitretin, retinoidler, İL-17 inhibitörleri, İL-23 inhibitörleri, küçük moleküller ve PUVA tedavisi gebelik sırasında kesinlikle kullanılmamalıdır. Bu tedavilerin uygulanması esnasında güvenilir doğum kontrol yöntemlerinin kullanılması zorunludur.

Medyan: 10; Görüş birliği: %100

Metotreksat, asitretin, İL-17 inhibitörleri, İL-23 inhibitörleri, apremilast ve tofacitinib’in emzirme döneminde güvenliği yeterince kanıtlanmamış olduğundan, bu ilaçlar emziren kadınlarda kullanılmamalıdır.

Medyan: 9; Görüş birliği: %90

ÇOCUK HASTALARDA YÖNETİM

İLGİN ERTAM SAĞDUYU

Tüm psoriasis hastalarının 1/3'ünü çocuk hastalar oluşturmaktadır. Psoriasis hem hasta ve hem de aile için önemli hastalık yükü oluşturmaktadır. Psoriasis, çocuk ve adolesanlarda sosyal izolasyon, stigmatizasyon, okul devamsızlıkları gibi sorunlara da yol açabilmektedir. Hastaların tedavisi planlanırken bu açıdan değerlendirilmesi önemlidir^(617,618,619).

Çocuk psoriasis hastalarında erişkin psoriasis hastaları gibi komorbidite gelişim riski bulunmaktadır. Sistemik tedavi seçiminde mevcut komorbiditeler gözönünde bulundurulmalıdır^(620,621,622,623). Psoriatik artrit, hiperlipidemi, diabetes mellitus, hipertansiyon, anksiyete ve depresyon çocuk psoriasis hastalarında görülebilir^(620,621). Bu hastalarda ilgili branş hekimleri ile işbirliği yapılmalıdır.

Çocuklarda komorbiditelerin takibi ilgili branş hekimleriyle işbirliği içinde yapılmalıdır.

Medyan: 10; Görüş birliği: %100

Çocuk hastada psoriasis tedavisi hastalığın ömür boyu süreceği gözönünde bulundurularak doğru şekilde planlanmalıdır.

Tedavi seçiminde, yaş, psoriasisin lokalizasyonu, şiddeti, yaşam kalitesine etkisi, ilacın güvenliği, hasta tercihi ve tolerabilitesi dikkate alınmalıdır^(621,622,623,624,625,626,627).

Çocuk hastada lokalize hafif şiddetteki hastalıkta topikal kortikosteroidler, kalsipotriol, kalsinörin inhibitörleri kullanılabilir (Bkz. Psoriasis Tedavi Kılavuzu 2021). Topikal steroid, kalsipotriol kombinasyonu 2 hafta kullanıldıktan sonra, topikal steroid hafta sonu, kalsipotriol hafta içi şeklinde tedaviye devam edilebilir. Yüksek potens topikal kortikosteroidlerin hipotalopitüiter aksı baskılayabileceği, iatrojenik Cushing Sendromuna yol açabileceği unutulmamalıdır. İki yaş üzeri yüz ve invers bölge tutulumunda öncelikli olarak topikal takrolimus önerilmelidir. Topikal tazarotenle ilgili pediatrik hastalarda literatür verileri az sayıdadır. Lokalize ve hiperkeratozik lezyonlarda kullanılabilir. Topikal antralin (ditanol) ve katran fototerapi ile kombinasyon şeklinde kullanılsa da çocuklarda literatür verileri az olup, yan etkileri nedeniyle öncelikli tercih edilmemelidir^(617,618,628).

İki yaş üzeri pediatrik olgularda yüz ve invers bölge tutulumu olduğunda, öncelikli olarak topikal takrolimus önerilmelidir.

Medyan: 9; Görüş birliği: %90

Darband UVB tedavisi, ergenlik dönemindeki psoriasis hastalarında güvenli bir seçenek olarak kabul edilse de, uzun dönemde karsinogenez riski gözardı edilmemelidir. Kısa süreli, az sayıda seans olarak kullanılmalıdır. Ayrıca, kabinde kapalı kalmak çocuk hastada anksiyeteyi artırabilir (Bkz. Psoriasis Tedavi Kılavuzu 2021).

Ergenlik dönemindeki hastalarda dar bant UVB tedavisi, etkili ve güvenli bir seçenek olarak kabul edilmelidir.

Medyan: 9; Görüş birliği: %100

Topikal tedavi ve fototerapiye yanıtı, yaygın hastalıkta, yaşam kalitesinin olumsuz etkilendiği ve komorbiditelerin olduğu hastalarda sistemik konvansiyonel tedavi seçenekleri düşünülmelidir. Orta-şiddetli psoriasisli olan çocuk hastada konvansiyonel tedavilerden asitretin, metotreksat, siklosporin kullanılabilir^(617,618,621,623).

Metotreksat, 0,2-0.7mg/kg dozda ve maksimum 25mg/hafta dozda kullanılabilir. Tedavi öncesi tetkikler ve takip erişkin hastadaki gibidir (Bkz Metotreksat tedavisi)

Asitretin, eritrodermik ve püstüler psoriasisli pediatrik hastada 0,2-0.5mg/kg dozda kullanılabilir. Ancak uzun dönemde iskelet yan etkileri ve büyüme geriliği yapabileceği unutulmamalıdır. Takip erişkin hastadaki gibidir (Bkz Asitretin tedavisi)

Siklosporin 2-5mg/kg dozda pediatrik psoriasis hastasında kullanılabilir. Takip erişkin hastadaki gibidir (Bkz Siklosporin tedavisi)

Orta-şiddetli çocuk psoriasisli hastalarda, uygun doz ve sürede Asitretin, Metotreksat veya Siklosporin kullanımı önerilmektedir.

Medyan: 8; Görüş birliği: %90

Konvansiyonel tedaviye yanıtı ya da kontrendike olan çocuk hastada biyolojik tedaviye geçilebilir. Çocuk hastada önerilen biyolojik ajanlar, etanersept, adalimumab, ustekinumab, sekukinumab ve iksekizumab'dır. Bu ajanlar arasında en çok kanıt etanerseptte aittir. 4 yaş ve üzeri çocuklarda 0,8mg/kg/hafta dozda kullanılmaktadır^(626,629,630,631). Diğer biyolojik ajanların çocuklarda kullanımı ile ilgili dozlar Tablo 1'de, topikal tedaviye dirençli hastalarda sistemik tedavi şeması ise Şekil 1 de gösterilmiştir.

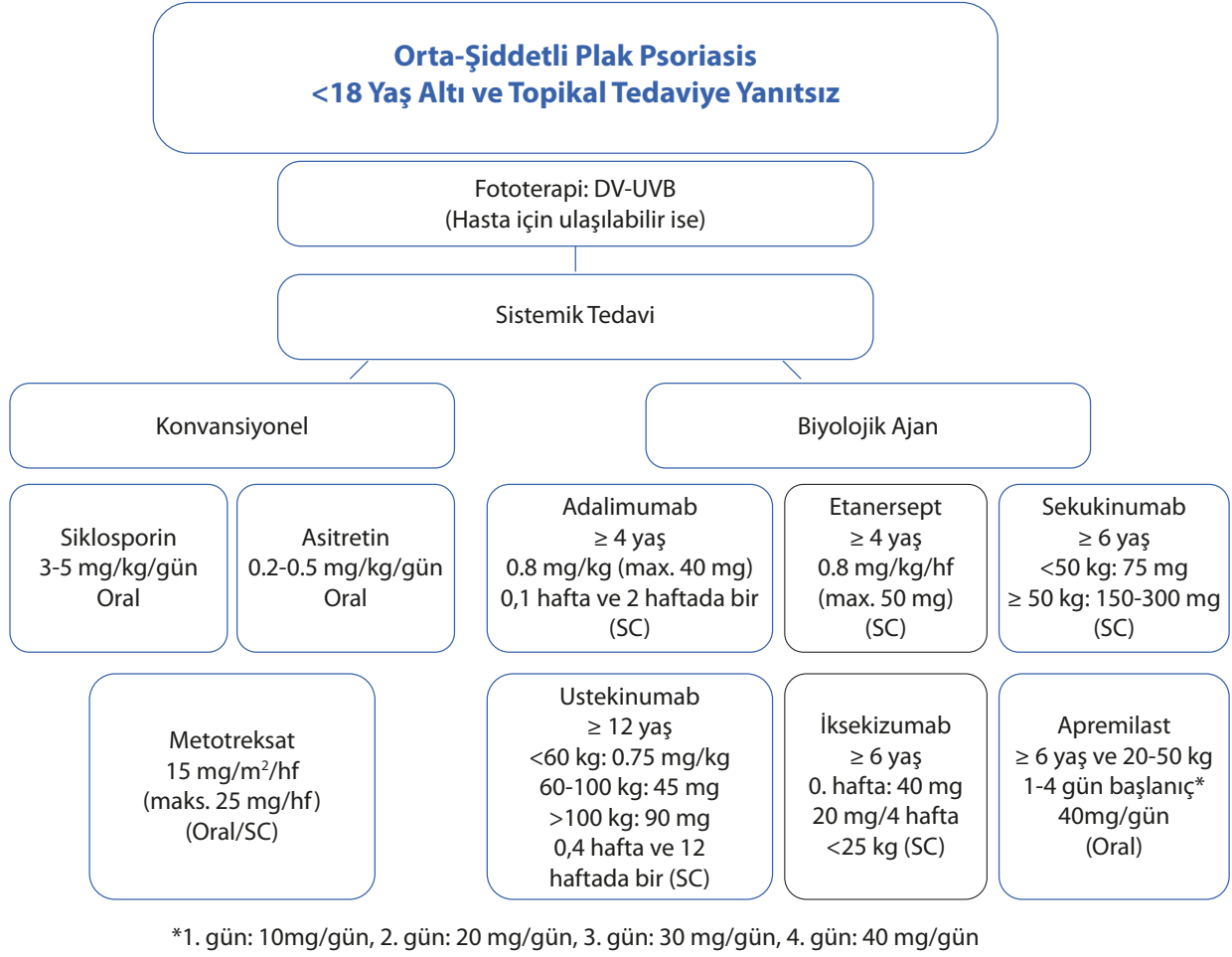
Biyolojik kullanımı öncesi tarama testleri erişkinlerle benzerdir. Ancak çocuk hastalarda özellikle canlı aşı uygulamalarının zamanlamasına dikkat edilmelidir.

Çocuk hastalarda orta-şiddetli vakalarda, konvansiyonel tedavilerin kullanılmadığı veya etkisiz olduğu durumlarda biyolojik tedaviler önerilmektedir.

Medyan: 10; Görüş birliği: %90

Tablo 1. Çocuk psoriasis hastalarında onayı olan biyolojik ve küçük moleküller

Biyolojik ajan	Yaş	Doz şeması
Etanersept	≥4 yaş	0,8mg/kg/hafta 0,4mg/kg/haftada 2kez Maks doz 50mg/hafta
Adalimumab	≥4 yaş	0,8mg/kg 0 ve 1.hafta Sonra 2haftada bir
Ustekinumab	≥12 yaş	0,75mg/kg <60kg 45mg 60-≤100kg 90mg >100kg 0 ve 4. Hafta sonra 12 haftada bir
Sekukinumab	≥6 yaş	75mg <50kg 150mg >50kg 0,1,2,3,4 haftada bir Sonra 4 haftada bir
Iksekizumab	≥6yaş	40mgbaşlangıç dozu 20mg idame<25kg 80mg başlangıç dozu, 40mg idame 25-50kg 80mg başlangıç dozu 160mg ile idame >50kg 4 haftada bir
Apremilast	≥6yaş	20-50kg 1.gün10mg 2.gün10mg2x1 3.gün10mg sabah 20mgakşam 4.gün20mg2x1 İdame 20mg2x1



Şekil 1. Sistemik tedavi ihtiyacı olan çocuk psoriasis hastalarında tedavi seçenekleri.

YAŞLI HASTALARDA YÖNETİM

İLGEN ERTAM SAĞDUYU

Yaşlı hastalarda psoriasis tedavisi, komorbid durumları ve buna bağlı çoklu ilaç kullanımları, yan etki ve ilaç etkileşimleri açısından risk grubu olmaları, immun yaşlanma ve kognitif işlevlerde bozukluk nedeniyle özellik arz etmektedir. Yaşlılarda birçok organın fonksiyonel kapasitesi azalır, vücudun su içeriği azalırken, yağ içeriği artar, böbreklerin atılım kapasitesi azalır. Bu nedenle yaşlılarda doz ayarlaması yapılmalıdır^(633,634,635,636,637,638,639,640).

Vücut yüzey alan %10'un altında olan hafif şiddetteki yaşlı hastalarda birinci basamakta topikal tedaviler yer almaktadır. Yaşlı deride kuruluk ve kaşıntı köbnerizasyon riski taşır, bu nedenle nemlendirici kullanımı önerilmelidir. Topikal kortikosteroidlerin yaşlılarda kısa süreli kullanımı lokal yan etkileri nedeniyle önemlidir. Topikal kortikosteroidler, calcipotriol, tazaroten, kalsinörin inhibitörleri gibi topikal tedavilerle kombine edilmelidir^(633,638).

Topikal tedaviye dirençli orta ve şiddetli psoriasis hastalarında ise fototerapi gelebilecek ve tedavi kabininde durabilecek hastalar için ilk seçenek tedaviler arasında düşünülmelidir.

Orta-şiddetli psoriasisli yaşlı hastalarda, dar bant UVB tedavisi ilk seçeneklerden biri olarak kabul edilebilir.

Medyan: 7; Görüş birliği: %80

Konvansiyonel tedavilerden metotreksat, asitretin veya siklosporin yaşlı psoriasis hastasının komorbiditeleri göz önünde bulundurularak düşük dozda ve kısa süreli olarak verilmelidir. Asitretin hipertrigliseridemi ve deri kuruluğuna neden olabilse de yaşlı hastalar için uygun bir tedavi seçeneğidir. Metotreksat dozu, renal fonksiyonlarda azalma nedeniyle düşük dozda tutulmalıdır (2,5-5, 10mg/hafta). Yaşlılarda metotreksata bağlı mielosupresyon riski de daha fazladır. Bunların yanı sıra, metotreksat tedavisinin kardiyovasküler komorbiditeler üzerinde olumlu etkisi de vardır^(638,639,641).

Siklosporin, renal fonksiyonlarda azalma nedeniyle yaşlı hastalarda daha az tercih edilen bir ilaçtır.

Yaşlılarda sık görülen, hipertansiyon ve ilaç etkileşim riski nedeniyle de dikkatli olunmalıdır⁽⁶³⁸⁾.

Orta-şiddetli psoriasisli yaşlı hastalarda, Asitretin, Metotreksat veya Siklosporin, hastanın komorbiditeleri göz önünde bulundurularak düşük dozda ve kısa süreli monoterapi olarak kullanılmalıdır.

Medyan: 10; Görüş birliği: %100

Biyolojik tedavi ihtiyacı olan yaşlı psoriasis hastasında komorbiditeleri gözönünde bulundurularak etanersept, İL 12/23, İL-17, İL-23 inhibitörleri kullanılabilir. Yaşlı hastalarda enfeksiyon ve operasyon gibi travmaların riski artış gösterdiğinden ve komorbiditelerin daha fazla görülmesi nedeniyle etanersept gibi yarı ömrü kısa olan bir ajan tercih edilebilir. Ancak, etanersept dışındaki diğer biyolojiklerin yaşlı psoriasis hastalarında etkili ve güvenli kullanımı ile ilgili veriler artmaktadır⁽⁶⁴⁰⁻⁶⁴⁸⁾.

Orta-şiddetli psoriasisli yaşlı hastalarda, eşlik eden risk faktörleri göz önünde bulundurularak İL-12/23, İL-17 veya İL-23 inhibitörleri kullanılmalıdır.

Medyan: 9; Görüş birliği: %100

Orta-şiddetli psoriasisli yaşlı hastalarda, eşlik eden risk faktörleri (komorbiditeler, immün yaşlanma, operasyon, travma) dikkate alınarak yarı ömrü kısa olan Etanersept tercih edilmelidir.

Medyan: 6; Görüş birliği: Yok

Yaşlı psoriasis hastalarında depresyon ve sosyal izolasyon sık görüldüğü için psikososyal destek tedavi yanı sıra unutulmamalıdır. Alkol ve sigara kullanımının bırakılması, kilo kontrolünün beslenme ve yaşa uygun egzersizle sağlanması tedaviyi destekleyici unsurlardır^(638,649).

KAYNAKLAR

- Griffiths CE, Armstrong AW, Gudjonsson J, Barker JNWN. Psoriasis: Lancet. 2021; 397(10281): 1301-1341
- Jin B, Ruillan D, Liang J, Xiangming C, Erxias S. Epidemiology of Psoriasis and Comorbid Diseases: A narrative Review. Front Immunol. 2022;13:880201
- Branisteanu De, Cojocaru C, et al. Update on the etiopathogenesis of Psoriasis: Exp Ther Med. 2022 Mar;23(3):201
- Adışen E, Akyol M, Alper S, Atakan N, Başkan EB, Borlu M, Güler MA, Kundakçı N, Onsun N, Sağduyu İE, Şentürk N, Yaylı S. Türkiye Psoriasis Tedavi Kılavuzu. Turkderm. 2022; 56: Özel Sayı. 1-85.
- Gou BS Lilly, Kircik L, Armstrong AW. Psoriasis Is a Systemic Disease: Jour of Drugs in Dermatology. Vol 24; Issue 1 (Supplement 1)
- Yuxiong J, Youdong C, Qian Y, Yuling S. Biologic and small Molecule Therapies for Moderate to Severe Psoriasis: Focus on Psoriasis Comorbidities: Biodrugs. 2023;37:35-55
- Mrowietz U, Steinz K, Gerdes S. Psoriasis: to treat or to manage? Experimental Dermatology. 2014;23:705-709.
- Menter A, Strober BE, Kaplan DH, et al. Joint AAD-NPF guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with biologics: 2019;80: 1029-1070.
- Nast A, Spuls PI, Dressler C, Bata-Csörgő Z, Bogdanov I, Boonen H et al. EURO-GUIDERM Guideline For The Systemic Treatment Of Psoriasis; 2024 Mar. Available from : <https://www.guidelines.edf.one/uploads/attachments/clrf2t72k3ttodtjrokdem0cy-euroguiderm-pso-gl-draft-2024.pdf>
- 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.
- 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.
- 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
- Radtke MA, Reich K, Spehr C, Augustin M: Treatment goals in psoriasis routine care. Arch Dermatol Res 2015;307:445-9.
- 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.
- Strober B, Ryan C, van de Kerkhof P, van der Walt J, Kimball AB, Barker J, Blauvelt A, Re-Categorization of Psoriasis Severity: Delphi Consensus from the International Psoriasis Council, Journal of the American Academy of Dermatology (2019), doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2019.08.026>.
- Ramessur R, Dand N, Langan SM, Saklatvala J, Fritzsche MC, Holland S, Arents BWM, McAteer H, Proctor A, McMahon D, Greenwood M, Buys AM, Messer T, Weiler N, Hicks A, Hecht P, Weidinger S, Ndlovu MN, Chengliang D, Hübenal M, Egeberg A, Paternoster L, Skov L, De Jong EMGJ, Middelkamp-Hup MA, Mahil SK, Barker JN, Flohr C, Brown SJ, Smith CH. Defining disease severity in atopic dermatitis and psoriasis for the application to biomarker research: an interdisciplinary perspective. Br J Dermatol. 2024 Jun 20;191(1):14-23
- Londoño-García AM, Castro-Ayarza JR, Franco Franco MD, Ardila CFG, Magariños G, Zaldivar ESR, Martínez S, Ibatá L, Castillo JC, Rojas PJC, Vargas EGC, Contreras CR, Correa CIC, Fernández CC, Restrepo AC, Echeverría CM, Carvalho AVE, Hidalgo Matlock B, Loayza E, Maskin MR, Romiti R, Valenzuela F. Latin American consensus on psoriasis severity classification. An Bras Dermatol. 2025 May-Jun;100(3):539-547. doi: 10.1016/j.abd.2024.09.010.
- Llamas-Velasco M, de la Cueva P, Notario J, Martínez-Pilar L, Martorell A, Moreno-Ramírez D. Moderate Psoriasis: A Proposed Definition. Actas Dermosifiliogr. 2017 Dec;108(10):911-917
- Reich K, Mrowietz U: Treatment goals in psoriasis. J Dtsch Dermatol Ges 2007;5:566-74.
- 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.
- 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.
- Grine L, de la Brassinne M, Ghislain PD, et al. A Belgian consensus on the definition of a treat-to-target outcome set in psoriasis management. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2020;34(4):676-684. doi:10.1111/jdv.16104
- Armstrong AW, Siegel MP, Bagel J, et al. From the medical board of the national psoriasis foundation: treatment targets for plaque psoriasis. J Am Acad Dermatol 2017; 76:290-298
- Balak DMW, Perez-Chada LM, Guo LN, Mita C, Armstrong AW, Bell SJ, Gondo GC, Liao W, Merola JF. Definitions of remission in psoriasis: a systematic literature review from the National Psoriasis Foundation. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2022 Dec;36(12):2291-2300.
- Carretero G, Carrascosa JM, Puig L, Sánchez-Carazo JL, López-Ferrer A, Cueva P, Soria C, Rivera R, Belinchón I; Psoriasis Group of the Spanish Academy of Dermatology, Venereology. Definition of minimal disease activity in psoriasis. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2021 Feb;35(2):422-430
- Nasa P, Jain R, Juneja D. Delphi methodology in healthcare research: How to decide its appropriateness. World J Methodol. 2021;11(4):116-129.
- Elmets CA, Korman NJ, Prater EF, et al. Joint AAD-NPF Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with topical therapy and alternative medicine modalities for psoriasis severity measures. J Am Acad Dermatol 2021;84(2):432-470.
- Bülül Başkan E. Hastalık şiddetinin tanımlanması. Turkderm-Turk Arch Dermatol Venereol 2022;56(Suppl 1):3-6.
- Engel PV, Smith B, Javadi SS, et al. It is time to consider a new topical algorithm for psoriasis. J Am Acad Dermatol 2024;90(2):e84-e85.
- Elmets CA, Menter A, Malik S, et al. Response to letter to the editor "It's time to consider a new topical algorithm for psoriasis". J Am Acad Dermatol 2024;90(2):e83.
- Yaylı S. Topikal tedavi. Turkderm-Turk Arch Dermatol Venereol 2022;56(Suppl 1):7-10.
- Chiricozzi A, Pimpinelli N, Ricceri F, et al. Treatment of psoriasis with topical agents: recommendations from a Tuscany consensus Dermatol Ther 2017;30(6):1-10.
- Ibrahim S, Amer A, Nofal H, Abdellatif A. Practical compendium for psoriasis management. Dermatol Ther 2020;33(2):e13243.
- Strober B, Ryan C, van de Kerkhof P, et al. Recategorization of psoriasis severity: Delphi consensus from the International Psoriasis Council. J Am Acad Dermatol 2020;82(1):117-122.
- Ramic L, Sator P. Topical treatment of psoriasis vulgaris. J Dtsch Dermatol Ges 2023;19(6):631-642.
- Hendriks AG, Keijsers RR, de Jong EM, Seyger MM, van de Kerkhof PC. Combinations of classical time-honoured topicals in plaque psoriasis: a systematic review. J Eur Acad Dermatol Venereol 2013;27(4):399-410.
- Mason AR, Mason J, Cork M, Dooley G, Hancock H. Topical treatments for chronic plaque psoriasis. Cochrane Database Syst Rev 2013;3:CD005028.
- Pasch MC. Nail psoriasis: a review of treatment options. Drugs 2016;76(6):675-705.
- Tanghetti E, Lebwohl M, Gold LS. Tazarotene revisited: safety and efficacy in plaque psoriasis and its emerging role in treatment strategy. J Drugs Dermatol 2018;17(12):1280-1287.
- Vicentea A, Pérez-Ferriols A, Batallac A, et al. Consensus Statement From the Spanish Academy of Dermatology and Venereology (AEDV) Psoriasis Working Group (SWG) and Pediatric Working Group (PWG) on the Management of Pediatric Psoriasis. Actas Dermosifiliogr 2025;116(3):254-280.
- Darley CR, Cunliffe WJ, Green CM, et al. Safety and efficacy of calcipotriol ointment (Dovonex) in treating children with psoriasis vulgaris. Br J Dermatol 1996;135:390-393.
- Lie E, Choi M, Wang SP, et al. Topical management of pediatric psoriasis: a review of new developments and existing therapies. Paediatr Drugs 2023;26(1):9-18.
- Rademaker M, Agnew K, Andrews M. Psoriasis in those planning a family, pregnant or breast-feeding. The Australasian Psoriasis Collaboration. Australas J Dermatol 2018;59(2): 86-100.
- Lebwohl MG, Stein Gold L, Strober B, et al. Phase 3 trials of tapinarof cream for plaque psoriasis. N Engl J Med 2021;385:2219.
- Lebwohl MG, Papp KA, Stein Gold L, et al. Trial of roflumilast cream for chronic plaque psoriasis. N Engl J Med 2020;383(3):229-239.
- Singer S, Berneburg M. Phototherapy. J Dtsch Dermatol Ges 2018;16(9):1120-9. doi: 10.1111/ddg.13646.
- Morita A. Current developments in phototherapy for psoriasis. J Dermatol 2018; 45(3):287-92. doi: 10.1111/1346-8138.14213.
- Boswell K, Cameron H, West J et al. Narrowband ultraviolet B treatment for psoriasis is highly economical and causes significant savings in cost for topical treatments. Br J Dermatol 2018; 179: 1148-56.



49. Foerster J, Dawe R. Phototherapy achieves significant cost savings by the delay of drug-based treatment in psoriasis. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2020;36:90-6.
50. Armstrong AW, Read CR. Pathophysiology, clinical presentation, and treatment of psoriasis a review. *JAMA* 2020; 323(19):1945-60. doi:10.1001/jama.2020.4006
51. Fujita H, Terui T, Hayama K et al. Japanese guidelines for the management and treatment of generalized pustular psoriasis: The new pathogenesis and treatment of GPP. *J Dermatol* 2018; 45: 1235-70.
52. Chen X, Yang M, Cheng Y, et al. Narrow-band ultraviolet B phototherapy versus broad-band ultraviolet B or psoralen-ultraviolet A photochemotherapy for psoriasis. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 10: CD009481
53. Racz E, Prens EP. Phototherapy and Photochemotherapy for Psoriasis. *Dermatol Clin* 2015; 33: 79-89.
54. Mehta D, Lim HW. Ultraviolet B phototherapy for psoriasis: Review of practical guidelines. *Am J Clin Dermatol* 2016;17:125-33.
55. Ibbotson SH. A Perspective on the use of NB-UVB phototherapy vs. PUVA photochemotherapy. *Front Med (Lausanne)*. 2018;5:184. doi:10.3389/fmed.2018.00184.
56. Salem SAM, Barakat, MAET, Morcos, CMZM. Bath psoralen+ultraviolet A photochemotherapy vs. narrow band-ultraviolet B in psoriasis: a comparison of clinical outcome and effect on circulating T-helper and Tsuppressor/cytotoxic cells. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2010; 26:235-42. doi: 10.1111/j.1600-0781.2010.00525.x
57. Rungtapiromnan W, Mason KJ, Lunt M et al. Risk of major cardiovascular events in patients with psoriasis receiving biologic therapies: A prospective cohort study. *JEADV* 2020; 34: 769-78.
58. Haddican MM, Bhutani T, McClelland PB, Koo JY. Why are there significant differences in published narrowband ultraviolet B dosimetry recommendations? The need for national standardization of phototherapy treatment. *J Am Acad Dermatol* 2011; 65: 411-4.
59. Elmetts CA, Lim HW, Stoff B et al. Joint American Academy of Dermatology eNational Psoriasis Foundation guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with phototherapy. *J Am Acad Dermatol* 2019;81:775-804.
60. Yanovsky RL, Huang KP, Buzney EA. Optimizing narrowband UVB phototherapy regimens for psoriasis. *Dermatol Clin* 2020; 38:1-10.
61. 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.
62. Goulden V, Ling TC, Babakinejad P, et al. British Association of Dermatologists and British Photodermatology Group guidelines for narrowband ultraviolet B phototherapy 2022*. *Br J Dermatol* 2022; 187: 295-308.
63. Ozdemir M, Engin B, Baysal I, Melvitoğlu I. A randomised comparison of acitretin-narrow-band TL-01 phototherapy and acitretin-psoralen plus ultraviolet A for psoriasis. *Acta Derm Venereol* 2008; 88: 589-93.
64. 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.
65. Wolf P, Hofer A, Weger W, Posch-Fabian T, Gruber-Wackernagel A, Legat FJ. 311 nm ultraviolet B-accelerated response of psoriatic lesions in adalimumab-treated patients. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2011;27(4):186-9.
66. Wolf P, Weger W, Legat FJ, Posch-Fabian T, Gruber-Wackernagel A, Inzinger M, et al. Treatment with 311-nm ultraviolet B enhanced response of psoriatic lesions in ustekinumab-treated patients: a randomized individual trial. *Br J Dermatol* 2012;166(1):147-53.
67. Geller S, Xu H, Lebwohl M, et al. Malignancy risk and recurrence with psoriasis and its treatments: A concise update. *Am J Clin Dermatol* 2018; 19:363-75.
68. Raone B, Patrizi A, Gurioli C et al. Cutaneous carcinogenic risk evaluation in 375 patients treated with narrowband-UVB phototherapy. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2018;34:302-6.
69. Lin T-L, Wu C-Y, Chang Y-T et al. Risk of skin cancer in psoriasis patients receiving long-term narrowband ultraviolet phototherapy: Results from a Taiwanese population-based cohort study. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2019; 1-8.
70. 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.
71. Murase JE, Heller MM, Butler DC. Safety of dermatologic medications in pregnancy and Lactation Part I. Pregnancy. *J Am Acad Dermatol* 2014; 70: 401. e1-14
72. Fortina AB, Bardazzi F, Berti S et al. Treatment of severe psoriasis in children: recommendations of an Italian expert group. *Eur J Pediatr* 2017; 176: 1339-54.
73. Eichenfield LF, Paller ES, Tom WL et al. Pediatric psoriasis: Evolving perspectives. *Pediatric Dermatol* 2018;35:170-181.
74. Gelfand JM, Armstrong AP, Lim HW, et al. Home- vs Office-based narrowband UV-B phototherapy for patients with psoriasis: The LITE randomized clinical trial. *JAMA Dermatol* 2024;160(12):1320-8.
75. Al-Mutairi N, Al-Haddad A. Targeted phototherapy using 308 nm XeCl monochromatic excimer laser for psoriasis at difficult to treat sites. *Lasers Med Sci* 2013;28(4):1119-24.
76. Fumimori T, Tsuruta D, Kawakami T, Ohata C, Furumura M, Hashimoto T. Effect of monochromatic excimer light on palmoplantar pustulosis: a clinical study performed in a private clinic by a dermatological specialist. *J Dermatol* 2013; 40(12):1004-7.
77. Gu X, Shen M, Zhao S et al. Combination of targeted UVB phototherapy and calcipotriene versus targeted UVB alone in psoriasis: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Dermatol Treat* 2020; 28:1-5. doi: 10.1080/09546634.2020.1770177.
78. Park KK, Swan J, Koo J. Effective treatment of etanercept and phototherapy-resistant psoriasis using the excimer laser. *Dermatol Online J* 2012; 18: 2.
79. Kelly JB, Foley P, Strober BE. Current and future oral systemic therapies for psoriasis. *Dermatol Clin* 2015;33:91-109.
80. James J, Otto T, Gao J, et al.: Oral psoriasis therapies. *Dermatol Clin* 2024;42:357-63.
81. Noelani E, Gonzalez Ortiz G, Nijhawan RI, et al.: Acitretin. *Dermatol Ther* 2013;26:390-9.
82. Guenther LC, Kunynetz R, Lynde CW, et al.: Acitretin use in dermatology. *J Cutaneous Med Surg* 2017;21(3S):25-125.
83. Ormerod AD, Campalani E, Goodfield MJD: British Association of Dermatologists guidelines on the efficacy and use of acitretin in dermatology. *Br J Dermatol* 2010;162:952-63.
84. Chiriccozi A, Panduri S, Dini V, Tonini A, Gualtieri B, Romanelli M: Optimizing acitretin use in patients with plaque psoriasis. *Dermatol Ther* 2017;30:e12453. doi:10.1111/dth.12453.
85. Kaushik SB, Lebwohl MG: Psoriasis: Which therapy for which patient. Focus on special populations and chronic infections. *J Am Acad Dermatol* 2019;80(1):43-53.
86. Kaushik SB, Lebwohl MG: Psoriasis: Which therapy for which patient. Comorbidities and preferred systemic agents. *J Am Acad Dermatol* 2019;80(1):27-40.
87. McMullan P, Yaghi M, Truong TM, et al.: Safety of dermatologic medications in pregnancy and lactation: An update - Part I: Pregnancy. *J Am Acad Dermatol* 2024;91(4):619-48.
88. Yaghi M, McMullan P, Truong TM: Safety of dermatologic medications in pregnancy and lactation: An update - Part II: Lactation. *J Am Acad Dermatol* 2024;91(4):651-68.
89. Chat SW, Ellebrecht CT, Kingston P, et al.: Vaccination recommendations for adults receiving biologics and oral therapies for psoriasis and psoriatic arthritis: Delphi consensus from the medical board of the National Psoriasis Foundation. *J Am Acad Dermatol* 2024;90(6):1171-81.
90. James WA, Rosenberg AL, Wu JJ, et al.: Full guidelines from the Medical Board of the National Psoriasis Foundation: Perioperative management of systemic immunomodulatory agents in patients with psoriasis and psoriatic arthritis. *J Am Acad Dermatol* 2024;91(2):251.e11.
91. Abdelmalek M, Spencer J: Retinoids and wound healing. *Dermatol Surg* 2006;31:1219-30.
92. Poizeau F, Leducq S, Fardet L, et al.: Treatment of moderate-to-severe psoriasis in adults: An expert consensus statement using a Delphi method to produce a decision-making algorithm. *Ann Dermatol Venerol* 2024;151:103287.
93. Türkiye Psoriasis Tedavi Kılavuzu 2021.
94. EuroGuiDerm guideline for the systemic treatment of psoriasis vulgaris. September 2023, revised version March 2024.
95. Nast A, Amelunxen L, Augustin M, Boehncke WH, Dressler C, Gaskins M, et al. S3 Guideline for the treatment of psoriasis vulgaris, update - Short version part 1 - Systemic treatment. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2018;16(5):645-69.
96. Menter A, Korman NJ, Elmetts CA, Feldman SR, Gelfand JM, Gordon KB, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: section 4. Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with traditional systemic agents. *J Am Acad Dermatol*. 2009;61(3):451-85.
97. Cronstein B. How does methotrexate suppress inflammation? *Clin Exp Rheumatol*. 2010;28(5 Suppl 61):S21-3.
98. Friedman B, Cronstein B. Methotrexate mechanism in treatment of rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine*. 2019;86(3):301-7.
99. Baran W, Batorycka-Baran A, Zychowska M, Bieniek A, Szepietowski JC. Folate supplementation reduces the side effects of methotrexate therapy for psoriasis. *Expert Opin Drug Saf*. 2014;13(8):1015-21.
100. Bath RK, Brar NK, Forouhar FA, Wu GY. A review of methotrexate-associated hepatotoxicity. *J Dig Dis*. 2014;15(10):517-24.
101. Rademaker M, Gupta M, Andrews M, Armour K, Baker C, Foley P, et al. The Australasian Psoriasis Collaboration view on methotrexate for psoriasis in the Australasian setting. *Australas J Dermatol*. 2017;58(3):166-70.
102. National Institute for Health and Care Excellence: Guidelines. Psoriasis: assessment and management. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Copyright © NICE 2019; 2017.

103. Weinstein GD, Frost P. Methotrexate for psoriasis. A new therapeutic schedule. *Arch Dermatol*. 1971;103(1):33-8.
104. Nyfors A, Brodthagen H. Methotrexate for psoriasis in weekly oral doses without any adjunctive therapy. *Dermatologica*. 1970;140(6):345-55.
105. Flytström I, Stenberg B, Svensson A, Bergbrant IM. Methotrexate vs. cyclosporin in psoriasis: effectiveness, quality of life and safety. A randomized controlled trial. *Br J Dermatol*. 2008;158(1):116-21.
106. 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(6):1013-8.
107. Morison WL, Momtaz K, Parrish JA, Fitzpatrick TB. Combined methotrexate-PUVA therapy in the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 1982;6(1):46-51.
108. Zachariae C, Mork NJ, Reunala T, Lorentzen H, Falk E, Karvonen SL, 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(5):495-501.
109. Cheng HS, Rademaker M. Monitoring methotrexate-induced liver fibrosis in patients with psoriasis: utility of transient elastography. *Psoriasis (Auckl)*. 2018;8:21-9.
110. MacDonald A, Burden AD. Noninvasive monitoring for methotrexate hepatotoxicity. *Br J Dermatol*. 2005;152(3):405-8.
111. Chalmers RJ, Kirby B, Smith A, Burrows P, Little R, Horan M, 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(3):444-50.
112. Pannu AK. Methotrexate overdose in clinical practice. *Curr Drug Metab*. 2019;20(9):714-9.
113. 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(2):184-8.
114. Chat VS, Ellebrecht CT, Kingston P, Gondo G, Bell S, Cordoro KM, et al. Vaccination recommendations for adults receiving biologics and oral therapies for psoriasis and psoriatic arthritis: Delphi consensus from the medical board of the National Psoriasis Foundation. *J Am Acad Dermatol*. 2024;90(6):1170-81.
115. Oral cyclosporin in psoriasis: a systematic review on treatment modalities, risk of kidney toxicity and evidence for use in non-plaque psoriasis. A Maza. H Montaudie, E Sbidian, et al JEADV 2011, 25 (Suppl. 2), 19–27 141. Nast A, Gisondi P, Ormerod AD, et al. European S3 Guideline on the systemic treatment of psoriasis vulgaris - update 2015 - short version in cooperation with EADV and IPC. JEADV 2015; 29:27-29
116. Nast A, Amelunxen L, Augustin M, et al. S3 Guideline for the treatment of psoriasis vulgaris; update - short version - Part 1 Systemic treatment. *J Dtsch Dermatol Ges* 2018; May 16(5):645-
117. Gisondi P, Cazzaniga S, Chimenti S et al. Metabolic abnormalities associated with initiation of systemic treatment for psoriasis: evidence from the Italian Psocare Registry. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013 ; 27: 30-41.4
118. Nast A, Smith C, Spuls PI, Avila Valle G et al. EuroGuiDerm Guideline on the systemic treatment of Psoriasis vulgaris - Part 1: treatment and monitoring recommendations. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020 Nov;34(11):2461-2498. doi: 10.1111/jdv.16915. PMID: 33349983.
119. Paziana K, Del Monaco M, Cardonick E et al. Cyclosporin used during pregnancy. *Drug Saf* 2013;36:279-24
120. Neonatal Pregnancy Registry for psoriasis and Rheumatoid Arthritis. Gift of Life Institute Philadelphia PA, 2013
121. Sticherling M, Augustin M, Boehncke W-H et al. Therapy of psoriasis in childhood and adolescence – a German expert consensus. *J Dtsch Dermatol Ges* 2011; 9:815–23.
122. V. DiLernia, L. Stingeni, V. Boccaletti, P.G. et al. Effectiveness and safety of cyclosporine in pediatric plaque psoriasis: a multicentric retrospective analysis. DOI : 10.3109/09546634.2015.1120852
123. Pereira, T., Vieira, A., Fernandes, J, Cyclosporin A treatment in severe childhood psoriasis. *J Eur Acad Dermatol* 2006; 20: 651-6.
124. Erol Koç. Türkiye Psoriasis Tedavi Kılavuzu-2016. *Turkderm, Arch Turk Dermatol Venerology* 2016;50(Suppl 1):29-32.
125. Smith et al. British Association of Dermatologists guidelines for biologic therapy for psoriasis 2020 – a rapid update. doi: 10.1111/BJD.19039
126. Menter et al. Joint AAD-NPF guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with biologics. *J Am Acad Dermatol* 2019, 80 (4), 1035-1038.
127. Smith CH, Jabbar-Lopez ZK, Yiu ZZ et al. British Association of Dermatologists guidelines for biologic therapy for psoriasis 2017. *Br J Dermatol* 2017; 177:628–36
128. EMA/CHMP/148113/2016 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) 25 February 2016.
129. Vena GA, Cassano N. Drug focus: adalimumab in the treatment of moderate to severe psoriasis. *Biologics* 2007;1(2):93-103.
130. Anolik JH, Owen T, Barnard J. Anti-tumor necrosis factor therapy in rheumatoid arthritis alters B-lymphocyte dynamics. *Arthritis Rheum* 2005;52:677.
131. Tracey D, Klareskog L, Sasso EH, et al. Tumor necrosis factor antagonist mechanisms of action: a comprehensive review. *Pharmacol Ther* 2008;117:244-279.
132. 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;24:217-223.
133. Menter A, Tyring SK, Gordon K, et al. Adalimumab therapy for moderate to severe psoriasis: a randomized, controlled phase III trial. *J Am Acad Dermatol* 2008;58:106-115.
134. Gordon K, Papp K, Poulin Y, et al. Long-term efficacy and safety of adalimumab in patients with moderate to severe psoriasis treated continuously over 3 years: results from an open-label extension study for patients from REVEAL. *J Am Acad Dermatol* 2012;66:241-251.
135. Thaci D, Ortonne JP, Chimenti S, et al. A phase IIIb, multicentre, randomized, double-blind, vehicle-controlled study of the efficacy and safety of adalimumab with and without calcipotriol/betamethasone topical treatment in patients with moderate to severe psoriasis: the BELIEVE study. *Br J Dermatol* 2010;163:402-411.
136. 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;68:702-709.
137. C Leonardi, Langley RG, Papp K, et al. Adalimumab for treatment of moderate to severe chronic plaque psoriasis of the hands and feet: efficacy and safety results from REACH, a randomized, placebo-controlled, double blind trial. *Arch Dermatol*. 2011;147(4):429-436.
138. Elewski BE, Okun MM, Papp K, et al. Adalimumab for nail psoriasis: Efficacy and safety from the first 26 weeks of a phase 3, randomized, placebo-controlled trial. *J Am Acad Dermatol*. 2018;78(1):90-99.
139. Humira (Adalimumab) Sağlık Bakanlığı onaylı kısa ürün bilgisi 12.5.2017.
140. Mazzilli S, Zangrilli A, Bavetta M, et al. Is weekly dose of adalimumab a simple approach for resistant psoriasis? *J Dermatolog Treat*. 2018;29(3):233-234.
141. 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.
142. Ko JM, Gottlieb AB, Kerbleski JF. Induction and exacerbation of psoriasis with TNF- blockade therapy: a review and analysis of 127 cases. *J Dermatolog Treat* 2009;20(2):100-8.
143. Leonardi C, Papp K, Strober B, et al. Comprehensive long-term safety of adalimumab from 18 clinical trials in adult patients with moderate to severe plaque psoriasis. *Br J Dermatol*. 2019;180(1):76-85.
144. 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;159:1217-1228.
145. Snast I, Atzmony L, Braun M, et al. Risk for hepatitis B and C virus reactivation in patients with psoriasis on biologic therapies: a retrospective-cohort study and systematic review of the literature. *J Am Acad Dermatol*. 2017;77(1):88-97.
146. Antonella F, Clara De S, Paolo G, et al. Management of patients with psoriasis treated with biological drugs needing a surgical treatment. *Drug Dev Res* 2014;75 Suppl 1:S24-26.
147. Papp K, Thaci D, Marcoux D, et al. Efficacy and safety of adalimumab every other week versus methotrexate once weekly in children and adolescents with severe chronic plaque psoriasis: a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet* 2017;390(10089):40-49.
148. Menter A, Strober BE, Kaplan DH, Kivelevitch D, Prater EF, Stoff B, et al. Joint AAD-NPF guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with biologics. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80(4):1029-1072.
149. Ettehadi P, Greaves MW, Wallach D. Elevated tumour necrosis factor-alpha biological activity in psoriatic skin lesions. *Clin Exp Immunol* 1994; 96:146–51
150. Pathirana D, Ormerod AD, Saiag P, et al. European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. JEADV 2009;23 (Suppl. 2), 5–70.
151. Chong BF, Wong HK. Immunobiologics in the treatment of psoriasis. *Clin Immunol* 2007; 123:129–38.
152. Nestorov I, Zitnik R, DeVries T et al. Pharmacokinetics of subcutaneously administered etanercept in subjects with psoriasis. *Br J Clin Pharmacol* 2006; 62: 435–44
153. Alper S. Etanercept. *Turkderm-2022*;56(Suppl 1):33-36
154. Moore A, Gordon KB, Kang S et al. A randomized, open-label trial of continuous versus interrupted etanercept therapy in the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2007; 56: 598–603
155. Woolacott N, Hawkins N, Mason A et al. Etanercept and efalizumab for the treatment of psoriasis: a systematic review. *Health Technol Assess* 2006; 10: 1–233
156. Nast A, Smith C, Spuls PI et al. EuroGuiDerm Guideline on the systemic treatment of Psoriasis vulgaris – Part 1: treatment and monitoring recommenda-

- tions. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020 Nov; 34(11):2461-2498.
157. Cassano N, Loconsole F, Galluccio A et al. Once-weekly administration of high-dosage Etanercept in patients with plaque psoriasis: results of a pilot experience (power study). *Int J Immunopathol Pharmacol* 2006; 19: 225-229
 158. Tying S, Gordon KB, Poulin Y et al. Long-term safety and efficacy of 50 mg of etanercept twice weekly in patients with psoriasis. *Arch Dermatol* 2007; 143 (6): 719-726
 159. Papp KA, Tying S, Lahfa M et al. A global phase III randomized controlled trial of etanercept in psoriasis: safety, efficacy, and effect of dose reduction. *Br J Dermatol* 2005; 152: 1304-1312
 160. Papp KA, Poulin Y, Bissonnette R, Bourcier M, Toth D, Rosoph L, Poulin-Costello M, Setterfield M, Syrotuik J. Assessment of the long-term safety and effectiveness of etanercept for the treatment of psoriasis in an adult population. *J Am Acad Dermatol*. 2012 Feb;66(2):e33-45.
 161. Collamer AN, Guerrero KT, Henning JS, Battafarano DF. Psoriatic skin lesions induced by tumor necrosis factor antagonist therapy: a literature review and potential mechanisms of action. *Arthritis Rheumatism* 2008; 59: 996-1001.
 162. Melo FJ, Magina S. Clinical management of Anti-TNF-alpha-induced psoriasis or psoriasiform lesions in inflammatory bowel disease patients: a systematic review. *Int J Dermatol* 2018; 57: 1521-1532.
 163. Magliocco MA, Gottlieb AB. Etanercept therapy for patients with psoriatic arthritis and concurrent hepatitis C virus infection: report of 3 cases. *J Am Acad Dermatol* 2004; 51:580-4
 164. Zein NN. Etanercept as an adjuvant to interferon and ribavirin in treatment-naïve patients with chronic hepatitis C virus infection: a phase 2 randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Hepatol* 2005; 42:315-22
 165. Domm S, Cinatl, Mrowietz U. The impact of treatment with tumour necrosis factor-a antagonists on the course of chronic viral infections: a review of the literature. *BJD* 2008 159, pp1217-1228
 166. Stern RS, Nijsten T. Insuring rapid and robust safety assessment. *J Invest Dermatol* 2004; 122: 857-858
 167. Smith CH, Anstey AV, Barker JNWN et al. British Association of Dermatologists guidelines for use of biological interventions in psoriasis 2005. *Br J Dermatol* 2005; 153:486-97
 168. De Simone C, Paradisi A, Capizzi R et al. Etanercept therapy in two patients with psoriasis and concomitant hepatitis C. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54:1102-4
 169. Rokhsar C, Rabhan N, Cohen SR. Etanercept monotherapy for a patient with psoriasis, psoriatic arthritis, and concomitant hepatitis C infection. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54:361-2
 170. Paller AS, Siegfried EC, Langley RG, et al. Etanercept treatment for children and adolescents with plaque psoriasis. *N Engl J Med* 2008;358:241-51
 171. Driessen RJB, van de Kerkhof PCM, De Jong EMGJ. Etanercept combined with methotrexate for high-need psoriasis. *Br J Dermatol* 2008; 159:460-3
 172. Gisondi P, Del Giglio M, Cotena C, Girolomoni G. Combining etanercept and acitretin in the therapy of chronic plaque psoriasis: a 24-week, randomized, controlled, investigator-blinded pilot trial. *Br J Dermatol* 2008; 158:1345-9
 173. Gambichler T, Tigges C, Scola N, Weber J, Skrygan M, Bechara FG, Altmeyer P, Kreuter A. Etanercept plus narrowband ultraviolet B phototherapy of psoriasis is more effective than etanercept monotherapy at 6 weeks. *BJD* 2011, 164, pp1383-1386
 174. Ertam Sağduyu İ. İnfliksımab. *Türkiye Psoriasis Tedavi Kılavuzu* 2021;35-37.
 175. Menter A, Strober BE, Kaplan DH, et al. Joint AAD-NPF guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with biologics. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80(4):1029-1072.
 176. Nast A, Amelunxen L, Augustin M, et al. S3 Guideline for the treatment of psoriasis vulgaris, update - Short version part 1 - Systemic treatment. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2018;16(5):645-669.
 177. Reich K, Wozel G, Zheng H, van Hoogstraten HJ, Flint L, Barker J. Efficacy and safety of infliximab as continuous or intermittent therapy in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: results of a randomized, long-term extension trial (RESTORE2). *Br J Dermatol*. 2013;168(6):1325-1334.
 178. Gottlieb AB, Evans R, Li S, et al. Infliximab induction therapy for patients with severe plaque-type psoriasis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Acad Dermatol*. 2004;51(4):534-542.
 179. Reich K, Nestle FO, Papp K, et al. Infliximab induction and maintenance therapy for moderate-to-severe psoriasis: a phase III, multicenter, double-blind trial. *Lancet*. 2005;366(9494):1367-1374.
 180. Feldman SR, Gordon KB, Bala M, et al. Infliximab treatment results in significant improvement in the quality of life of patients with severe psoriasis: a double-blind placebo-controlled trial. *Br J Dermatol*. 2005;152(5):954-960.
 181. Reich K, Nestle FO, Papp K, et al. Improvement in quality of life with infliximab induction and maintenance therapy in patients with moderate-to-severe psoriasis: a randomized controlled trial. *Br J Dermatol*. 2006;154(6):1161-1168.
 182. Bissonnette R, Poulin Y, Guenther L, Lynde CW, Bolduc C, Nigen S. Treatment of palmoplantar psoriasis with infliximab: a randomized, double-blind placebo-controlled study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011;25(12):1402-1408.
 183. Tracey D, Klareskog L, Sasso EH, Salfeld JG, Tak PP. Tumor necrosis factor antagonist mechanisms of action: a comprehensive review. *Pharmacol Ther* 2008;117:244-279.
 184. Delgado Frías E, Díaz González JF. [Certolizumab Pegol]. *Reumatol Clin* 2011;6S3:7-11.
 185. Gottlieb AB, Blauvelt A, Thaği D, et al. Certolizumab Pegol for the treatment of chronic plaque psoriasis: results through 48 weeks from 2 phase 3, multicenter, randomized, double-blinded, placebo-controlled studies (CIMPA-SI-1 and CIMPA-SI-2). *J Am Acad Dermatol* 2018;79(2):302-314.
 186. Lebwohl M, Blauvelt A, Paul C, et al. Certolizumab Pegol for the treatment of chronic plaque psoriasis: results through 48 weeks of a phase 3, multicenter, randomized, double-blind, etanercept- and placebo-controlled study (CIM-PACT). *J Am Acad Dermatol* 2018;79(2):266-276.
 187. Yaylı S. Sertolizumab. *Turkderm - Turk Arch Dermatol Venereol* 2022;56(1):45-47.
 188. Korge B, Vanhootehem O, Lynde CW, et al. Certolizumab Pegol for the treatment of plaque psoriasis in routine clinical practice: one-year results from the CIMREAL study. *Dermatol Ther (Heidelb)* 2024;14(8):2077-2092.
 189. <https://www.guidelines.edf.one/guidelines/psoriasis-guideline>. Euroguidem guideline for the systemic treatment of psoriasis vulgaris. Revised version March 2024.
 190. Mariette X, Förger F, Abraham B, et al. Lack of placental transfer of certolizumab pegol during pregnancy: results from CRIB, a prospective, postmarketing, pharmacokinetic study. *Ann Rheum Dis* 2018;77(2):228-233.
 191. Clowse MEB, Förger F, Hwang C, et al. Minimal to no transfer of certolizumab pegol into breast milk: results from CRADLE, a prospective, postmarketing, multicenter, pharmacokinetic study. *Ann Rheum Dis* 2017;76(11):1890-1896.
 192. Menter A, Strober BE, Kaplan DH, et al. Joint AAD-NPF guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with biologics. *J Am Acad Dermatol* 2019;80:1029-72.
 193. Glatt S, Taylor PC, McInnes IB, et al. Efficacy and safety of bimekizumab as add-on therapy for rheumatoid arthritis in patients with inadequate response to certolizumab pegol: a proof-of-concept study. *Ann Rheum Dis* 2019;78:1033-1040.
 194. 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.
 195. 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
 196. aCroxall JD: Ustekinumab: a review of its use in the management of moderate to severe plaque psoriasis. *Drugs*. 2011;71:1731-53.
 197. Luo J, Wu SJ, Lacy ER, et al: Structural basis for the dual recognition of IL12 and IL-23 by ustekinumab. *J Mol Biol* 2010;402:797-812.
 198. 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.
 199. Langley R., et al. Poster presented at the EADV, Prague, Czech Republic 27-31 Sep 2012. P976. 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.
 200. 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
 201. 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.
 202. 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.
 203. 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. 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.
 204. 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.
 205. 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
 206. Warren RB, Smith CH, Yiu ZZ, et al: Differential Drug Survival of Biologic-T-

- herapies for the Treatment of Psoriasis: A Prospective Observational Cohort Study from the British Association of Dermatologists Biologic Interventions Register (BADBIR). *J Invest Dermatol* 2015;135:263240.
207. 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.
 208. 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.
 209. 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.
 210. 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.
 211. 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.
 212. Glatt S, Baeten D, Baker T, Griffiths M, Ionescu L, Lawson ADG, et al: Dual IL-17A and IL-17F neutralisation by bimekizumab in psoriatic arthritis: evidence from preclinical experiments and a randomised placebo-controlled clinical trial that IL-17F contributes to human chronic tissue inflammation. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(4):523-32.
 213. Thapar M, Patel M, Gordon K. Bimekizumab for the treatment of psoriasis. *Immunotherapy*. 2024;16(7):431-46.
 214. Adams R, Maroof A, Baker T, Lawson ADG, Oliver R, Paveley R, et al. Bimekizumab, a Novel Humanized IgG1 Antibody That Neutralizes Both IL-17A and IL-17F. *Front Immunol*. 2020;11:1894.
 215. Reis J, Vender R, Torres T. Bimekizumab: The First Dual Inhibitor of Interleukin (IL)-17A and IL-17F for the Treatment of Psoriatic Disease and Ankylosing Spondylitis. *BioDrugs*. 2019;33(4):391-9.
 216. Reich K, Papp KA, Blauvelt A, Langley RG, Armstrong A, Warren RB, et al. Bimekizumab versus ustekinumab for the treatment of moderate to severe plaque psoriasis (BE VIVID): efficacy and safety from a 52-week, multicentre, double-blind, active comparator and placebo controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2021;397(10273):487-98.
 217. Gordon KB, Foley P, Krueger JG, Pinter A, Reich K, Vender R, et al. Bimekizumab efficacy and safety in moderate to severe plaque psoriasis (BE READY): a multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised withdrawal phase 3 trial. *Lancet*. 2021;397(10273):475-86.
 218. Warren RB, Blauvelt A, Bagel J, Papp KA, Yamauchi P, Armstrong A, et al. Bimekizumab versus Adalimumab in Plaque Psoriasis. *N Engl J Med*. 2021;385(2):130-41.
 219. Reich K, Warren RB, Lebwohl M, Gooderham M, Strober B, Langley RG, et al. Bimekizumab versus Secukinumab in Plaque Psoriasis. *N Engl J Med*. 2021;385(2):142-52.
 220. Gordon KB, Langley RG, Warren RB, Okubo Y, Rosmarin D, Lebwohl M, et al. Bimekizumab safety in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: pooled data from up to 3 years of treatment in randomized phase III trials. *Br J Dermatol*. 2024;190(4):477-85.
 221. Gordon KB, Langley RG, Warren RB, Okubo Y, Stein Gold L, Merola JF, et al. Bimekizumab Safety in Patients With Moderate to Severe Plaque Psoriasis: Pooled Results From Phase 2 and Phase 3 Randomized Clinical Trials. *JAMA Dermatol*. 2022;158(7):735-44.
 222. Fieldhouse KA, Ukaibe S, Crowley EL, Khanna R, O'Toole A, Gooderham MJ. Inflammatory bowel disease in patients with psoriasis treated with interleukin-17 inhibitors. *Drugs Context*. 2020;9.
 223. Hiruma J, Harada K, Hirayama M, Egusa C, Tobita R, Masuda-Kuroki K, et al. Blockade of the IL-17 signaling pathway increased susceptibility of psoriasis patients to superficial fungal infections. *J Dermatol Sci*. 2021;101(2):145-6.
 224. Armstrong AW, Blauvelt A, Mrowietz U, Strober B, Gisondi P, Merola JF, et al. A Practical Guide to the Management of Oral Candidiasis in Patients with Plaque Psoriasis Receiving Treatments That Target Interleukin-17. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2022;12(3):787-800.
 225. Tomalin LE, Russell CB, Garcet S, et al. Short-term transcriptional response to IL-17 receptor- α antagonism in the treatment of psoriasis. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;S0091-6749(19):32599.
 226. Guttman-Yassky E, Krueger JG. IL-17C: a unique epithelial cytokine with potential for targeting across the spectrum of atopic dermatitis and psoriasis. *J Invest Dermatol*. 2018;138(7):1467-1469.
 227. Salinger DH, Endres CJ, Martin DA, Gibbs MA. A semi-mechanistic model to characterize the pharmacokinetics and pharmacodynamics of brodalumab in healthy volunteers and subjects with psoriasis in a first-in-human single ascending dose study. *Clin Pharmacol Drug Dev*. 2014;3(4):276-283.
 228. Endres CJ, Salinger DH, Köck K, et al. Population pharmacokinetics of brodalumab in healthy adults and adults with psoriasis from single and multiple dose studies. *J Clin Pharmacol*. 2014;54(11):1230-1238.
 229. Papp KA, Reich K, Paul C, et al. A prospective phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study of brodalumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis. *Br J Dermatol*. 2016;175(2):273-286.
 230. Lebwohl M, Strober B, Menter A, et al. Phase 3 studies comparing brodalumab with ustekinumab in psoriasis. *N Engl J Med*. 2015;373(14):1318-1328.
 231. Facheris P, Valenti M, Pavia G, Guanzirio E, Narcisi A, Borroni RG, Costanzo A. Brodalumab: A new way to inhibit IL-17 in psoriasis. *Dermatol Ther*. 2020 May;33(3):e13403. doi: 10.1111/dth. 13403. Epub 2020 Apr 27. PMID:32285564 Review.
 232. Yamasaki K, Nakagawa H, Kubo Y, Ootaki K. Japanese Brodalumab study group. Efficacy and safety of brodalumab in patients with generalized pustular psoriasis and psoriatic erythroderma: results from a 52-week, open-label study. *Br J Dermatol*. 2017;176(3):741-751. 33.
 233. Nakagawa H, Niuro H, Ootaki K. Japanese brodalumab study group. Brodalumab, a human anti-interleukin-17-receptor antibody in the treatment of Japanese patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: efficacy and safety results from a phase II randomized controlled study. *J Dermatol S*
 234. Syed YY. Iksekizumab: A Review in Moderate to Severe Plaque Psoriasis. *Am J Clin Dermatol*. 2017;18:147-58.
 235. Blegvad C, Skov L, Zachariae C. Iksekizumab for the treatment of psoriasis: an update on new data since first approval. *Expert Rev Clin Immunol*. 2019;15(2):111-121.
 236. Markham A. Iksekizumab: First global approval. *Drugs* 2016;76:901-5.
 237. Gordon KB, Blauvelt A, Papp KA, et al. Phase 3 Trials of Iksekizumab in Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis. *N Engl J Med*. 2016;375(4):345-56.
 238. Fleming P. Iksekizumab and psoriasis: an important entry into the therapeutic landscape. *Br J Dermatol*. 2018;178(3):585-586.
 239. Guenther L, Potts Bleakman A, Weisman J, et al. Iksekizumab Results in Persistent Clinical Improvement in Moderate-to-Severe Genital Psoriasis During a 52 Week, Randomized, Placebo-Controlled, Phase 3 Clinical Trial. *Acta Derm Venereol*. 2020;100(1):adv00006.
 240. Blauvelt A, Papp K, Gottlieb A, et al. A head-to-head comparison of Iksekizumab vs. guselkumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: 12-week efficacy, safety and speed of response from a randomized, double-blinded trial. *Br J Dermatol*. 2020;182(6):1348-58.
 241. Ertam Sağduyu İ. Iksekizumab. *Türkiye Psoriasis Tedavi Kılavuzu* 2021;52-54.
 242. Lynde CW, Poulin Y, Vender R, et al. Interleukin 17A: Toward a new understanding of psoriasis pathogenesis. *JAAD* 2014;71(1):141-150.
 243. Cosentyx [prescribing information]. East Hanover, NJ: Novartis Pharmaceutical Corp; June 2020
 244. Verxant (Sekukinumab) Sağlık Bakanlığı onaylı kısa ürün bilgisi 28.5.2019.
 245. 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.
 246. Taçi 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.
 247. Reich K, Sullivan J, Arenberger P, et al. Effect of secukinumab on the clinical activity and disease burden of nail psoriasis: 32-week results from the randomized placebo-controlled TRANSFIGURE trial. *Br J Dermatol*. 2019 Nov;181(5):954-966.
 248. Gottlieb A, Sullivan J, vanDoorn M, et al. Secukinumab shows significant efficacy in palmoplantar psoriasis: results from GESTURE, a randomized controlled trial. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76(1):70-80.
 249. Kircik L, Fowler J, Weiss J, et al. Efficacy of secukinumab for moderate to severe head and neck psoriasis over 52 weeks: pooled analysis of four phase 3 studies. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2016;6(4):627-638.
 250. Gottlieb AB, Langley RG, Philipp S, et al. Secukinumab improves physical function in subjects with plaque psoriasis & psoriatic arthritis: results from two randomized, phase 3 trials. *J Drugs Dermatol*. 2015;14(8):821-833.
 251. Weng HJ, Wang TS, et al. Clinical experience of secukinumab in the treatment of erythrodermic psoriasis: a case series. *Br J Dermatol*. 2018;178(6):1439-1440.
 252. Mugheddu C, Atzori L, Lappi A, et al. Successful secukinumab treatment of generalized pustular psoriasis and erythrodermic psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31(9):e420-e421.
 253. A. Nast, C. Smith, P.I. Spuls, et al. EuroGuiDerm Guideline on the systemic treatment of Psoriasis vulgaris – Part 1: treatment and monitoring recommendations. *JEADV* 2020, 34, 2461–2498.
 254. European Medicines Agency. Cosentyx - Summary of product characteristics (Annex I). 01/04/2016 Cosentyx -EMA/H/C/003729 -II/0008. Updated 02/05/2016 Accessed Nov 28, 2016
 255. Ohtsuki M, Morita A, Abe M, et al. Secukinumab efficacy and safety in Japanese patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: subanalysis from ERASURE, a randomized, placebo-controlled, phase 3 study. *J Dermatol*. 2014;41(12): 1039-1046.
 256. Kammüller M, Tsai TF, Griffiths CEM, et al. Inhibition of IL-17A by secukinumab shows no evidence of increased Mycobacterium tuberculosis infections. *Clin Transl Immunology*. 2017 Aug; 6(8): e152.

257. Kammüller M, Tsai TF, Griffiths CEM, et al. Inhibition of IL-17A by secukinumab shows no evidence of increased Mycobacterium tuberculosis infections. *ClinTransl Immunology*. 2017 Aug; 6(8): e152.
258. Elewski BE, Baddley JW, Deodhar AA, et al. Association of secukinumab treatment with tuberculosis reactivation in patients with psoriasis, psoriatic arthritis or ankylosing spondylitis. *JAMA Dermatol*.doi:10.1001/jamadermatol.2020.3257.17.
259. Ekinci AP, Bölük KN, Kobaner GB. Secukinumab and acitretin as a combination therapy for three clinical forms of severe psoriasis in multi-drug refractory patients: A case series of high efficacy and safety profile. *Dermatol Ther* 2021 Jan;34(1):e14704. doi: 10.1111/dth.14704. Epub 2021 Jan 3.
260. Miao C, Chen Y, Wang Z, Xiang X, Liu Y, Xu Z. Real-world data on the use of secukinumab and acitretin in pediatric generalized pustular psoriasis. *J Dermatol* 2023 Feb;50(2):258-261. doi: 10.1111/1346-8138.16551. Epub 2022 Aug 18.
261. Menter A, Strober BE, Kaplan DH, et al. Joint AAD-NPF guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with biologics. *J Am Acad Dermatol*. 2019 Apr;80(4):1029-1072.
262. Yeung J, Gooderham MJ, Grewal P, et al. Management of Plaque Psoriasis With Biologic Therapies in Women of Child-Bearing Potential Consensus Paper. *J Cutan Med Surg*. 2020;24(1_suppl):35-145.
263. Chiricozzi A, Antonioli L, Panduri S, et al. Risankizumab for the treatment of moderate to severe psoriasis. *Expert Opin Biol Ther*. 2019 Jan;19(1):1-8.
264. Amin M, Darji K, No DJ, Wu JJ. Review of phase III trial data on IL-23 inhibitors tildrakizumab and guselkumab for psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017 Oct;31(10):1627-1632.
265. Blauvelt A, Papp KA, Griffiths CE, et al. Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the continuous treatment of patients with moderate to severe psoriasis: Results from the phase III, double-blinded, placebo- and active comparator-controlled VOYAGE 1 trial. *J Am Acad Dermatol*. 2017 Mar;76(3):405-417.
266. Gordon KB, Blauvelt A, Foley P, et al. Efficacy of guselkumab in subpopulations of patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: a pooled analysis of the phase III VOYAGE 1 and VOYAGE 2 studies. *Br J Dermatol*. 2018 Jan;178(1):132-139.
267. Griffiths CEM, Papp KA, Kimball AB, et al. Long-Term Efficacy of Guselkumab for the Treatment of Moderate-to-Severe Psoriasis: Results from the Phase 3 VOYAGE 1 Trial Through Two Years. *J Drugs Dermatol*. 2018 Aug 1;17(8):826-832.
268. Reich K, Griffiths CEM, Gordon KB, et al. Maintenance of clinical response and consistent safety profile with up to 3 years of continuous treatment with guselkumab: Results from the VOYAGE 1 and VOYAGE 2 trials. *J Am Acad Dermatol*. 2020 Apr;82(4):936-945.
269. Yiu ZZ, Warren RB. Guselkumab for psoriasis: a critical appraisal of Phase III studies. *Immunotherapy*. 2018 Jan;10(1):67-75.
270. Nakamura M, Lee K, Jeon C, et al. Guselkumab for the Treatment of Psoriasis: A Review of Phase III Trials. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2017 Sep;7(3):281-292.
271. Reich K, Armstrong AW, Foley P, et al. Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the treatment of patients with moderate to severe psoriasis with randomized withdrawal and retreatment: Results from the phase III, double-blind, placebo- and active comparator-controlled VOYAGE 2 trial. *J Am Acad Dermatol*. 2017 Mar;76(3):418-431.
272. Langley RG, Tsai TF, Flavin S, et al. Efficacy and safety of guselkumab in patients with psoriasis who have an inadequate response to ustekinumab: results of the randomized, double-blind, phase III NAVIGATE trial. *Br J Dermatol*. 2018 Jan;178(1):114-123.
273. Reich K, Armstrong AW, Foley P, et al. Guselkumab versus secukinumab for the treatment of moderate-to-severe psoriasis (ECLIPSE): a phase 3, randomized controlled trial. *Lancet*. 2019;394(10201):831-839.
274. Warren RB, Puig L, Gulliver WP, et al. A novel approach to biologic treatment in psoriasis: Guselkumab in super-responders—The GUIDE study design. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2023;37(2):e117-e120.
275. Warren RB, Blauvelt A, Puig L, et al. Efficacy and safety of every-8-week versus every-16-week guselkumab dosing in psoriasis super-responders: 68-week results from the GUIDE study. *JAMA Dermatol*. 2024;160(2):121-130.
276. Warren RB, Puig L, Blauvelt A, et al. Treatment withdrawal and retreatment in guselkumab-treated psoriasis super-responders: Part 3 of the GUIDE study. *J Am Acad Dermatol*. 2024. doi:10.1016/j.jaad.2024.03.021.
277. Warren RB, Gordon KB, Puig L, et al. Long-term benefit of early intervention with guselkumab in super-responders: Results from the GUIDE study. *Br J Dermatol*. 2023;191(Suppl 3):l3ae360.075.
278. Reich K, Armstrong AW, Foley P, et al. Guselkumab maintains clinical response in psoriasis through 4 years: VOYAGE 1 final results. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2022;36(5):724-731.
279. Lebwohl M, Strober BE, Griffiths CEM, et al. Long-term efficacy of guselkumab in moderate-to-severe plaque psoriasis: results from the ECLIPSE trial through week 252. *J Am Acad Dermatol*. 2023;89(2):313-321.
280. Warren RB, Blauvelt A, Bagel J, et al. Long-term efficacy and safety of guselkumab: a five-year update. *J Drugs Dermatol*. 2022;21(5):528-536.
281. Armstrong AW, Paul C, Puig L, et al. Safety of guselkumab in patients with moderate-to-severe psoriasis: pooled results from VOYAGE 1 and VOYAGE 2 through one year. *J Am Acad Dermatol*. 2020;82(6):1322-1331.
282. Nast A, Smith C, Spuls PI, et al. EuroGuiDerm guideline on the systemic treatment of chronic plaque psoriasis in adults. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2023;37(4):533-570.
283. Warren RB, Smith CH, Yiu ZZN, et al. British Association of Dermatologists guidelines for biologic therapy for psoriasis 2020: a rapid update. *Br J Dermatol*. 2020;183(4):628-637.
284. Zhu Y, Marini JC, Song M, et al. Immunoecnicity of Guselkumab Is Not Clinically Relevant in Patients with Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis. *J Invest Dermatol*. 2019 Aug;139(8):1830-1834.e6.
285. Lambert J, Puig L, Yélamos O, et al. Consensus-based European guidelines for psoriasis in patients with cancer: Part 2 – practical recommendations. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2024;38(2):215-229.
286. Deodhar A, Helliwell PS, Boehncke WH, et al. Guselkumab in patients with active psoriatic arthritis (DISCOVER-1): a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2020;395(10230):1115-25.
287. Mease PJ, Rahman P, Gottlieb AB, et al. Guselkumab in biologic-naïve patients with active psoriatic arthritis (DISCOVER-2): a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2020;395(10230):1126-36.
288. Smolen JS, et al. EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2023;82(1):7-17.
289. Coates LC, et al. GRAPPA 2021 treatment recommendations. *Arthritis Rheumatol*. 2022;74(4):479-493.
290. Mease PJ, et al. COSMOS: Guselkumab in axial involvement of PsA. *Ann Rheum Dis*. 2023;82(5):630-638.
291. Pang Y, D'Cunha R, Winzenborg I, et al. Risankizumab: Mechanism of action, clinical and translational science. *Clin Transl Sci* 2024;17(1):e13706.
292. Adigün E. Interleukin-23 inhibitörleri. *Turkderm - Turk Arch Dermatol Venereol* 2022;56(1):57-63.
293. Strober B, Menter A, Leonardi C, et al. Efficacy of risankizumab in patients with moderate- to-severe plaque psoriasis by baseline demographics, disease characteristics and prior biologic therapy: an integrated analysis of the phase III Ulimma-1 and Ulimma-2 studies. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2020;34(12):2830-2838.
294. Reich K, Gooderham M, Taçi D, et al. Risankizumab compared with adalimumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis (IMMvent): a randomised, double-blind, active-comparator-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2019;394(10198):576-586.
295. Warren RB, Blauvelt A, Poulin Y, et al. Efficacy and safety of risankizumab vs. secukinumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis (IMMmerge): Results from a phase 3, randomised, open-label, efficacy assessor-blinded clinical trial. *Br J Dermatol* 2021;184(1):50-59.
296. Bağcı A, Maliyar K, Mansour M, et al. Real-world effectiveness and safety of risankizumab in adult patients with plaque psoriasis: A 1-year international multicenter retrospective cohort study. *J Am Acad Dermatol* 2024;91(3):513-515.
297. Baykal Selçuk L, Ermiş Akkuş H, Akşan B, Aksu Arica D. Risankizumab and guselkumab for psoriasis: a 1-year real-world practice indirect comparison. *An Bras Dermatol* 2025;100(2):293-299.
298. Woods RH. Potential cerebrovascular accident signal for risankizumab: A disproportionality analysis of the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). *Br J Clin Pharmacol* 2023;89(8):2386-2395.
299. <https://www.guidelines.edf.one/guidelines/psoriasis-guideline>. Euroguiderm guideline for the systemic treatment of psoriasis vulgaris. Revised version March 2024.
300. Menter A, Strober BE, Kaplan DH, et al. Joint AAD-NPF guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with biologics. *J Am Acad Dermatol*. 2019 Apr;80(4):1029-1072.
301. Yeung J, Gooderham MJ, Grewal P, et al. Management of Plaque Psoriasis With Biologic Therapies in Women of Child-Bearing Potential Consensus Paper. *J Cutan Med Surg*. 2020;24(1_suppl):35-145.
302. Chiricozzi A, Antonioli L, Panduri S, et al. Risankizumab for the treatment of moderate to severe psoriasis. *Expert Opin Biol Ther*. 2019 Jan;19(1):1-8.
303. Amin M, Darji K, No DJ, Wu JJ. Review of phase III trial data on IL-23 inhibitors tildrakizumab and guselkumab for psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017 Oct;31(10):1627-1632.
304. Gordon KB, Reich K, Crowley JJ, et al. Disease activity and treatment efficacy using patient-level Psoriasis Area and Severity Index scores from tildrakizumab phase 3 clinical trials. *J Dermatolog Treat*. 2020 Apr 30:1-10.
305. Frampton JE. Tildrakizumab: A Review in Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis. *Am J Clin Dermatol*. 2019 Apr;20(2):295-306.
306. Papp KA, Reich K, Blauvelt A, et al. Efficacy of tildrakizumab for moderate-to-severe plaque psoriasis: pooled analysis of three randomized controlled trials at weeks 12 and 28. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019 Jun;33(6):1098-1106.
307. Pithadia DJ, Reynolds KA, Lee EB, et al. Tildrakizumab in the treatment of psoriasis: latest evidence and place in therapy. *Ther Adv Chronic Dis*. 2019

- Aug 12;10:2040622319865658.
308. Blauvelt A, Sofen H, Papp K, et al. Tildrakizumab efficacy and impact on quality of life up to 52 weeks in patients with moderate-to-severe psoriasis: a pooled analysis of two randomized controlled trials. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019 Dec;33(12):2305-2312.
 309. Kimball AB, Papp KA, Reich K, et al. Efficacy and safety of tildrakizumab for plaque psoriasis with continuous dosing, treatment interruption, dose adjustments and switching from etanercept: results from phase III studies. *Br J Dermatol*. 2020 Jun;182(6):1359-1368.
 310. Reich K, Warren RB, Iversen L, et al. Long-term efficacy and safety of tildrakizumab for moderate-to-severe psoriasis: pooled analyses of two randomized phase III clinical trials (reSURFACE 1 and reSURFACE 2) through 148 weeks. *Br J Dermatol*. 2020 Mar;182(3):605-617.
 311. Papp KA, Blauvelt A, Bukhalo M, et al. Efficacy and safety of tildrakizumab in patients with moderate-to-severe psoriasis: Results from reSURFACE 2. *Lancet*. 2017;390(10091):276-288.
 312. Thaçi D, Warren RB, Pinter A, et al. Sustained response and low immunogenicity with tildrakizumab in chronic plaque psoriasis: 3-year reSURFACE study data. *Br J Dermatol*. 2020;182(4):840-848.
 313. Griffiths CEM, Warren RB, Lebwohl MG, et al. Impact of tildrakizumab treatment on quality of life in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis. *J Dermatolog Treat*. 2021;32(4):388-394.
 314. Papp KA, Bissonnette R, Gooderham M, et al. Real-world experience with tildrakizumab in patients with comorbid conditions. *J Drugs Dermatol*. 2020;19(7):646-652.
 315. Blauvelt A, Thaçi D, Gooderham MJ, et al. Long-term safety and efficacy of tildrakizumab in moderate-to-severe plaque psoriasis: 5-year extension data. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2021;11(5):1729-1740.
 316. James JB, Otto T, Gao J. Oral psoriasis therapies. *Dermatol Clin* 2024;42:357-63. doi:10.1016/j.det.2024.02.013.
 317. Nassim D, Alaj A, Ifri A, Pehr K: Apremilast in dermatology: A review of literature. *Dermatol Ther* 2020;33:e14261.
 318. Fukasawa T, Yoshizaki-Pgawa A, Enomoto A, et al.: Apremilast decreased pro-inflammatory cytokines and subsequently increased inhibitory ones in psoriasis: A prospective cohort study. *Acta Derm Venereol* 2024;104:adv37555. doi:10.2340/actadv.v104.37555.
 319. Hawkes J, Al-Saedy M, Bouche N: The psoriasis treatment pipeline: An overview and update. *Dermatol Clin* 2024;42:365-75. doi:10.1016/j.det.2024.02.006.
 320. Fukushima-Nomura A, Takamiyagi S, Kakuta R, et al.: Apremilast is a potentially useful treatment for severe palmoplantar pustulosis with extra-palmoplantar symptoms. *Skin Health Dis* 2024;4:e336. doi:10.1002/ski2.336.
 321. Merola J, Parish LC, Guenther L, et al.: Efficacy and safety of apremilast in patients with moderate-to-severe genital psoriasis: Results from DISCREET, a phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Acad Dermatol* 2024;495-492. doi:10.1016/j.jaad.2023.10.020.
 322. Türkiye Psoriasis Tedavi Kılavuzu 2021. Available from: www.psoriasisder-negi.org.
 323. Fibrillo L, Becket E, Lucas R, et al.: Efficacy and safety of apremilast in pediatric patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: 16-week results from SPROUT, a randomized controlled trial. *J Am Acad Dermatol* 2024;90(6):1232-9.
 324. Blairs HA: Apremilast: First pediatric approval. *Pediatr Drugs* 2024. doi:10.1007/s40272-024-00668-0.
 325. Wang J, Zhao Y, Zhang R: Apremilast treatment for pediatric inverse psoriasis. *Pediatr Dermatol* 2024;41:1244-5.
 326. McMullan P, Yaghi M, Truong M, et al.: Safety of dermatologic medications in pregnancy and lactation: An update - Part I: Pregnancy. *J Am Acad Dermatol* 2024;91(4):619-48.
 327. Campione E, Zarabian N, Cosio T, et al.: Apremilast as a potential targeted therapy for metabolic syndrome in patients with psoriasis: An observational analysis. *Pharmaceutics* 2024;17:989. doi:10.3390/ph17080989. Available from: <https://www.mdpi.com/journal/pharmaceutics>.
 328. Fan T, Wang W, Wang Y, et al.: PDE4 inhibitors: Potential protective effects in inflammation and vascular diseases. *Front Pharmacol* 2024;11:1407871. doi:10.3389/fphar.2024.1407871.
 329. Barbarroja N, López-Medina C, Escudero-Contreras A, Arias de la Rosa IA: Clinical and molecular insights into cardiovascular disease in psoriatic patients and the potential protective role of apremilast. *Front Immunol* 2024;15:1459185. doi:10.3389/fimmu.2024.1459185.
 330. Megna M, Lauletta G, Tommasino N, et al.: Management of psoriasis patients with serious infectious diseases. *Adv Ther* 2024;41:2099-2111. doi:10.1007/s12325-024-02873-2.
 331. Jugovac V, Gulim M, Baric D, et al.: Treatment of plaque-psoriasis in HIV-positive patients. *Acta Dermatovenereol APA* 2024;33:37-40. doi:10.15570/actaapa.2024.8.
 332. Chat VS, Ellebrecht CT, Kingston P: Vaccination recommendations for adults receiving biologics and oral therapies for psoriasis and psoriatic arthritis: Delphi consensus from the medical board of the National Psoriasis Foundation. *J Am Acad Dermatol* 2024;90(6):1171-81. doi:10.1016/j.jaad.2023.12.070.
 333. James WA, Rosenberg AL, Wu JJ, et al.: Full guidelines from the Medical Board of the National Psoriasis Foundation: Perioperative management of systemic immunomodulatory agents in patients with psoriasis and psoriatic arthritis. *J Am Acad Dermatol* 2024;91(2):251.e11.
 334. EuroGuiDerm guideline for the systemic treatment of psoriasis vulgaris. September 2023, revised version March 2024.
 335. Hoy SM. Deucravacitinib: First approval. *Drugs* 2022;82:1671-1679.
 336. Roskoski Jr R. Deucravacitinib is an allosteric TYK 2 protein kinase inhibitor FDA-approved for the treatment of psoriasis. *Pharmacological Research* 2023;189:106642.
 337. Potestio L, Ruggiero A, Fabbrocini G, Martora F, Megna M. Psoriasis: Targets and Therapy 2023;13:19-26.
 338. Nast A, Spuls AI, Dressler C: Deucravacitinib. Euroguiderm Guideline for the systemic treatment of psoriasis vulgaris. 2024; 95-100.
 339. Carrascosa JM, Jacobs I, Petersel D, Strohal R. Biosimilar Drugs for Psoriasis: Principles, Present, and Near Future. *Dermatol Ther (Heidelb)* 2018; 8:173-194.
 340. US Food and Drug Administration. Scientific considerations in demonstrating biosimilarity to a reference product: guidance for industry. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM291128.pdf> (2015).
 341. Kuhlmann M, Covic A. The protein science of biosimilars. *Nephrol Dial Transplant*. 2006;21(Suppl 5):v4-8.
 342. Expert Committee on Biological Standardization. Guidelines on evaluation of similar biotechnological products (SBPs). http://www.who.int/biologicals/areas/biological_therapeutics/BIOETHERAPEUTICS_FOR_WEB_22APRIL2010.pdf (2009).
 343. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2015/01/WC500180219.pdf (2014).
 344. TİTCK Biyobenzer Tıbbi Ürünler Hakkında Kılavuz. Eylül 2024
 345. Reynolds, K. A., Pithadia, D. J., Lee, E. B., Han, G., & Wu, J. J. (2020). Are biosimilars approved for use in psoriasis safe enough to replace leading biologic therapies? A review. *Expert Opinion on Drug Safety*. doi:10.1080/14740338.2020.1737674
 346. Inotai A, Prins CPJ, Csanadi M, et al. Is there a reason for concern or is it just a hype? A systematic literature review of the clinical consequences of switching from originator biologics to biosimilars. *Expert Opin Biol Ther*. 2017;17(8):915-926.
 347. Cohen AD, Vender R, Naldi L, Kalb RE, Torres T, Rajagopalan M, van der Walt J, Puig L, Young HS. Biosimilars for the treatment of patients with psoriasis: A consensus statement from the Biosimilar Working Group of the International Psoriasis Council. *JAAD Int*. 2020 Nov 23;1(2):224-230
 348. Dalkılıç E, Ateş A, Haznedaroğlu Ş, Keskin G, Koca SS, Özbalkan Z, Şentürk T, Uğurlu S, Yazıcı A, Gül A. Türkiye Romatoloji Derneği biyobenzer ilaçlar ulusal tedavi önerileri. *J Turk Soc Rheumatol*. 2018 Dec;10(2):85-87. doi:10.2399/raed.18.18023.
 349. Ruiz-Villaverde R, Galán-Gutiérrez M, Llamas-Velasco M, Salgado-Boquete L, Puig L, de la Cueva P, Carrascosa JM; Spanish Psoriasis Group (GPs). [Translated article] Updated Position of the Spanish Psoriasis Group (GPs) on the Use of Biosimilar Drugs in Moderate to Severe Psoriasis. *Actas Dermosifiliogr*. 2023 Jun;114(6):T494-T501.
 350. Shankar G, et al. Assessment and reporting of the immunogenicity of biologic drugs: A tutorial. *Bioanalysis*. 2014;6(2):165-178.
 351. Rosenberg AS. Effects of protein aggregates: an immunologic perspective. *AAPS J*. 2006;8(3):E501-E507.
 352. Baert F, et al. Influence of immunogenicity on the long-term efficacy of infliximab in Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2003;348(7):601-608.
 353. Reich K, et al. Infliximab in moderate-to-severe plaque psoriasis: a randomized controlled trial. *Lancet*. 2005;366(9494):1367-1374.
 354. Vincent FB, et al. Antidrug antibodies to biologic therapies: Theoretical and clinical perspectives. *Front Immunol*. 2013;4:1-13.
 355. Van Schouwenburg PA, et al. Immunogenicity of anti-TNF biologic therapies for rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2013;9(3):164-172.
 356. Menter A, et al. Long-term efficacy and safety of certolizumab pegol in plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2018;79(2):266-276.e5.
 357. Krueger GG, et al. A human interleukin-12/23 monoclonal antibody for the treatment of psoriasis. *N Engl J Med*. 2007;356(6):580-592.
 358. Blauvelt A, et al. Efficacy and safety of guselkumab in moderate-to-severe psoriasis. *Lancet*. 2017;390(10091):228-238.
 359. Reich K, et al. Tildrakizumab versus placebo or etanercept for chronic plaque psoriasis (reSURFACE 1 and 2): results from two phase 3 trials. *Lancet*. 2017;390(10091):276-288.
 360. Gordon KB, et al. Risankizumab for moderate-to-severe plaque psoriasis: results from a phase 3 trial. *N Engl J Med*. 2019;376(16):1551-1560.



361. Langley RG, et al. Secukinumab in plaque psoriasis—results of two phase 3 trials. *N Engl J Med*. 2014;371(4):326–338.
362. Griffiths CE, et al. Ixekizumab efficacy and safety through 5 years. *J Am Acad Dermatol*. 2020;82(2):344–353.
363. Lebwohl M, et al. Phase 3 studies of brodalumab in psoriasis. *N Engl J Med*. 2015;373(14):1318–1328.
364. Dreesen E, et al. Practical recommendations for the management of immunogenicity of biologics in inflammatory bowel disease. *Curr Res Pharmacol Drug Discov*. 2021;2:100035.
365. Murphy MJ, Cohen JM, Vesely MD, Damsky W. Paradoxical eruptions to targeted therapies in dermatology: A systematic review and analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2022;86(5):1080–91.
366. Brumfiel CM, Patel MH, Zirwas MJ. Development of psoriasis during treatment with dupilumab: A systematic review. *J Am Acad Dermatol*. 2022;86(3):708–9.
367. Abdelghaffar M, Kottlil S, Murphy MJ, Cohen JM, Damsky W. Paradoxical Psoriasis. *Dermatol Clin*. 2024;42(3):471–80.
368. Toussiot É, Aubin F. Paradoxical reactions under TNF- α blocking agents and other biological agents given for chronic immune-mediated diseases: an analytical and comprehensive overview. *RMD Open*. 2016;2(2):e000239.
369. 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.
370. Tran B, Feldman SR: Insight into psoriasis management: commercial perspectives for the U.S. psoriasis market. *J Dermatolog Treat* 2011;22:18–26.
371. 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.
372. 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.
373. Bagel J: Adalimumab plus narrowband ultraviolet B light phototherapy for the treatment of moderate to severe psoriasis. *J Drugs Dermatol* 2011;10:366–7.
374. Arora S, Das P and Arora G (2021) Systematic Review and Recommendations to Combine Newer Therapies With Conventional Therapy in Psoriatic Disease. *Front. Med.* 8:696597. doi: 10.3389/fmed.2021.696597
375. Bettoli V, Zauli S, Virgili A. Retinoids in the chemoprevention of non-melanoma skin cancers: why, when and how. *J Dermatol Treat.* (2013) 24:235–7. doi: 10.3109/09546634.2012.746634
376. Bavinck JN, Tieben LM, Van der Woude FJ, Tegzeg AM, Hermans J, ter Schegget J, et al. Prevention of skin cancer and reduction of keratotic skin lesions during acitretin therapy in renal transplant recipients: a double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. (1995) 13:1933–8. doi: 10.1200/JCO.1995.13.8.1933
377. Metyas S, Tomassian C, Messiah R, Gettas T, Chen C, Quismorio A. Combination therapy of apremilast and biologic agent as a safe option of psoriatic arthritis and psoriasis. *Curr Rheumatol Rev.* (2019) 15:234–7. doi:10.2174/1573397115666181130094455
378. Takamura S, Sugai S, Taguchi R, Teraki Y. Combination therapy of apremilast and biologics in patients with psoriasis showing biologic fatigue. *J Dermatol.* (2020) 47:290–4. doi: 10.1111/1346-8138.15193
379. 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.
380. 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.
381. 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.
382. Nakamura M, Koo J. Safety considerations with combination therapies for psoriasis. *Expert Opin Drug Saf.* 2020 Apr;19(4):489–498. doi: 10.1080/14740338.2020.1722640. Epub 2020 Feb 3. PMID: 31985309.
383. Bonomo L, Abittan BJ, Hashim PW, Karki C, Mason M, Lebwohl M. Combination Use of Systemic Therapies in Psoriasis: Baseline Characteristics from the Corrona Psoriasis Registry. *J Drugs Dermatol.* 2019 Aug 1;18(8):731–740. PMID: 31424705.
384. Domm S, Mrowietz U: Combination therapy in the treatment of psoriasis. *J Dtsch Dermatol Ges* 2011;9:94–8
385. Diotallevi F, Paolinelli M, Radi G, Offidani A. Latest combination therapies in psoriasis: Narrative review of the literature. *Dermatol Ther.* 2022 Oct;35(10):e15759
386. Gyldenlove, M., Alinaghi, F., Zachariae, C. et al. Combination Therapy with Apremilast and Biologics for Psoriasis: A Systematic Review. *Am J Clin Dermatol* 23, 605–613 (2022)
387. Giordano S, Dapavo P, Ortoncelli M, Stroppiana E, Verrone A, Quaglino P, Ribero S, Mastorino L. Interclass Switch between IL17 and IL23 Inhibitors in Psoriasis: A Real-Life, Long-Term, Single-Center Experience. *Journal of Clinical Medicine*. 2023; 12(24):7503.
388. Ya-Chu Tsai & Tsen-Fang Tsai (2020): Switching biologics in psoriasis - practical guidance and evidence to support, *Expert Review of Clinical Pharmacology*, DOI: 10.1080/17512433.2020.1767590
389. Williams VL, Cohen PR. TNF alpha antagonist-induced lupus-like syndrome: report and review of the literature with implications for treatment with alternative TNF alpha antagonists. *Int J Dermatol*. 2011 May;50(5):619–625.
390. Wehrmann C, Sondermann W, Körber A. Secukinumab-induced subacute cutaneous lupus erythematosus. *Hautarzt*. 2018 Jan;69(1):64–66.
391. Mleczko M, Gerkowicz A, Krasowska D. Chronic inflammation as the underlying mechanism of the development of lung diseases in psoriasis: a systematic review. *Int J Mol Sci* 2022;23:1767.
392. Ahlehoof O, Gislason GH, Lindhardsen J, et al. Psoriasis carries an increased risk of venous thromboembolism: a Danish nationwide cohort study. *PloS One*. 2011;6:e18125.
393. Lutsey PL, Prizment AE, Folsom AR. Psoriasis is associated with greater risk of incident venous thromboembolism: The Iowa Women's Health Study. *J Thromb Haemost* 2012;10(4):708–711.
394. Lateef O, Shakoor N, Balk RA. Methotrexate pulmonary toxicity. *Expert Opin Drug Saf* 2005;4:723–730.
395. Jakubovic BD, Donovan A, Webster PM. Methotrexate-induced pulmonary toxicity. *Can Respir J* 2013;20(3):153–155.
396. Matsumoto Y, Abe N, Tobito R, et al. The risk of interstitial lung disease during biological treatment in Japanese patients with psoriasis. *Clin Exp Dermatol*, 2020;45(7): 853–858
397. Minagi A, Nawa H, Goda M, et al. Evaluation of Interstitial Lung Disease Complications caused by Biologic agents using a spontaneous adverse drug reaction Reporting Database. *Pharmacol Res Perspect*, 2025;13(2):e 70063.
398. Jing X, Zhang Y, Wang J, et al. Association of psoriasis with chronic kidney disease and end-stage renal disease: a systematic review and meta-analysis. *Front Med (Lausanne)*. 2023;10:1175477.
399. Lee E, Han JH, Bang CH, et al. Risk of End-Stage Renal Disease in Psoriatic Patients: A Nationwide Population-Based Cohort Study. *Sci Rep* 2019;9:16581.
400. Tan Y, Huang Z, Li H et al. Association between Psoriasis and Renal Functions: An Integration Study of Observational Study and Mendelian Randomization. *Biomedicine* 2024;12(1):249.
401. Muanda FT, Blake PG, Weir MA, et al. Low-Dose Methotrexate and Serious Adverse Events Among Older Adults With Chronic Kidney Disease. *JAMA Netw Open* 2023;6(11):e2345132.
402. Yoo SA, Sayo MIA, Lee JH. Association between chronic renal disease and psoriasis risk in diabetes patients: A Korean population-based study. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2025;91(2):152–7.
403. Dervişoğlu E, Aktürk AS, Yıldız K et al. The spectrum of renal abnormalities in patients with psoriasis. *Int Urol Nephrol* 2012;44(2):509–14.
404. González-Parra E, Daudén E, Carrascosa JM, et al. Kidney disease and psoriasis: a new comorbidity? *Actas Dermosifiliogr* 2016;107(10):823–9.
405. Gisondi P, Girolomoni G. Glomerular filtration rate in patients with psoriasis treated with etanercept. *J Int Med Res* 2016;44(1 Suppl):106–8.
406. Xu J, Chen A, Peng Y, et al. A Case Report of Adalimumab Successfully Treated a Severe Plaque Psoriasis Patient with Psoriatic End-Stage Renal Disease. *Clin Cosmet Investig Dermatol* 2023;16:2841–6.
407. Sumida K, Shrestha P, Mallisetty Y, et al. Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy and Risk of Kidney Function Decline and Mortality in Inflammatory Bowel Disease. *JAMA Netw Open* 2024;7(4):e246822. doi:10.1001/jamanetworkopen.2024.6822.
408. Chen CB, Huang YT, Hsiao CC, et al. Real-World Effects of Biologics on Renal Function in Psoriatic Patients: A Retrospective Study. *BioDrugs* 2022;36(6):657–66. doi:10.1007/s40259-022-00547-5.
409. Maghfour J, Elliott E, Gill F, et al. Effect of biologic drugs on renal function in psoriasis patients with chronic kidney disease. *J Am Acad Dermatol* 2020;82(5):1249–51. doi:10.1016/j.jaad.2019.12.043.
410. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, et al. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Hypertension* 2003 42 (5): 1050–65. 0.1161/01.HYP.0000102971.85504.7c
411. Gelfand JM, Neimann AL, Shin DB, et al. Risk of myocardial infarction in patients with psoriasis. *JAMA* 2006; 296(14):1735–41. doi:10.1001/jama.296.14.1735
412. Huang L, Feng Z, Xu C, Liao Y, et al. Stigma and psychological health in psoriasis patients based on the dual-factor model of mental health: the chain mediating roles of social appearance anxiety and alexithymia. *Front Psychiatry*. 2024;10:1499714. doi:10.3389/fpsy.2024.1499714.
413. Lada G. Immune links in comorbid depression and psoriasis: a narrative mini-review and perspective. *Brain Behav Immun Health*. 2025;44:100949. doi:10.1016/j.bbih.2025.100949.

414. Keenan EL, Granstein RD. Proinflammatory cytokines and neuropeptides in psoriasis, depression, and anxiety. *Acta Physiol (Oxf)*. 2025;241:e70019. doi:10.1111/apha.70019.
415. Kanan S, Heller MM, Lee ES, Koo YM. The role of tumor necrosis factor- α and other cytokines in depression: what dermatologists should know. *J Dermatolog Treat*. 2013;24(2):148–52.
416. Sahi FM, Masood A, Danawar NA, et al. Association between psoriasis and depression: a traditional review. *Cureus*. 2020;12(8):e9708. doi:10.7759/cureus.9708.
417. Elmetts C, Leonardi C, Davis DM, et al. Joint AAD-NPF guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with awareness and attention to comorbidities. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80(4):1073–113.
418. Türkiye Psoriasis Tedavi Kılavuzu. 1. Baskı. Çınar Matbaacılık ve Yayıncılık Sanayi Ticaret Limited Şirketi; 2021. ISBN: 978-625-409-654-9.
419. Nast A, Smith C, Spuls PI, et al. EuroGuiDerm guideline on the systemic treatment of psoriasis vulgaris – Part 2: specific clinical and comorbid situations. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021;35:281–317.
420. Nast A, Spuls PI, Dressler C. Depression: how should psoriasis patients with history of depression and/or suicidal ideation be managed? EuroGuiDerm Guideline. September 2023; revised version March 2024.
421. EuroGuiDerm Guideline for the Systemic Treatment of Psoriasis Vulgaris. Depression: How should psoriasis patients with a history of depression and/or suicidal ideation be managed? September 2023; revised version March 2024.
422. Takeshita J, Grewal S, Langan SM, et al. Psoriasis and comorbid diseases: epidemiology. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76(3): 377–390.
423. Schwartz SS, Epstein S, Corkey BE, et al. A unified pathophysiological construct of diabetes and its complications. *Trends Endocrinol Metab*. 2017;28(9): 645–655.
424. Armstrong AW, Harskamp CT, Armstrong EJ. Psoriasis and the risk of diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Dermatol*. 2013;149(1): 84–91. 10.
425. Kamiya K, Kishimoto M, Sugai J, Komine M, Ohtsuki M. Risk factors for the development of psoriasis. *Int J Mol Sci*. 2019;20 (18): 4347.
426. Mamizadeh M, Tardeh Z, Azami M. The association between psoriasis and diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Syndr*. 2019;13(2): 1405–1412.
427. Wan MT, Shin DB, Hubbard RA, Noe MH, Mehta NN, Gelfand JM. Psoriasis and the risk of diabetes: a prospective population-based cohort study. *J Am Acad Dermatol*. 2018;78(2): 315–322.
428. Khazrai YM, Defeudis G, Pozzilli P. Effect of diet on type 2 diabetes mellitus: a review. *Diabetes Metab Res Rev*. 2014;30(S1): 24–33.
429. García-Molina L, Lewis-Mikhael AM, Riquelme-Gallego B, Canolbáñez N, Oliveras-López MJ, Bueno-Cavanillas A. Improving type 2 diabetes mellitus glycaemic control through lifestyle modification implementing diet intervention: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Nutr*. 2020;59(4):1313–1328.
430. Kirwan JP, Sacks J, Nieuwoudt S. The essential role of exercise in the management of type 2 diabetes. *Cleve Clin J Med*. 2017;84(7 Suppl 1):15–S21.
431. Ko SH, Chi CC, Yeh ML, Wang SH, Tsai YS, Hsu MY. Lifestyle changes for treating psoriasis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;7 (7):CD011972.
432. Malhotra A, Shafiq N, Rajagopalan S, Dogra S, Malhotra S. Thiazolidinediones for plaque psoriasis: a systematic review and meta-analysis. *Evid Based Med*. 2012;17(6):171–176.
433. Badr D, Kurban M, Abbas A. Metformin in dermatology: an overview. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013;27(11):1329–1335.
434. Glossmann H, Reider N. A marriage of two “Methusalem” drugs for the treatment of psoriasis?: arguments for a pilot trial with metformin as add-on for methotrexate. *Dermatoendocrinol*. 2013;5(2): 252–263.
435. Brauchli YB, Jick SS, Curtin F, Meier CR. Association between use of thiazolidinediones or other oral antidiabetics and psoriasis: a population based case-control study. *J Am Acad Dermatol*. 2008;58(3): 421–429.
436. Barra L, Pope JE, Payne M. Real-world anti-tumor necrosis factor treatment in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis: cost-effectiveness based on number needed to treat to improve health assessment questionnaire. *J Rheumatol*. 2009;36 (7): 1421–1428.
437. Pina T, Armesto S, Lopez-Mejias R, et al. Anti-TNF- α therapy improves insulin sensitivity in non-diabetic patients with psoriasis: a 6-month prospective study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;29 (7):1325–1330.
438. Abramczyk R, Queller JN, Rachfal AW, Schwartz SS. Diabetes and Psoriasis: Different Sides of the Same Prism. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2020 Oct 7;13: 3571–3577.
439. Costa L, Caso F, Atteno M et al. Impact of 24-month treatment with etanercept, adalimumab, or methotrexate on metabolic syndrome components in a cohort of 210 psoriatic arthritis patients. *Clin Rheumatol* 2014; 33: 833–839.
440. Chen D-Y, Chen Y-M, Hsieh T-Y, Hsieh C-W, Lin C-C, Lan J-L. Significant effects of biologic therapy on lipid profiles and insulin resistance in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2015; 17: 52.
441. Al-Mutairi N Shabaan D. Effects of tumor necrosis factor a inhibitors extend beyond psoriasis: insulin sensitivity in psoriasis patients with type 2 diabetes mellitus. *Cutis* 2016; 97: 235–241.
442. Wu JJ, Rowan CG, Bechuk JD Anthony MS. No association between TNF inhibitor and methotrexate therapy versus methotrexate in changes in hemoglobin A1C and fasting glucose among psoriasis, psoriatic arthritis, and rheumatoid arthritis patients. *J Drugs Dermatol* 2015; 14: 159–166.
443. Karadag AS, Ertugrul DT, Kalkan G et al. The effect of acitretin treatment on insulin resistance, retinol-binding protein-4, leptin, and adiponectin in psoriasis vulgaris: a noncontrolled study. *Dermatology* 2013; 227: 103–108.
444. Gisondi P, Fostini AC, Fossa I, Girolomoni G, Targher G. Psoriasis and the metabolic syndrome. *Clin Dermatol* 2018; 36: 21–28.
445. Lambert JLW, Segaert S, Ghislain PD, Hillary T, Nikkels A, Willaert F, Lambert J, Speckaert R. Practical recommendations for systemic treatment in psoriasis according to age, pregnancy, metabolic syndrome, mental health, psoriasis subtype and treatment history (BETA-PSO: Belgian Evidence-based Treatment Advice in Psoriasis; part 1). *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020 Aug;34(8):1654–1665.
446. Araújo EP, De Souza CT, Ueno M, Cintra DE, Bertolo MB, Carvalheira JB, et al. Infliximab restores glucose homeostasis in an animal model of diet-induced obesity and diabetes. *Endocrinology*. 2007;148(12): 5991–7.
447. Gonzalez-Gay MA, De Matias JM, Gonzalez-Juanatey C, GarciaPorrua C, Sanchez-Andrade A, Martin J, et al. Anti-tumor necrosis factor- α blockade improves insulin resistance in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2006;24(1): 83–6.
448. Kiortsis DN, Mavridis AK, Vasakos S, Nikas SN, Drosos AA. Effects of infliximab treatment on insulin resistance in patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2005;64(5): 765–6.
449. Tam LS, Tomlinson B, Chu TT, Li TK, Li EK. Impact of TNF inhibition on insulin resistance and lipids levels in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2007;26(9):1495–8.
450. Marra M, Campanati A, Testa R, Sirolla C, Bonfigli AR, Franceschi C, et al. Effect of etanercept on insulin sensitivity in nine patients with psoriasis. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2007;20(4): 731–6.
451. Wang CR, Liu MF. Recombinant soluble TNF- α receptor fusion protein therapy reduces insulin resistance in non-diabetic active rheumatoid arthritis patients. *ACR Open Rheumatol*. 2020;2(7): 401–6.
452. an den Dever IAM, Baniaamam M, Simsek S, et al. The effect of anti-TNF treatment on body composition and insulin resistance in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 2021;41(2): 319–28.
453. Leporini C, Russo E, Angelo SD, Arturi F, Tripepi G, Peluso R, Grembale RD, Olivieri I, De Sarro G, Ursini F. Insulin-sensitizing effects of tumor necrosis factor alpha inhibitors in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Rev Recent Clin Trials*. 2018;13(3):184–91.
454. Pannu S, Rosmarin D. Psoriasis in Patients with Metabolic Syndrome or Type 2 Diabetes Mellitus: Treatment Challenges. *Am J Clin Dermatol*. 2021 May;22(3): 293–300.
455. Doğan S, Menteşoğlu D, Atakan N, Şimşek H. Orta -şiddetli psoriasisli hastalarda karaciğer hastalıkları birlikteliğini araştırarak kesitsel bir çalışma: *Turkderm*. 2019;53:15–18.
456. Ganzetti G, Campanati A, Offidani A. Non-alcoholic fatty liver disease and psoriasis: so far, so near. *World J Hepatol*. 2015;7:315–326.
457. Mantovani A, Gisondi P, Leonardo A, Targher G. Relationship between Non-alcoholic Fatty Liver Disease and Psoriasis: A Novel Hepato-Dermal Axis. *Int J Mol Sci*. 2016;17,217:2–13.
458. Gisondi P, Targher G, Zoppini G et al. Non-alcoholic fatty liver disease in patients with chronic plaque psoriasis: *J Hepatol*. 2009;51:758–764.
459. Kluszo EH, Parcheta P, Witkowska AB, Krecisz B. Non-alcoholic fatty liver disease in patients with psoriasis: therapeutic implications. *Adv Dermatol Allergol*. 2020;37(4):468–474.
460. Bellinato F, Maurelli M, Geat D, Girolomoni G, Gisondi P. Managing the Patient with Psoriasis and Metabolic Comorbidities: *American Journal of Clinical Dermatology*. 2024;25:527–540.
461. Talierto M, Lebwohl M. Psoriasis Comorbidities and Their Treatment Impact. *Dermatol Clin*. 2024; Jul;42(3):405–416.
462. Skroza N, Proietti I, Pampena R, et al. Correlations between psoriasis and inflammatory bowel diseases. *Biomed Res Int*. 2013;2013:983902. doi:10.1155/2013/983902.
463. Fiorino G, Omodei PD. Psoriasis and inflammatory bowel disease: two sides of the same coin? *J Crohns Colitis*. 2015;9(8):697–8. doi:10.1093/ecco-jcc/jjv110.
464. Eppinga H, Poortinga S, Thio HB. Prevalence and phenotype of concurrent psoriasis and inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2017;23(10):1783–9.
465. Fu Y, Lee CH, Chi CC, et al. Association of psoriasis with inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Dermatol*. 2018;154(12):1417–23. doi:10.1001/jamadermatol.2018.3631.
466. Nast A, Smith C, Spuls PI, et al. EuroGuiDerm guideline on the systemic treatment of psoriasis vulgaris – Part 1: treatment and monitoring recommendations. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34(12):2461–98. doi:10.1111/

- jdv.16915.
467. Nast A, Smith C, Spuls PI, et al. EuroGuiDerm guideline on the systemic treatment of psoriasis vulgaris – Part 2: specific clinical and comorbid situations. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021;35(2):281–317. doi:10.1111/jdv.16926.
 468. Türkiye Psoriasis Tedavi Kılavuzu. 1. baskı. Çınar Matbaacılık ve Yayıncılık Sanayi Ticaret Limited Şirketi; 2021. ISBN: 978-625-409-654-9.
 469. EuroGuiDerm Guideline for the Systemic Treatment of Psoriasis Vulgaris. Depression: how should psoriasis patients with a history of depression and/or suicidal ideation be managed? September 2023; revised version March 2024.
 470. Samarasekera EJ, Neilson JM, Warren RB, Parnham J, Smith CH. Incidence of cardiovascular disease in individuals with psoriasis: a systematic review and meta-analysis. *J Invest Dermatol*. 2013;133(10):2340–2346.
 471. Brauchli YB, Jick SS, Miret M, Meier CR. Psoriasis and the risk of incident myocardial infarction: a population-based study. *Br J Dermatol*. 2009;160(5):1048–1053.
 472. Gelfand JM, Neimann AL, Shin DB, Wang X, Margolis DJ, Troxel AB. Risk of myocardial infarction in patients with psoriasis. *JAMA*. 2006;296(14):1735–1741.
 473. Ahlehojff O, Skov L, Gislason GH, et al. Cardiovascular disease and risk factors in patients with psoriasis and psoriatic arthritis: a Danish nationwide cohort study. *J Intern Med*. 2011;270(2):147–157.
 474. Mehta NN, Azfar RS, Shin DB, Neimann AL, Troxel AB, Gelfand JM. Patients with severe psoriasis are at increased risk of cardiovascular mortality: cohort study using the General Practice Research Database. *Eur Heart J*. 2010;31(8):1000–1006.
 475. Roubille C, Richer V, Starnino T, McCourt C, McFarlane A, Fleming P, et al. The effects of tumour necrosis factor inhibitors, methotrexate, non-steroidal anti-inflammatory drugs and corticosteroids on cardiovascular events in rheumatoid arthritis, psoriasis and psoriatic arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(3):480–489.
 476. Prodanovich S, Kirsner RS, Kravetz JD, Ma F, Martinez L, Federman DG. Methotrexate reduces incidence of vascular diseases in veterans with psoriasis or rheumatoid arthritis. *J Am Acad Dermatol*. 2005;52(2):262–267.
 477. Micha R, Imamura F, Wyler von Ballmoos M, Solomon DH, Hernán MA, Ridker PM, et al. Systematic review and meta-analysis of methotrexate use and risk of cardiovascular disease. *Am J Cardiol*. 2011;108(9):1362–1370.
 478. Schafer PH, Parton A, Capone L, Cedzik D, Brady H, Evans JF, et al. Apremilast is a selective PDE4 inhibitor with regulatory effects on innate immunity. *Cell Signal*. 2014;26(9):2016–2029.
 479. Mease PJ, Armstrong AW, van der Walt JM, Lacerda AP, Xu S, Chia V, et al. Incidence of major adverse cardiovascular events in patients with psoriatic arthritis treated with apremilast: pooled analysis from randomized controlled and open-label extension studies. *Clin Rheumatol*. 2020;39(10):2951–2959.
 480. Lanna C, Mastroianni A, Caviglia GP, Grossi E, Papi M, Picozza M, et al. Real-life effects of apremilast on systemic inflammation markers in patients with plaque psoriasis. *J Dermatolog Treat*. 2020;31(4):375–380.
 481. Yiu ZZ, Parisi R, Lunt M, et al. Risk of major cardiovascular events in people with psoriasis receiving biologic therapies: a prospective cohort study. *J Invest Dermatol*. 2018;138(3):563–570.
 482. Egeberg A, Mallbris L, Gislason GH, Hansen PR, Mrowietz U. Risk of myocardial infarction in patients with psoriasis treated with biologic therapies. *JAMA Dermatol*. 2016;152(11):1213–1221.
 483. van Leuven SI, Mendez-Fernandez YV, Stroes ES, Tak PP, van der Wall EE, Daemen MJ, et al. Myocardial infarction and stroke associated with anti-tumor necrosis factor alpha therapy: a systematic review. *Arthritis Rheum*. 2007;56(10):3180–3193.
 484. Hjuler KF, Bukhari M, Koppelhus U, et al. Secukinumab improves endothelial function in patients with moderate to severe psoriasis: A pilot study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31(12):e471–e472.
 485. Magenta A, Greco S, Gaetano C, Martelli F. Oxidative stress and microRNAs in vascular diseases. *Int J Mol Sci*. 2013;14(9):17319–17346.
 486. Taleb S, Tedgui A, Mallat Z. Interleukin-17: friend or foe in atherosclerosis? *Curr Opin Lipidol*. 2010;21(5):404–408.
 487. Puig L, Carrascosa JM, Belinchón I, et al. Effect of ustekinumab on systemic inflammation markers in patients with moderate-to-severe psoriasis. *J Dermatolog Treat*. 2014;25(1):25–30.
 488. Westerterp M, Gourion-Arsiquaud S, Murphy AJ, et al. IL-12 deficiency promotes inflammation-driven atherosclerosis. *Circulation*. 2013;128(17):1819–1829.
 489. Tzellos T, Kyrgidis A, Trigoni A, et al. Risk of major cardiovascular events in psoriasis patients treated with ustekinumab: A systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol*. 2013;168(5):939–948.
 490. Eid RE, Rao DA, Zhou J, et al. Interleukin-23 is a major proinflammatory cytokine in atherosclerosis. *Circulation*. 2009;120(14):1228–1237.
 491. Strober B, Thačí D, Sofen H, et al. Guselkumab modulates systemic inflammation markers in psoriasis: Randomized study data. *Br J Dermatol*. 2020;182(2):412–419.
 492. Gordon KB, Armstrong AW, Foley P, et al. Long-term safety of guselkumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: Results from VOYAGE 1 and VOYAGE 2. *J Am Acad Dermatol*. 2022;86(1):119–127.
 493. Rungapiromnan W, Yiu ZZN, Warren RB, Griffiths CEM, Ashcroft DM. Impact of biologic therapies on risk of major cardiovascular events in patients with psoriasis: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Dermatol*. 2017;176(4):890–901.
 494. Neimann AL, Shin DB, Wang X, Margolis DJ, Troxel AB, Gelfand JM. Prevalence of cardiovascular risk factors in patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2006;55(5):829–835.
 495. Mehta NN, Azfar RS, Shin DB, Neimann AL, Troxel AB, Gelfand JM. Patients with severe psoriasis are at increased risk of cardiovascular mortality: cohort study using the General Practice Research Database. *Eur Heart J*. 2010;31(8):1000–1006.
 496. Gelfand JM, Dommasch ED, Shin DB, et al. The risk of stroke in patients with psoriasis. *J Invest Dermatol*. 2009;129(10):2411–2418.
 497. Bozkurt B, Mann DL, Deswal A. Biomarkers of inflammation in heart failure. *Heart Fail Rev*. 2010;15(4):331–341.
 498. Westlake SL, Colebatch AN, Baird J, et al. Tumour necrosis factor antagonists and the risk of congestive heart failure: a systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2011;342:d173.
 499. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, Sacks FM, Braunwald E. Elevation of tumor necrosis factor- α and increased risk of recurrent coronary events after myocardial infarction. *Circulation*. 2000;101(18):2149–2153.
 500. Pearce DJ, Stealey KH, Balkrishnan R, et al. Psoriasis treatment patterns: results of a cross-sectional survey of dermatologists. *J Dermatolog Treat*. 2006;17(6):335–342.
 501. Prodanovich S, Kirsner RS, Kravetz JD, et al. Methotrexate reduces incidence of vascular diseases in veterans with psoriasis or rheumatoid arthritis. *J Am Acad Dermatol*. 2005;52(2):262–267.
 502. Chung ES, Packer M, Lo KH, Fasanmade AA, Willerson JT; Anti-TNF Therapy Against Congestive Heart Failure Investigators. Randomized, double-blind, placebo-controlled, pilot trial of infliximab, a chimeric monoclonal antibody to TNF- α , in patients with moderate-to-severe heart failure. *Circulation*. 2003;107(25):3133–3140.
 503. Lambert J, Puig L, Yélamos O, et al. Consensus-based European guidelines for psoriasis in patients with cancer: Part 2 – practical recommendations. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2024;38(2):215–229.
 504. Hansel TT, Kropshofer H, Singer T, Mitchell JA, George AJ. The safety and side effects of monoclonal antibodies. *Nat Rev Drug Discov*. 2010;9(4):325–338.
 505. Lebwohl MG, Strober B, Menter A, et al. Phase 3 Studies Comparing Brodalumab With Ustekinumab in Psoriasis. *N Engl J Med*. 2015;373(14):1318–1328.
 506. Blauvelt A, Reich K, Tsai TF, 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*. 2017;76(1):60–69.e9.
 507. Parisi R, Iskandar IYK, Kontopantelis E, Augustin M, Griffiths CEM, Ashcroft DM. Global epidemiology of psoriasis: a systematic review of incidence and prevalence. *J Invest Dermatol*. 2013;133(2):377–385.
 508. Bellinato F, Gisondi P, Girolomoni G. Risk of cancer in patients with psoriasis: An updated evidence. *Pharmacol Res*. 2022;175:105999.
 509. Nast A, Smith C, Spuls PI, et al. EuroGuiDerm guideline on the systemic treatment of chronic plaque psoriasis in adults. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34(10):1904–1942.
 510. Lambert J, Puig L, Yélamos O, et al. Consensus-based European guidelines for psoriasis in patients with cancer: Part 1 – risk assessment and therapeutic strategies. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2024;38(2):199–214.
 511. Gerdes S, Chiricozzi A, Puig L, et al. BETA-PSO: European expert consensus on the safe use of systemic therapies for psoriasis in special populations including patients with cancer. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2023;37(8):1515–1525.
 512. Mrowietz U, Warren RB, Oon HH, et al. Challenges and strategies for the management of psoriasis in patients with a history of malignancy: an expert consensus. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2022;36(4):578–586.
 513. Papp K, Reich K, Leonardi CL, et al. Apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, in patients with moderate-to-severe psoriasis: A randomised controlled trial. *Lancet*. 2015;386(9993):203–212.
 514. Elmets CA, Leonardi CL, Davis DMR, et al. Joint AAD-NPF guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with biologics. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80(4):1029–72.
 515. Nast A, Smith C, Spuls PI, et al. EuroGuiDerm guideline on the systemic treatment of chronic plaque psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34(10):1905–1913.
 516. Bostoen J, Ghislain PD, Lambert J, et al. BETA-PSO: Practical recommendations for systemic treatment in psoriasis in case of coexisting inflammatory, neurologic, infectious or malignant disorders – Part 2. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021;35(4):824–835.
 517. Gisondi P, Geat D, Piaserico S, et al. Systemic treatment of patients with psoriasis and history of solid cancer: review and expert opinion. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2022;36(6):885–891.

518. Puig L, Fernández-Guarino M, Carrascosa JM, et al. Recomendaciones del Grupo Psoriasis de la AEDV sobre el manejo de pacientes con cáncer y psoriasis. *Actas Dermosifiliogr.* 2024;115(2):TBA.
519. Marra F, Parhar K, Huang B, Vadlamudi N. Risk of cancer in patients on TNF inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(3):519-25.
520. Galloway JB, Hyrich KL, Mercer LK, et al. Risk of cancer in biologics-treated patients. *Rheumatology (Oxford).* 2012;51(3):494-501.
521. Warren RB, Weatherhead SC, Smith CH, et al. British Association of Dermatologists' guidelines for biologic interventions. *Br J Dermatol.* 2021;185(3):455-84.
522. Lambert J, Puig L, Yélamos O, et al. Consensus-based European guidelines for psoriasis in patients with cancer: Part 2 – practical recommendations. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2024;38(2):215-229.
523. Burmester GR, Panaccione R, Gordon KB, et al. Adalimumab: long-term safety in 29,967 patients from global clinical trials across multiple indications. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(4):517-24.
524. Askling J, Fahrback K, Nordstrom B, et al. Cancer risk with tumor necrosis factor alpha (TNF) inhibitors: meta-analysis of randomized controlled trials of adalimumab, etanercept, and infliximab using patient level data. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2011;20(2):119-30.
525. Kalb RE, Fiorentino DF, Lebwohl MG, et al. Risk of malignancy among patients with moderate-to-severe psoriasis treated with biologics: a 5-year cohort from the Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR). *J Am Acad Dermatol.* 2015;72(5):833-41.
526. Trinchieri G. Interleukin-12 and the regulation of innate resistance and adaptive immunity. *Nat Rev Immunol.* 2003;3(2):133-46.
527. Papp KA, Langley RG, Lebwohl M, et al. Efficacy and safety of ustekinumab in patients with moderate-to-severe psoriasis: 5-year results from the PHOENIX 1 study. *Br J Dermatol.* 2013;168(4):844-54.
528. Fabre J, Giustiniani J, Garbar C, et al. Targeting IL-17 family cytokines for cancer immunotherapy. *Front Immunol.* 2020;11:558504.
529. Blauvelt A, Reich K, Tsai TF, et al. Safety of secukinumab in psoriasis: Poled analysis of 10 phase II and III studies. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017;31(8):1320-1329.
530. Lebwohl MG, Strober B, Menter A, et al. Phase 3 Studies of Guselkumab in Psoriasis. *N Engl J Med.* 2017;376(16):1551-1560.
531. Gordon KB, Strober B, Lebwohl M, et al. Efficacy and safety of risankizumab in moderate-to-severe plaque psoriasis (UltIMMa-1 and UltIMMa-2): results from two double-blind, randomised, placebo-controlled and active comparator-controlled phase 3 trials. *Lancet.* 2018;392(10148):650-661.
532. Armstrong AW, Gooderham M, Warren RB, et al. Long-term safety of IL-23 inhibitors for the treatment of psoriasis: a review of phase III studies and real-world evidence. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2022;12(4):887-904.
533. Bechstein WO. Neurotoxicity of calcineurin inhibitors: impact and clinical management. *Transplant international : official journal of the European Society for Organ Transplantation* 2000; 13: 313-26.
534. Thompson CB, Sullivan KM, June CH, Thomas ED. Association between Cyclosporin Neurotoxicity and Hypomagnesemia. *Lancet* 1984; 2: 1116-20.
535. Paudyal B, Viets R, Skiut M. A case of low-dose oral methotrexate-induced reversible neurotoxicity. *AJNR. American journal of neuroradiology* 2010; 31: E77.
536. Sommer WH, Ganiere V, Gachoud D et al. Neurological and pulmonary adverse effects of subcutaneous methotrexate therapy. *Scandinavian journal of rheumatology* 2008; 37: 306-9.
537. Kaltsonoudis E, Voulgari PV, Konitsiotis S, Drosos AA. Demyelination and other neurological adverse events after anti-TNF therapy. *Autoimmunity reviews* 2014; 13: 54-8.
538. Mahil SK, Andrews TC, Brierley C, Barker JN, Smith CH. Demyelination during tumour necrosis factor antagonist therapy for psoriasis: a case report and review of the literature. *The Journal of dermatological treatment* 2013; 24: 38-49.
539. Bosch X, Saiz A, Ramos-Casals M, Group BS. Monoclonal antibody therapy-associated neurological disorders. *Nature reviews. Neurology* 2011; 7: 165-72.
540. Maillart E, Papeix C, Mellerio C, Bertrand A, Lubetzki C, Louapre C. Extensive and severe CNS demyelination associated with golimumab therapy. *Journal of neurology* 2016; 263: 1869-71.
541. Barreras P, Mealy MA, Pardo CA. TNF-alpha inhibitor associated myelopathies: A neurological complication in patients with rheumatologic disorders. *J Neurol Sci* 2017; 373: 303-6.
542. Hare NC, Hunt DP, Venugopal K et al. Multiple sclerosis in the context of TNF blockade and inflammatory bowel disease. *Qjm* 2014; 107: 51-5.
543. Lommers E, Depierreux F, Hansen I, Dive D, Maquet P. NMOSD with anti-MOG antibodies following anti-TNFalpha therapy: A case report. *Mult Scler Relat Disord* 2018; 26: 37-9.
544. Boggs JME, Barnes L. Demyelination during anti-tumour necrosis factor therapy for psoriasis. *Clinical and experimental dermatology* 2018; 43: 577-8.
545. Honda Y, Otsuka A, Egawa G et al. Multiple neurological abnormalities, including pontine hemorrhage, multiple sclerosis and aseptic meningitis, during anti-TNF-alpha therapy in psoriatic arthritis. *Eur J Dermatol* 2015; 25: 487-8.
546. Motuzova Y, Di Sapio A, Capobianco M et al. Peculiar Cytological Cerebrospinal Fluid Pattern in a Case of Encephalomyelitis During Anti-Tumor Necrosis Factor-alpha Therapy. *Neurol Ther* 2015; 4: 53-60.
547. Theibich A, Dreyer L, Magyari M, Loch H. Demyelinizing neurological disease after treatment with tumor necrosis factor alpha-inhibiting agents in a rheumatological outpatient clinic: description of six cases. *Clinical rheumatology* 2014; 33: 719-23.
548. Escalas J, Knopfel N, Martin-Santiago A, Calles C. Acute transverse myelitis during treatment with etanercept for severe plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2014; 70: e17-8.
549. Sarathchandran P, Alboudi A, AlSuwaidi R, Almadani AA. Iatrogenic transverse myelitis in a patient with rheumatoid arthritis. *BMJ Case Reports* 2019; 12: e227584.
550. Baumer FM, Ouahed J, Verhave M, Rivkin MJ. Fatal Central Nervous System Disease Following First Infliximab Infusion in a Child With Inflammatory Bowel Disease. *Pediatr Neurol* 2016; 57: 91-4.
551. Signore SC, Brauns B, Schutze G et al. Infliximab-Associated Chronic Inflammatory Central Nervous System Disease and Peroneal Nerve Injury in a Psoriatic Patient Refractory to Treatment: Case Report with 10-Year Follow-Up. *Case Rep Neurol* 2018; 10: 12-7.
552. Xie W, Sun Y, Zhang W, Zhu N, Xiao S. Risk of Inflammatory Central Nervous System Diseases After Tumor Necrosis Factor-Inhibitor Treatment for Autoimmune Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA Neurol.* 2024;81:1284-94.
553. Kunchok A, Aksamit AJ, Jr., Davis JM, 3rd et al. Association Between Tumor Necrosis Factor Inhibitor Exposure and Inflammatory Central Nervous System Events. *JAMA Neurol* 2020; 77: 937-46.
554. Kopp TI, Delcoigne B, Arkema EV et al. Risk of neuroinflammatory events in arthritis patients treated with tumour necrosis factor alpha inhibitors: a collaborative population-based cohort study from Denmark and Sweden. *Annals of the rheumatic diseases* 2020; 79: 566-72.
555. Taylor TRP, Galloway J, Davies R, Hyrich K, Dobson R. Demyelinating Events Following Initiation of Anti-TNFα Therapy in the British Society for Rheumatology Biologics Registry in Rheumatoid Arthritis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2021; 8.
556. Lozeron P, Denier C, Lacroix C, Adams D. Long-term course of demyelinating neuropathies occurring during tumor necrosis factor-alpha-blocker therapy. *Archives of neurology* 2009; 66: 490-7.
557. EUROGUIDERM GUIDELINE FOR THE SYSTEMIC TREATMENT OF PSORIASIS VULGARIS September 2023, partial update February 2025
558. Fukushima T, Nakajima K, Nozawa H et al. [A case of Crohn's disease complicated by Guillain-Barre syndrome during ustekinumab therapy]. *Nihon Shokakibyo Gakkai Zasshi* 2019; 116: 324-9.
559. Gratton D, Szapary P, Goyal K, Fakharzadeh S, Germain V, Saltiel P. Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome in a patient treated with ustekinumab: case report and review of the literature. *Archives of dermatology* 2011; 147: 1197-202.
560. Hamadah I, Chisti MA. Axonal sensorimotor polyneuropathy after starting guselkumab. *The Journal of dermatological treatment* 2022; 33: 2371-2.
561. Chen, Tai-Li et al. Risk of major adverse cardiovascular events and venous thromboembolic events between patients with psoriasis or psoriatic arthritis on tumor necrosis factor inhibitors, interleukin 17 inhibitors, interleukin 12/23 inhibitors, and interleukin 23 inhibitors: An emulated target trial analysis. *Journal of the American Academy of Dermatology*, Volume 92, Issue 5, 1015 - 1023
562. Havrdova E, Belova A, Goloborodko A et al. Activity of secukinumab, an anti-IL-17A antibody, on brain lesions in RRMS: results from a randomized, proof-of-concept study. *Journal of neurology* 2016; 263: 1287-95.
563. Diebold M, Muller S, Derfuss T, Decard BF. A case of concomitant psoriasis and multiple sclerosis: Secukinumab and rituximab exert dichotomous effects in two autoimmune conditions. *Mult Scler Relat Disord* 2019; 31: 38-40.
564. Gou BS, Lilly, Kircik L, Armstrong AW. Psoriasis and Obesity: Optimizing Pharmacologic Treatment and Lifestyle Interventions: *Journal of Drugs in Dermatology*. Vol 24: Issue 1 (Supplement 1)
565. Güler MA, Gökalp H. Psoriasis ve Obezite : *Türkderm.* 2012;46:3-6
566. Yuxiong J, Yodong C, Qian Y, Yuling S. Biologic and Small-Molecule Therapies for Moderate-to-Severe Psoriasis: Focus on Psoriasis Comorbidities : *BioDrugs.* 2023;37:35-55
567. Başkan EB, Özel durumlarda tedavi algoritmaları: *Türkderm.* 2022;56(Supplement 1):80-85
568. Bellinato F, Maurelli M, Geat D, Girolomoni G, Gisondi P. Managing the Patient with Psoriasis and Metabolic Comorbidities: *American Journal of Clinical Dermatology.* (2024); 25:527-540
569. Wu JJ, Kavanaugh A, Lebwohl MG, Gniadecki R, Merola JF. Psoriasis and metabolic syndrome: implications for the management and treatment of

- psoriasis: J EADV. 2022 Jun;36(6): 797-806
570. Trovato E, Prignano F. Place in therapy of anti IL-17 and 23 in psoriasis according to the severity of comorbidities: a focus on cardiovascular disease and metabolic syndrome: Expert opinion on Biological Therapy. Vol 22, No 12-Get Access
 571. Haroon M, Gallagher P, Fitzgerald O. Diagnostic delay of more than 6 months contributes to poor radiographic and functional outcome in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2015; 74: 1045 – 50. 1
 572. Ibrahim G, Waxman R, Helliwell PS. The prevalence of psoriatic arthritis in people with psoriasis. *Arthritis Rheum* 2009; 61: 1373 - 8. 13 National Institute for Health and Care Excellence. Psoriasis: management of psoriasis. NICE clinical guideline No 153. Manchester: NICE, 2012.
 573. Villani, A.P., Rouzaud, M., Sevrain, M. Prevalence of undiagnosed psoriatic arthritis among psoriasis patients: systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2015; 73:242-248
 574. Foulkes A, Chinoy H, Warren RB. High degree of patient satisfaction and exceptional feedback in a specialist dermatology and rheumatology clinic. *Br J Dermatol* 2012; 167: 38.
 575. Gottlieb, A.B., Mease, P.J., Mark Jackson, J. Clinical characteristics of psoriatic arthritis and psoriasis in dermatologists' offices. *J Dermatol Treat*. 2006; 17:279-287
 576. Chang, C.A., Gottlieb, A.B., Lizzul, P.F. Management of psoriatic arthritis from the view of the dermatologist. *Nat Rev Rheumatol*. 2011; 7:588-598
 577. Langenbruch, A., Radtke, M.A., Krensel, M. Nail involvement as a predictor of concomitant psoriatic arthritis in patients with psoriasis. *Br J Dermatol*. 2014; 171:1123-1128
 578. Elman SA, Perez-Chada LM, Armstrong A, Gottlieb AB, Merola JF. Psoriatic arthritis: A comprehensive review for the dermatologist-Part II: Screening and management. *J Am Acad Dermatol*. 2025 May;92(5):985-998. doi: 10.1016/j.jaad.2024.03.059. Epub 2024 Jun 8. PMID: 38857766
 579. Gossec L, Kerschbaumer A, Ferreira RJO. EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2023 update. *Ann Rheum Dis*. 2024 May 15;83(6):706-719. doi: 10.1136/ard-2024-225531. PMID: 38499325
 580. Nast A, Spuls PI, Dressler C, Bata-Csörgő Z, Bogdanov I, Boonen H et al. EUROGUIDERM. Guideline For The Systemic Treatment Of Psoriasis Vulgaris-update 2024. *EuroGuiDerm*;2024;Mar. Available from : <https://www.guidelines.edf.one/uploads/attachments/clrf2t72k3ttodtjrokdem0cy-0-euro-guiderm-pso-gl-draft-2024.pdf>
 581. Adışen E, Akyol M, Alper S, Atakan N, Başkan EB, Borlu M, Güler MA, Kundakçı N,
 582. Onsun N, Sağduyu İE, Şentürk N, Yaylı S. Türkiye Psoriasis Tedavi Kılavuzu: Türkderm.2022;56.Özel Sayı,1-85. Er AE ve arkadaşları. Anti-TNF Kullanan Hastalarda Tüberküloz Rehberi :T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu.2016.
 583. Zhu X, Pan X, Da M, Wang F, Dong Z. Risk for latent tuberculosis infection reactivation among patients with psoriasis on biologics treatment: A meta-analysis. *J Infect*. 2024 Sep;89(3):106226
 584. Nast A, Smith C, Spuls PI, Avila Valle G, Bata-Csörgő Z, Boonen H, et al. EuroGuiDerm Guideline on the systemic treatment of Psoriasis vulgaris - Part 2: specific clinical and comorbid situations. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021;35(2):281-317.
 585. Menter A, Strober BE, Kaplan DH, Kivelevitch D, Prater EF, Stoff B, et al. Joint AAD-NPF guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with biologics. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80(4):1029-72.
 586. Piaserico S, Messina F, Russo FP. Managing Psoriasis in Patients with HBV or HCV Infection: Practical Considerations. *Am J Clin Dermatol*. 2019;20(6):829-45.
 587. Gisondi P, Altomare G, Ayala F, Bardazzi F, Bianchi L, Chiricozzi A, et al. Italian guidelines on the systemic treatments of moderate-to-severe plaque psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31(5):774-90.
 588. Chiu HY, Chiu YM, Chang Liao NF, Chi CC, Tsai TF, Hsieh CY, et al. Predictors of hepatitis B and C virus reactivation in patients with psoriasis treated with biologic agents: a 9-year multicenter cohort study. *J Am Acad Dermatol*. 2021;85(2):337-44.
 589. Amatore F, Villani AP, Tauber M, Viguier M, Guillot B. French guidelines on the use of systemic treatments for moderate-to-severe psoriasis in adults. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019;33(3):464-83.
 590. Nast A, Amelunxen L, Augustin M, Boehncke WH, Dressler C, Gaskins M, et al. S3 Guideline for the treatment of psoriasis vulgaris, update - Short version part 2 - Special patient populations and treatment situations. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2018;16(6):806-13.
 591. Warren RB, Weatherhead SC, Smith CH, Exton LS, Mohd Mustapa MF, Kirby B, Yesudian PD. British Association of Dermatologists' guidelines for the safe and effective prescribing of methotrexate for skin disease 2016. *Br J Dermatol*. 2016;175(1):23-44.
 592. Abramson A, Menter A, Perrillo R. Psoriasis, hepatitis B, and the tumor necrosis factor- α inhibitory agents: a review and recommendations for management. *J Am Acad Dermatol*. 2012;67(6):1349-61.
 593. Cannizzaro MV, Franceschini C, Esposito M, Bianchi L, Giunta A. Hepatitis B reactivation in psoriasis patients treated with anti-TNF agents: prevention and management. *Psoriasis (Auckl)*. 2017;7:35-40.
 594. 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(8):983-9.
 595. Koskinas J, Tampaki M, Doumba PP, Rallis E. Hepatitis B virus reactivation during therapy with ustekinumab for psoriasis in a hepatitis B surface-antigen-negative anti-HBs-positive patient. *Br J Dermatol*. 2013;168(3):679-80.
 596. Bevens SL, Mayo TT, Elewski BE. Safety of secukinumab in hepatitis B virus. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32(3):e120-e1.
 597. Huang YH, Yen JS, Li SH, Chiu HY. Safety profile of guselkumab in treatment of patients with psoriasis and coexisting hepatitis B or C: A multicenter prospective cohort study. *J Am Acad Dermatol*. 2024;90(5):1083-6.
 598. Megna M, Patruno C, Bongiorno MR, Gambardella A, Guarneri C, Romita P, et al. Hepatitis Virus Reactivation in Patients with Psoriasis Treated with Secukinumab in a Real-World Setting of Hepatitis B or Hepatitis C Infection. *Clin Drug Investig*. 2022;42(6):525-31.
 599. Cioffi C, Balestri R, Bardazzi F, Burlando M, Chersi K, Costanzo A, et al. Safety profile of risankizumab in the treatment of psoriasis patients with concomitant hepatitis B or C infection: A multicenter retrospective cohort study of 49 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2023;37(10):e1203-e7.
 600. Potestio L, Piscitelli I, Fabbrocini G, Martora F, Ruggiero A, Megna M. Efficacy and Safety of Tildrakizumab in a Patient with Chronic HBV Infection. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2023;16:369-73.
 601. Takeshita J, Shin DB, Ogdie A, Gelfand JM. Risk of serious infection, opportunistic infection and herpes zoster among patients with psoriasis in the United Kingdom. *J Invest Dermatol* 2018; 138(8):1726-1735.
 602. Zimmermann P, Curtis N. Factors that influence the immune response to vaccination. *Clin Microbiol Rev* 2019;32(2): e00084-18.
 603. Chat VS, Ellebrecht CT, Kingston P, et al. Vaccination recommendations for adults receiving biologics and oral therapies for psoriasis and psoriatic arthritis: delphi consensus from the medical board of the national psoriasis foundation. *J Am Acad Dermatol*. 2024;90(6):1170-1181. doi:10.1016/J.JAAD.2023.12.070
 604. <https://www.guidelines.edf.one/guidelines/psoriasis-guideline>. Euroguiderm guideline for the systemic treatment of psoriasis vulgaris. Revised version March 2024.
 605. Menter A, Strober BE, Kaplan DH, et al. Joint AAD-NPF guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with biologics. *J Am Acad Dermatol* 2019;80:1029-72.
 606. Park JK, Lee YJ, Shin K, et al. A multicenter, prospective, randomized, parallel-group trial on the effects of temporary methotrexate discontinuation for one week versus two weeks on seasonal influenza vaccination in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol* 2023;75(2):171-177.
 607. Abhishek A, Boyton RJ, Peckham N, et al. Effect of a 2-week interruption in methotrexate treatment versus continued treatment on COVID-19 booster vaccine immunity in adults with inflammatory conditions (VROOM study): a randomised, open label, superiority trial. *Lancet Respir Med*. Sep 2022;10(9):840-850. doi:10.1016/s2213-2600(22)00186-2.
 608. Martínez-Fleta P, Vicente-Rabaneda EF, Triguero-Martínez A. Beneficial effect of temporary methotrexate interruption on B and T cell responses upon SARS-CoV-2 vaccination in patients with rheumatoid arthritis or psoriatic arthritis. *NPJ Vaccines* 2024 9(1):21.
 609. Balakirski G, Gerdess S, Beissert S, et al. Therapy of psoriasis during pregnancy and breast-feeding. *J Dtsch Dermatol Ges* 2022;20(5):653-74. doi:10.1111/ddg.14789.
 610. Rademaker M, Agnew K, Andrews M, et al. Psoriasis in those planning a family, pregnant or breast-feeding: The Australasian Psoriasis Collaboration. *Australas J Dermatol* 2018;58(2):86-97. doi:10.1111/ajd.12641.
 611. Hillary F, Augustin M, Lambert J, et al. Certolizumab pegol for plaque psoriasis in women of childbearing potential, pregnant or breastfeeding in clinical settings: One-year outcomes from the CIMREAL study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2024. doi:10.1111/jdv.20516.
 612. Tirelli LL, Luna PC, Cristina E, et al. Psoriasis and pregnancy in the biologic era: a feared scenario. *Dermatol Ther* 2019;32(6):e13137. doi:10.1111/dth.13137.
 613. Zhang M, Goyert G, Lim HW. Folate and phototherapy: What should we inform our patients? *J Am Acad Dermatol* 2017 Nov;77(5):958-64. doi: 10.1016/j.jaad.2016.10.016
 614. Ferreira C, Azevedo A, Nogueira M, et al. Management of psoriasis in pregnancy: a review of the evidence to date. *Drugs Context* 2020;9:2019-11-6. doi:10.7573/dic.2019-11-6.
 615. de Simone C, Calabrese L, Balato A, et al. Psoriasis and its management in women of childbearing age: tools to increase awareness in dermatologists and patients. *G Ital Dermatol Venereol* 2020;155(4):434-40. doi:10.23736/S0392-0488.20.06748-6.
 616. Stephan B, Sommer R, Augustin M, et al. Need for individualized counseling regarding psoriasis systemic therapy in women of childbearing age: analysis of the PsoFem study. *Int J Womens Dermatol* 2024;10:e187. doi:10.1097/JW9.0000000000000187.

617. Yi RC, Moran SK, Gantz HY, Strowd LC, Feldman SR: Biologics and small molecule targeted therapies for pediatric alopecia areata, psoriasis, atopic dermatitis, and hidradenitis suppurativa in the us: a narrative review. *Children* 2024;11:892.
618. Papp KA, Gooderham MJ, Lynde CW et al.: Practical and relevant guidelines for the management of psoriasis: an inference-based methodology. *Dermatol Ther* 2022;12:253-265.
619. Lie E, Choi M, Wang S-P, Eichenfield LF: Topical management of pediatric psoriasis: a review of new developments and existing therapies. *Pediatric Drugs* 2024;26:9-18.
620. Konakanchi VC, Kar BR, Sathishkumar D et al.: Small molecules in the management of psoriasis and psoriatic arthritis. *Indian J Dermatol* 2024;69:249-255.
621. Bronckers IMGJ, Paller AS, van Geel MJ, van de Kerkhof PCM, Seyger MMB: Psoriasis in Children and Adolescents: Diagnosis, Management and Comorbidities. *Pediatr Drugs* 2015;17:373-384.
622. Joseph RE, SathiskumarD, Gupta A, Korula S: Metabolic comorbidities in pediatric psoriasis-A comparative cross-sectional study in south-asian children. *Indian Dermat Online J* 2024;15:605-611.
623. Bülbül Başkan E: Özel durumlarda tedavi algoritmaları. *Türkiye Psoriasis Tedavi Kılavuzu* 2021:76-81.
624. Oon HH, Tan C, Aw DCW et al.: 2023 guidelines on the management of psoriasis by the dermatological society of singapore. *Ann Acad Med Singap* 2024;53(9):562-577.
625. Diotallevi F, Simonetti O, Rizzetto G, Molinelli E, Radi G, Offidani A: Biological treatments for pediatric psoriasis: state of the art and future perspectives. *Int J Mol Sci* 2022;23:11128.
626. Narbutt J, Niedźwiedz M, Lesiak A, Ceryn J, Skibińska M: Secukinumab for the treatment of psoriasis in pediatrics: patient selection and acceptability. *Patient Prefer Adherence* 2023;17:421-431.
627. George A, Lansang RP, Lansang P, Gooderham M: A practical guide to using biologics in pediatric dermatology. *J Cutan Med Surg* 2024;28(1):59-67.
628. Leung AKC, Barankin B, Lam JM, Leong KF: Childhood guttate psoriasis: an updated review. *Drugs Context* 2023;12:8-2.
629. Zhu Y, Zhou Y, Ma X et al.: Topical therapy in psoriasis: clinical benefits, advances in novel drug delivery strategies, and gene therapy regimen. *Pharmaceutics* 2025;17(3):283.
630. Kang Q, Chen J-s, Yang H: Efficacy and safety profile of phosphodiesterase 4 inhibitor in the treatment of psoriasis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Immunol* 2022;13:1021537.
631. Mahé E, Beauchet A, Hadj-Rabia S et al.: Biologics combined with conventional systemic agents for the treatment of children with severe psoriasis: real-life data from the bipe cohorts and a practice survey among french and italian pediatric dermatologists. *Dermatol Ther* 2022;35(11):e15828.
632. Hebert AA, Browning J, Kwong PC, Duarte AM, Price HN, Siegfried EC: Managing pediatric psoriasis: update on treatments and challenges—a review. *J Dermatolog Treat* 2022;33(5):2433-2442.
633. Kamel JG, Yamauchi PS. Managing Mild-to-Moderate Psoriasis in Elderly Patients: Role of Topical Treatments. *Drugs Aging*. 2017;34(8):583-588.
634. Cline A, Cardwell LA, Feldman SR. Advances in treating psoriasis in the elderly with small molecule inhibitors. *Expert Opin Pharmacother*. 2017;18(18):1965-1973.
635. Di Caprio R, Caiazza G, Cacciapuoti S, Fabbrocini G, Scala E, Balato A. Safety concerns with current treatments for psoriasis in the elderly. *Expert Opin Drug Saf*. 2020;19(4):523-531.
636. Sandhu VK, Ighani A, Fleming P, Lynde CW. Biologic Treatment in Elderly Patients With Psoriasis: A Systematic Review. *J Cutan Med Surg*. 2020 ;24(2):174-186.
637. Megna M, Camela E, Battista T, Genco L, Martora F, Noto M, Picone V et al.: Efficacy and safety of biologics and small molecules for psoriasis in pediatric and geriatric populations. Part II: focus on elderly patients. *Expert Opin Drug Saf*. 2023 ;22(1):43-58.
638. Bülbül Başkan E: Özel durumlarda tedavi algoritmaları. *Türkiye Psoriasis Tedavi Kılavuzu* 2021:76-81.
639. Balato N, Patruno C, Napolitano M, Patri A, Ayala F, Scarpa R. Managing moderate-to-severe psoriasis in the elderly. *Drugs Aging*. 2014;31(4):233-8.
640. Megna M, Potestio L, Fabbrocini G, Camela E.: Treating psoriasis in the elderly: biologics and small molecules. *Expert Opin Biol Ther*. 2022;22:1503-1520.
641. Bakirtzi K, Sotiriou E, Papadimitriou I, Sideris N, Vakirlis E, Lallas A et al: Elderly patients with psoriasis: long-term efficacy and safety of modern treatments. *J Dermatolog Treat*. 2022;33:1339-1342.
642. Ruggiero A, Fabbrocini G, Cinelli E, Ocampo Garza SS, Camela E, Megna M. Anti-interleukin-23 for psoriasis in elderly patients: guselkumab, risankizumab and tildrakizumab in real-world practice. *Clin Exp Dermatol*. 2022;47:561-567.
643. Orsini D, Megna M, Assorgi C, Balato A, Balestri R, Bernardini N et al: Efficacy and Safety of bimekizumab in elderly patients:real-world multicenter retrospective study - IL PSO (Italian Landscape Psoriasis). *J Dermatolog Treat*. 2024 ;35(1):2393376.
644. Lynde C, Riedl E, Maul JT, Torres T, Pinter A, Fabbrocini G et al: Comparative Effectiveness of Biologics Across Subgroups of Patients with Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis: Results at Week 12 from the PSoHO Study in a Real-World Setting. *Adv Ther*. 2023;40(3):869-886.
645. Ruggiero A, Fabbrocini G, Cinelli E, Ocampo Garza SS, Camela E, Megna M. Anti-interleukin-23 for psoriasis in elderly patients: guselkumab, risankizumab and tildrakizumab in real-world practice. *Clin Exp Dermatol*. 2022;47(3):561-567.
646. Rosset F, Mastorino L, Dapavo P, Quagliano P, Ribero S. Impact of comorbidities in elderly and frail patients and response to biological therapy in psoriasis. *Exp Dermatol*. 2023;32(7):1162-1164.
647. Megna M, Fabbrocini G, Camela E, Cinelli E. Apremilast efficacy and safety inelderly psoriasis patients over a 48-week period. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34(11):e705-e707.
648. Fiorillo G, Ibba L, Gargiulo L, Vignoli CA, Alfano A, Cortese A et al: Effectiveness and safety of anti-IL-23 and anti-IL-17 biological therapies for psoriasis in elderly patients: Real-world experience from two Italian hospitals. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2023;37(12):e1444-e1446.
649. Brandao GVC, Pereira EG, Haddad GR, Miot LDB, Marques SA, Miot HA. Clinical characterization, physical frailty, and depression in elderly patients with psoriasis from a reference center in Brazil: a cross-sectional study. *An Bras Dermatol*. 2024;99(1):9-26.



Kızılay Mahallesi, Sümer 2 Caddesi No:31/6 Kızılay-Çankaya ANKARA
Telefon: +90 312 436 68 68 • +90 312 437 38 38
E-Posta: bilgi@psokid.org

www.psokid.org
