

Güncellenmiş Türkiye Psoriasis Biyolojik Ajan Kullanım Kılavuzu

Updated Turkish Guidelines for the Management of Psoriasis with Biologic Agents

Sibel Alper, Nilgün Atakan*, Mehmet Ali Gürer**,
Nahide Onsun***, Güzin Özarmağan****

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

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

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

***Vakıf Gureba Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Dermatoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

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

Giriş

Psoriasis, toplumda sık görülen, ataklarla ve iyilik dönemleriyle kronik bir seyir izleyen inflamatuvar bir hastalıktır. Genel popülasyonda prevalansının %1-3 olduğu kabul edilmektedir. Psoriasis çoğunlukla deri ve eklem tutulumu ile seyretmekte, ancak metabolik sendrom, kardiyovasküler hastalık (Gottlieb ve ark., 2008), psikolojik/psikiyatrik bozukluklar (Fortune ve ark., 2005), inflamatuvar barsak hastalığı (Delaporte, 2008) gibi ko-morbiditelerin psoriasisle eşlik etmesi, altta yatan inflamatuvar sürecin derinin ötesinde birçok organa zarar verdiğini göstermektedir. Şiddetli psoriasis hastalarında toplam mortalite riskinin artmış olduğu bilinmektedir (Gelfand ve ark., 2007). Bunun yanı sıra, psoriasis hastalarının yaşam kaliteleri önemli ölçüde azalmaktadır. Psoriasis, kanser veya diyabet gibi diğer temel kronik hastalıklar kadar fiziksel ve psöşik bozukluklara neden olmaktadır (Rapp ve ark., 1999). Psoriasis olgularının %25'i şiddetli hastalık olup, tedavilerinde sistemik ajanlara ihtiyaç duyulmaktadır. Ayrıca, hastaların %75'i yanıtızlık veya yan etkiler nedeni ile uygulanan tedavilerden memnun olmadığını bildirmektedir (Krueger ve ark., 2001; Fouere ve ark., 2005). Bu nedenle orta ve şiddetli psoriasisle organ toksisitesi yüksek olan geleneksel sistemik tedavilerin ötesinde hedefe yönelik ilaçlara ihtiyaç du-

yulmakta ve biyolojik ajanların kullanımı gündeme gelmektedir. Biyolojik ajanlar, etkilerini T-hücrelerini (alefasept, efalizumab), TNF- α 'yı (adalimumab, etanersept, infliksimab*) veya IL-12 ve IL-23'ü (ustekinumab) baskılayarak gösterirler. Alefasept ve ustekinumabın Türkiye 'de ruhsatları mevcut değildir. Daha önce Türkiye'de de onaylı olan efalizumab sağlık otoritelerinin kararı ile tüm dünyada kullanımdan kaldırılmıştır. Türkiye'de psoriasis tedavisi için 2009 yılı sonu itibarı ile ruhsatlı 3 biyolojik ajan mevcuttur: Adalimumab, etanersept infliksimab. Dünyada tüm endikasyonlarda 15 yıl, psoriasisle ise 8 yılı aşan klinik deneyimler ve kanıta-dayalı veriler anti-TNF ajanların etkinlik ve güvenilirliğini ortaya koymaktadır (Derx ve ark., 1993; Mease ve ark., 2000; Chaudhari ve ark., 2001; Dharamsi ve ark., 2009).

Amaç

Bu kılavuz, Türkiye'deki dermatoloji uzmanları için psoriasis tedavisinde uygun biyolojik ajan seçimi konusunda kanıta dayalı bir yol gösterici olmayı hedeflemektedir.

Kılavuzun Amacı,

1. Ülkemizde biyolojik tedavi için uygun psoriasis hastalarının seçimi ve takibinde göz önünde bulundurulması gereken kriterleri belirlemek,

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Mehmet Ali Gürer, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
Tel.: +90 312 202 61 29 Faks: +90 312 212 90 18 E-posta: mgurer@gazi.edu.tr

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



2. Psoriasis hastalarında biyolojik ajan kullanımının planlı, etkin ve güvenilir olması için standardizasyonu sağlamaktır.

Kılavuzun Oluşturulmasında İzlenen Yol

İnfliksımab, adalimumab ve etanersept için Medline ve Cochran Library kaynaklarından Ocak 1993-Ekim 2009 tarih aralığını kapsayan literatür taraması yapılmıştır. Bu kılavuz, İngiltere (Smith ve ark., 2005), Almanya (Nast ve ark., 2007), Amerika Birleşik Devletleri (Menter ve ark., 2008a) ve Avrupa (Pathirana ve ark., 2009) için hazırlanmış kılavuzlar göz önünde bulundurularak, güncel meta-analitik çalışmalar, yayınlar ve Türkiye'deki deneyimlerden yararlanılarak ülkemiz koşullarına uygun olarak oluşturulmuştur. Bu kılavuzun hazırlanmasında Appraisal of Guideleiness for Research and Evalutaion (AGREE Collaboration, 2001) prensipleri de belirli oranlarda dikkate alınmıştır.

Tanımlamalar

Bu kılavuzda, hastalık şiddetini değerlendirmek için Psoriasis Alan ve Şiddet İndeksi (PAŞİ, 0-72) ve Dermatoloji Yaşam Kalitesi İndeksi (DYKİ, 0-30) kullanılmıştır. DYKİ anketinin Türkçe geçerliliği Öztürkcan ve ark. (2006) tarafından yapılmıştır. PAŞİ'nin uygulanmadığı durumlarda vücut yüzey alanı (VYA) kullanılabilir. Şiddetli hastalığın tanımlanmasında 10'lar kuralı kullanılmaktadır. Buna göre şiddetli psoriasis; PAŞİ skorunun ≥ 10 veya etkilenen VYA'nın $\geq 10\%$ veya

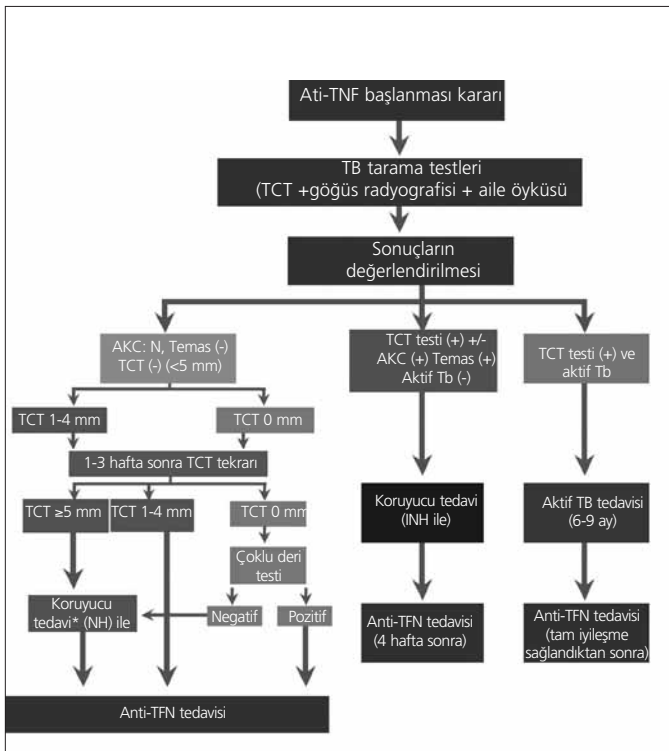
DYKİ skorunun ≥ 10 olmasıdır. "Ağrılı hassas alanlar" (yüz, el, genital bölge) ile işgörmezliğe yol açan tırnak tutulumu olan vakalar, 10'lar kuralı aranmaksızın şiddetli hastalık olarak kabul edilmektedirler (Finlay, 2005). Psoriatik artrit varlığı ek olarak şiddet değerlendirilmesinde göz önüne alınmalıdır. Biyolojik ajanlar için PAŞİ skorunda %75 düzelleme (PAŞİ 75) ve/veya DYKİ skorunun 0 veya 1'e eşit olması, yanıt kriteri olarak kabul edilmektedir (Katugampola ve ark., 2007; Bansback ve ark., 2009; Pathirana ve ark., 2009). Biyolojik ajanların kullanıma girmesi ile PAŞİ 90 (derinin temizlenmesi) de psoriasis tedavisinde ulaşılabılır bir hedef olmuştur (Pathirana ve ark., 2009).

Psoriatik artrit tanısı için CASPAR kriterlerinin kullanılması önerilmektedir. CASPAR kriterleri, inflamatuvar eklem hastalığı ile birlikte mevcut psoriasis, psoriasis öyküsü veya aile öyküsünün olması, tipik tırnak değişiklikleri, romatoid faktör (RF) negatifliği, mevcut daktilit ya da daktilit öyküsünün varlığı, eklemlere yakın yeni kemik gelişimi kriterleri esas alınarak mevcut psoriasis ile beraber en az bir kriterin veya mevcut psoriasis hariç en az üç kriterin bir arada bulunmasıdır (Taylor ve ark., 2006).

Ayrıca, biyolojik ajan kullanımı için oluşturulması gereken diğer bazı tanımlamalar da vardır. Biyolojik tedavi için uygun psoriasis hastalarının tanımlanması Tablo 1'de özetlenmiştir.

Biyolojik Tedavi Öncesi ve Tedavi Sırasında Değerlendirme Biyolojik tedavi adayları hastalarda tedaviye başlamadan önce olası risk faktörlerini saptamak için ayrıntılı anamnez, fizik muayene, daha önce kullandığı ilaçların değerlendirilmesi ve gerekli laboratuvar tetkiklerinin göz önünde bulundurulması gerekmektedir.

• **Laboratuvar Tetkikleri:** Yapılması gereken tetkikler arasında tam kan sayımı, karaciğer fonksiyon testleri, hepatit belirteçleri, HIV antikoru ve gebelik testi yer almalıdır (Lebwohl ve ark., 2008). Biyolojik tedavi sırasında da gebelik testi hariç bu tetkiklerin belli aralıklarla tekrarlanması gerekmektedir (bkz. Tablo 2, 4, 6).



Şekil 1. Anti-TNF Tedavi Adayı Psoriasis Hastalarında TB Değerlendirilmesi ve İzlenmesi (RAED Uzlaş Raporu-2005)
TCT= Tüberkülin deri testi
AKC= Akciğer

Tablo 1. Biyolojik Tedavi için Uygunluk Ölçütleri*

- Orta ve Şiddetli hastalık: PAŞİ ≥ 10 , DYKİ ≥ 10 , VYA $\geq 10\%$ veya "ağrılı hassas alanlar"da tutulumun mevcut olduğu veya işgörmezliğe yol açan tırnak tutulumu veya sadece anti-TNF ajanlar için geçerli olmak üzere psoriatik artritli olan olgular.
- Konvansiyonel sistemik tedavilere yanıtızlık: En az 12 hafta süre ile siklosporin, metotreksat, asitretin ve fototerapi tedavilerinin biri veya kombinasyonu sonucunda PAŞİ veya VYA'da $< 50\%$, DYKİ'nde < 5 puan düzelleme olması.
- Konvansiyonel sistemik tedavilere kontrendikasyon veya yan etki gelişmesi:
Siklosporin: Nefrotoksisite, arteriyel hipertansiyon
Metotreksat: Hepatotoksisite, kemik iliği süpresyonu
Retinoidler: Teratojenisite, hiperlipidemi, hepatotoksisite
Fototerapi: Deri maligniteleri
- İleri, stabil olmayan ve yaşamı tehdit edici hastalık (eritrodermik veya jeneralize püstüler psoriasis).*

Biyolojik ajan kullanım endikasyonu için genel kural olarak tablodaki 1. maddeyle beraber 2. veya 3. maddelerin varlığı koşul olmakla birlikte, klinisyenin uygun gördüğü özel durumlarda 4. maddeki koşullar da yalnız başına biyolojik ajan kullanımı için yeterli olabilir.

- **Enfeksiyon:** Biyolojik tedavi adayı hastalar tedaviden önce ve tedavi sırasında periyodik olarak ciddi sistemik (akut veya kronik) veya lokal (örn. apse) enfeksiyonlar açısından değerlendirilmelidir (Nast ve ark., 2007). Aktif enfeksiyon tespit edildiği durumlarda enfeksiyon tedavi edildikten sonra biyolojik ajanlar uygulanabilir.
 - **Tüberküloz (TB):** Anti-TNF ajan kullanacak hastalarda TB açısından değerlendirme anamnez, fizik muayene, akciğer filmi, Tüberkülin Deri Testi (TDT) veya yapılabilen merkezlerde spesifik interferon- γ (Quantiferon ® testi) analizini içermelidir. Koruyucu tedavi biyolojik tedaviden 1 ay önce başlamalı ve bu amaçla 9 ay 300 mg/gün izoniazid verilmelidir. Aşağıdaki durumlarda TB'a karşı koruyucu tedavi yapılmalıdır:
 - o Akciğer filminde TB sekelinin olması,
 - o Akciğer TB olan bir hastayla son 1 yıl içinde yakın temas içinde olmak ("yakın temas", aynı oda havasını bir günden daha uzun süreyle paylaşmak şeklinde değerlendirilmelidir).
 - o TB açısından yüksek riskli sağlık personeli olmak
 - o Tedavi öncesi yapılan ilk TDT değerinin ≥ 10 mm olması.
- TDT değeri 5-10 mm ve BCG aşısı varsa TB koruyucu tedavi önerilmez. TDT değeri 5-10 mm ise ve BCG aşısı yoksa interferon- γ ölçülmelidir. Sonuç pozitif olursa TB koruyucu tedavi uygulanmalı, negatif olursa uygulanmamalıdır. İnterferon- γ testinin yapılamadığı ve BCG aşısının olmadığı durumlarda TDT değerinin ≥ 5 mm olması pozitif kabul edilmekte ve TB koruyucu tedavi önerilmektedir. Bu kılavuzun hazırlanması sürecinde alınan kararlara göre Türkiye'de dermatoloji alanında anti-TNF ajan kullanımı öncesinde TB yönünden yapılacak değerlendirmeler için temel esaslar bu şekilde belirlenmiş olmakla birlikte, Romatoloji Araştırma ve Eğitim Derneği (RAED) uzlaşma raporuna (2005) göre halen genel olarak uygulanan kurallar Şema 1'de gösterilmektedir. Anti-

TNF ajan uygulanan hastaların, tedavinin her 3 ayında ve tedavi kesildikten 6 ay sonrasına kadar TB açısından klinik olarak izlenmesi önerilmektedir Türkiye'de anti-TNF tedavi uygulanan hastalar için 3 ayda bir "Güvenlik İzlem Formu" doldurularak Sağlık Bakanlığına iletilmektedir.

- **Malinite:** Romatoloji alanında yapılmış geniş ölçekli çalışmalar anti-TNF ajanlar kullanan hastalarda lenfoma dahil malignite riskinin kontrol grubuna göre artmış olduğunu göstermiştir (Brown ve ark., 2002; Chakravarty ve ark., 2005; Bongartz ve ark., 2006). Anti-TNF tedavi gören psoriasis hastalarında malignite riskini araştıran geniş ölçekli ve uzun dönemli çalışmalar mevcut olmamakla birlikte literatürdeki vaka sunumları bu riski dışlamamaktadır (Patel ve ark., 2009). Biyolojik tedaviye başlamadan önce hastalar mutlaka malignite açısından değerlendirilmelidir. Bu amaçla dikkatli öykü alınmalı ve fizik muayene yapılmalıdır. Önceden 200 seansdan fazla fototerapi uygulanan ve siklosporin A alan hastalarda malignite riski artmış olduğundan daha dikkatli olunmalıdır. Özellikle ailesinde malignite öyküsü olan hastalarda daha dikkatli araştırma yapılmalıdır. Biyolojik ajanlar, tedavi öncesinde 10 yıldan uzun kür sağlanmış solid organ tümörü, melanom ve melanom dışı deri kanseri olan olgularda kullanılabilir. Biyolojik tedavi sırasında malignite gelişirse tedavi kesilmelidir.

- **Gebelik:** Gebelik kategorisi anti-TNF ajanlar için B olarak kabul edilmektedir. Ancak gebelik ve laktasyon döneminde biyolojik ajan kullanımı ile ilgili randomize kontrollü çalışmalar mevcut değildir. Ayrıca FDA'nın veritabanının raporuna göre, anneleri anti-TNF ajanlara maruz kalmış yenidoğanlarda konjenital anomali oranı tarihsel kontrollere göre daha fazla bulunmuştur (Carter ve ark., 2009). Bu nedenle, gebe kalma olasılığı olan kadınlarda biyolojik tedavi sırasında ve tedavi kesildikten sonra en az 6 ay boyunca kontrasepsiyon uygulanmalıdır. Erkek hastalarda anti-TNF ajanların sperm kalitesi üzerine etkilerini araştıran randomize kon-

Tablo 2. Adalimumab tedavisi öncesi ve süresince yapılması gereken laboratuvar tetkikleri

Zaman (ay)→ Tetkik ↓	Tedaviye başlamadan önce	3	6	9
Tam kan sayımı ve sedimentasyon	x	x	x	x
TDT, akciğer grafisi	x	x*	x*	x*
ALT, AST	x	x	x	x
Gebelik testi	x	-	-	-
Hepatit B ve C taraması	x	-	-	-
HIV antikor (risk grubunda)	x	-	-	-

* TB profilaksisi almayan hastalar için

Tablo 3. Adalimumabın sistemik ajanlarla kombinasyon tedavisi

İlaçlar	Öneriler	Yorumlar
Metotreksat	+/-	Psoriasis için araştırılmaya devam ediyor, romatolojide yaygın olarak kullanılmaktadır
Siklosporin	-	İmmünsupresyonda artış
Retinoidler	+/-	Sınırlı kanıt
Diğer biyolojik ajanlar	-	İmmünsupresyonda artış
Fototerapi	-	Kanser riskinde artış

Tablo 4. Etanersept tedavisi öncesi ve süresince yapılması gereken laboratuvar tetkikleri

Zaman (ay)→ Tetkik ↓	Tedaviye başlamadan önce	3	6	9
Tam kan sayımı ve sedimentasyon	x	x	x	x
TDT, akciğer grafisi	x	x*	x*	x*
ALT, AST	x	x	x	x
Gebelik testi	x	-	-	-
Hepatit B ve C taraması	x	-	-	-
HIV antikor (risk grubunda)	x	-	-	-

*TB profilaksisi almayan hastalar için

Tablo 5. Etanerseptin sistemik ajanlarla kombinasyon tedavisi

İlaçlar	Öneriler	Yorumlar
Metotreksat	+/-	Psoriasis için araştırılmaya devam ediyor, romatolojide yaygın olarak kullanılmaktadır
Siklosporin	-	İmmünsupresyonda artış
Retinoidler	+	Kanıt sunan 1 çalışma
Diğer biyolojik ajanlar	-	İmmünsupresyonda artış
Fototerapi	-	Kanser riskinde artış

trollü çalışmalar mevcut değildir. Retrospektif bir çalışmada ankilozan spondiliti olan 4 erkek hastanın infliksimab tedavisi altında 6 sağlıklı çocuğu olduğu tespit edilmiştir (Pascho ve ark., 2009). Literatürdeki veri kısıtlılığı nedeni ile erkek hastalarda kontrasepsiyonun gerekli olup olmadığı bilinmemektedir ve hekimin kararına bırakılır.

• **Aşılama:** Aşılama ihtiyacı duyulan psoriasis hastalarında tüm aşılanmalar biyolojik tedaviye başlamadan en az 15 gün önce yapılmalıdır. Biyolojik tedavi aday hastalarda tedaviden önce pnömokok ve influenza aşılarının yapılması önerilmektedir. Biyolojik tedaviye başladıktan sonra canlı aşılar uygulanmamalıdır.

• **Konjestif Kalp Yetmezliği:** Orta ve şiddetli konjestif kalp yetmezliğinde (New York Kalp Birliği-NYHA-III-IV derece) anti-TNF ajanlar kontrendikedir. Hafif konjestif kalp yetmezliğinde (New York Kalp Birliği-NYHA-I-II derece) dikkatli kullanılmalıdır.

• **Demyelinizasyon Hastalıkları:** Anti-TNF tedavi ile demiyelinizasyon hastalıklarının gelişimi arasında bir ilişki olabileceğinden TNF- α inhibitörleri, multipl skleroz (MS) ve diğer demiyelinizasyon hastalıklarında kullanılmamalıdır. MS'li hastaların birinci derece akrabaları da MS gelişimi için artmış riske sahip oldukları için bunlarda da TNF- α inhibitörleri kullanılmamalıdır (Menter ve ark., 2008a).

• **Hepatit:** Hepatit B veya C enfeksiyonu olan hastalarda TNF α antagonistlerinin kullanıldığı prospektif, randomize kontrollü klinik çalışmalar yoktur. Bu durum göz önüne alındığında, uygun klinik zeminde hepatit B ve C hastaları için anti-TNF tedavisinden önce tarama yapılması düşünülmelidir. Eşzamanlı hepatit B ve C enfeksiyonu olan hastaların TNF- α inhibitörleri ile tedavi edilmemesi gerektiği yönünde bir FDA uyarısı mevcuttur.

• **HIV:** Biyolojik tedavi aday hastaların, tedaviden önce HIV yönünden değerlendirilmeleri önerilmektedir.

Tablo 6. İnfliksimab tedavisi öncesi ve süresince yapılması gereken laboratuvar tetkikleri

Zaman (ay)→ Tetkik↓	Tedaviye başlamadan önce	3	6	9
Tam kan sayımı ve sedimentasyon	x	x	x	x
TDT, akciğer grafisi	x	x*	x*	x*
ALT, AST	x	x	x	x
Gebelik testi	x	-	-	-
Hepatit B ve C taraması	x	-	-	-
HIV antikor (risk grubunda)	x	-	-	-

* TB profilaksisi almayan hastalar için

Tablo 7. İnfliksimabın sistemik ajanlarla kombinasyon tedavisi

İlaçlar	Öneriler	Yorumlar
Metotreksat	+/-	Psoriasis için araştırılmaya devam ediyor, romatolojide yaygın olarak kullanılmaktadır
Siklosporin	-	İmmüsupresyonda artış
Retinoidler	+/-	Kanıt yok, diğer anti-TNF'lerle yapılmış çalışmalar olumlu
Diğer biyolojik ajanlar	-	İmmüsupresyonda artış
Fototerapi	-	Kanser riskinde artış

Biyolojik Ajanlar

Türkiye'de psoriasis tedavisinde biyolojik ilaçlar olarak sadece anti-TNF ajanlar mevcut olduğu için, bu kılavuzda sadece anti-TNF ajanların verileri ele alınmıştır. Biyolojik ajanların etkinliklerini birebir karşılaştıran randomize klinik çalışmalar mevcut değildir. Ancak Bansback ve ark. (2009) tarafından yayınlanan meta-analizde psoriasis tedavisinde sistemik kullanılan ajanlarla yapılmış olan randomize kontrollü çalışmalar bir araya getirilmiş ve incelenmiştir. Meta-analitik çalışmalarda PAŞİ 75, etkinlik kriteri olarak belirlenmiştir. Biyolojik ajan seçimi hastaya özel olup, bu meta-analizde yer alan veriler ve hekimin kendi klinik deneyimleri göz önünde bulundurularak yapılmalıdır.

Adalimumab

• **Psoriasis Endikasyonu:** Siklosporin, metotreksat, retinoid veya fototerapi/fotokemoterapi gibi sistemik tedavilere cevap vermeyen veya bu tedavilerin kontrendike olduğu veya bu tedavileri tolere edemeyen orta derecede ve şiddetli kronik plak psoriasis olan yetişkin hastalarda ve psoriatik artrit tedavisinde kullanılır.

• **Diğer Endikasyonlar:** Romatoid artrit, ankilozan spondilit, Crohn hastalığı.

• **Kontrendikasyonlar:** TB veya sepsis, apseler ve fırsatçı enfeksiyonlar gibi ciddi enfeksiyonlar; III-IV derece konjestif kalp yetmezliği, demiyelinizasyon hastalıkları; adalimumaba veya içindeki diğer maddelere karşı aşırı duyarlılık.

• **Uyarılar:** Enfeksiyonlar (ciddi enfeksiyonlar, TB, diğer fırsatçı enfeksiyonlar, hepatit B reaktivasyonu), maligniteler, nörolojik olaylar (özellikle demiyelinizasyon hastalıkları), alerjik reaksiyonlar, immüsupresyon, hematolojik reaksiyonlar, aşılanmalar, konjestif kalp yetmezliği, otoimmün hastalıklar.

• **Kullanım Şekli ve Dozu:** 0. haftada 80 mg, 1. haftada 40 mg, daha sonra 2 haftada bir 40 mg dozunda subkütan olarak uygulanır.

• **Yan Etkiler:** Adalimumab kullanan hastaların %15'inde ağrılı enjeksiyon yeri reaksiyonları görülmektedir. Bu reaksiyonlar genellikle tedavinin ilk 2 ayı içerisinde spontan olarak iyileşirler (Menter ve ark., 2008a). Diğer yan etkiler arasında enfeksiyonlar (ciddi enfeksiyonlar, TB, diğer fırsatçı enfeksiyonlar, hepatit B reaktivasyonu), malignite ve lenfoproliferatif bozukluklar, otoantikör gelişimi, anafilaksi, alerjik reaksiyonlar gibi immün sistem bozuklukları, hepatik transaminaz artışı, nörolojik bozukluklar, hematolojik bozukluklar, konjestif kalp yetmezliği yer almaktadır.

En sık gözlenen enfeksiyon üst solunum yolu enfeksiyonudur (Menter ve ark., 2008b). Sepsis, apse ve diğer ciddi enfeksiyonlara nadiren rastlanmaktadır. Çalışmalarda bildirilen ciddi enfeksiyonlar arasında TB (miliyer ve akciğer dışı yerleşimler dahil) ve invaziv fırsatçı enfeksiyonlar (örn. dissemine histoplazmozis, pneumocystis carini pnömonisi, aspergilloz ve listeriyoz) da bulunmaktadır (Winthrop, 2006). TB olgularının çoğu tedavi başlatıldıktan sonraki ilk 8 ayda latent hastalığın reaktivasyonu şeklinde görülmüştür. Beraberinde veya öncesinde kullanılan immüsupresan ilaçların enfeksiyon gelişme riskini artırabileceği akılda tutulmalıdır (Stebbins ve Lebwahl, 2004). Tedavi sırasında hastalar enfek-

siyon açısından yakından izlenmelidir. Ciddi enfeksiyon geliştiği durumlarda tedavi derhal durdurulmalıdır.

Adalimumab ile tedavi edilen hastalarda lenfoma ve diğer malignite vakaları bildirilmiştir (Scheinfeld, 2005; Menter ve ark., 2008b). Adalimumab tedavisinin kullanıldığı hastalıkların kendi başına bir malignite riski taşıyabileceği, ayrıca adalimumab öncesi kullanılmış olan diğer tedavilerin de malignite gelişimi için bir zemin hazırlayabileceği akılda tutulmalıdır (Smedby ve ark., 2006; Baecklund ve ark., 2006). Adalimumab tedavisi sırasında hastalar periyodik olarak malignite açısından değerlendirilmelidir.

Adalimumab kullanan hastalarda otoantikör veya anti-nükleer antikörler gelişebilir (Menter ve ark., 2008b). Anti-nükleer antikörler (ANA ve anti-dsDNA) nadiren lupus-benzeri sendroma neden olmakta ve rutinde takibi önerilmemektedir. Lupus-benzeri sendrom gelişen hastalarda tedavi kesildikten sonra düzelleme gözlenmiştir (Atzeni ve ark., 2005).

Çalışmalarda adalimumab tedavisi sırasında karaciğer enzim seviyelerinde artış gözlenmiştir (Gordon ve ark., 2006). Ancak metotreksatla kombine kullanıldığı zaman bu artışlar daha sık olmuştur. Beraberinde kullanılan diğer ilaçların, örneğin TB profilaksisi amacı ile kullanılan İNH'ın da hepatotoksik olabileceği akılda tutulmalıdır. ALT ve AST düzeylerinin üst sınırı üç katına çıktığı zaman hastaların yakından izlenmesi önerilmektedir. Ancak transaminaz düzeylerinde 5 katı yükselme gözleendiği zaman bu duruma neden olan tedavi derhal durdurulmalıdır. Enzim seviyeleri normal değerlere döndükten sonra tedaviye devam edilebilir.

Anti-TNF tedavi ile demiyelinizasyon hastalıklarının gelişimi arasında bir ilişki olabileceğinden TNF- α inhibitörleri, MS ve diğer demiyelinizasyon hastalıklarında kullanılmamalıdır. MS'li hastaların birinci derece akrabaları da MS gelişimi için artmış riske sahip oldukları için bunlarda da TNF- α inhibitörleri kullanılmamalıdır (Menter ve ark., 2008a).

Adalimumab ile tedavi edilen farklı hasta gruplarında aplastik anemi, izole lökopeni ve trombositopeni gibi hematolojik bozukluklar bildirilmiştir (Scheinfeld, 2005; Desai ve Furst, 2006). Bu nedenle, solukluk, kolay morarma, kanama veya ateş oluşan hastalarda hematolojik bir reaksiyon gelişmiş olabileceği akılda tutulmalıdır. Varlığı doğrulanmış önemli hematolojik anormalliklerin bulunduğu hastalarda adalimumab tedavisine son verilmelidir.

Adalimumab ile tedavi edilen hastalarda konjestif kalp yetmezliğinin ağırlaştığı vakalar bildirilmiştir (Scheinfeld, 2005). Orta ve şiddetli konjestif kalp yetmezliği olan psoriasis hastalarında adalimumab kullanımı kontrendikedir. Hafif konjestif kalp yetmezliği bulunan hastalarda dikkatli bir şekilde kullanılabilir, ancak kötüleşme görülürse tedavi derhal durdurulmalıdır.

• **İzlem:** Hastalar her vizitte enfeksiyon açısından değerlendirilmelidir. 12 haftalık tedaviden sonra PAŞI ve/veya DYKİ ile belirlenen etki görülmemişse adalimumab tedavisi kesilmelidir. Adalimumab tedavisi öncesi ve süresince yapılması gereken laboratuvar tetkikleri Tablo 2'te belirtilmektedir.

• **Kombinasyon Tedavisi:** Psoriasisde monoterapi olarak kullanılması önerilmektedir. Retinoidler ile kombinasyon tedavisini konu almış iki çalışma var (Conley ve ark., 2006; Smith ve ark., 2008). Kombinasyon tedavisi için öneriler Tablo 3'te özetlenmiştir.

Etanersept

• **Psoriasis Endikasyonu:** Siklosporin, metotreksat, retinoid veya fototerapi/fotokemoterapi gibi sistemik tedaviler ile cevap alınamayan, bu ilaçların kontrendike olduğu veya bu tedavileri tolere edemeyen orta ve şiddetli psoriasis vulgarisli yetişkin hastalarda ve psoriatik artrit tedavisinde kullanılır.

• **Diğer Endikasyonlar:** romatoid artrit, ankilozan spondilit, juvenil romatoid artrit.

• **Kontrendikasyonlar:** TB veya sepsis, apseler ve fırsatçı enfeksiyonlar gibi ciddi enfeksiyonlar; orta ve şiddetli konjestif kalp yetmezliği, demyelinizan hastalıklar; etanersept veya içindeki diğer maddelere karşı aşırı duyarlılık.

• **Uyarılar:** Enfeksiyonlar, alerjik reaksiyonlar, immünsupresyon, hematolojik reaksiyonlar, otoantikör gelişimi, aşılannmalar, maligniteler, nörolojik bozukluklar (özellikle demiyelinizasyon hastalıkları), konjestif kalp yetmezliği.

• **Kullanım Şekli ve Dozu:** On iki hafta boyunca haftada 2 kere 50 mg ve ardından haftada 2 kere 25 mg veya haftada 1 kere 50 mg dozunda subkutan olarak uygulanır.

• **Yan Etkiler:** Etanersept tedavisi alan hastaların %37'sinde enjeksiyon yeri reaksiyonları görülmektedir (Menter ve ark., 2008a). Genellikle hafif veya orta şiddetli olup tedavinin bırakılmasına neden olmazlar. Enjeksiyon bölgesinde reaksiyonların sıklığı ilk aylarda daha fazladır ve zaman içinde azalır.

Diğer yan etkiler arasında enfeksiyonlar (ciddi enfeksiyonlar, TB ve diğer fırsatçı enfeksiyonlar), maligniteler, antikör gelişimi, hematolojik bozukluklar, alerjik reaksiyonlar, hepatik transaminazlarda yükselme, nörolojik bozukluklar, konjestif kalp yetmezliği yer almaktadır.

En sık bildirilen ciddi olmayan enfeksiyon, solunum yolu enfeksiyonlarıdır (Leonardi ve ark., 2003). Etanersept kullanımı ile ciddi enfeksiyon olayları ve sepsis rapor edilmiştir (Papp, 2007; Nuñez-Cornejo ve ark., 2008). Hastalar, yeni bir enfeksiyon ortaya çıkması durumunda yakından takip edilmelidir. Ciddi düzeyde enfeksiyon veya sepsis gözlenirse etanersept tedavisi derhal durdurulmalıdır. Sık sık tekrarlayan veya kronik enfeksiyon öyküsü olan hastalar ile, diyabet gibi hastanın enfeksiyonlara direncini azaltan durumlarda etanersept dikkatli bir şekilde kullanılmalıdır. Etanersept tedavisi sırasında fırsatçı enfeksiyonlar (histoplazmoz, pnömositoz, kriptokokkoz, aspergilloz, koksidiyomikoz, listeriyoz) ve TB (milijer ve ekstrapulmoner) gelişmiş vakalar bildirilmiştir (Wintthrop, 2006; Papp, 2007).

Etanersept tedavisi gören hastalarda değişik vücut bölgelerinde yeni malignite gelişimi (örn. meme, akciğer, lenfoma) gözlenmiştir (Papp, 2007; Ly L ve Czarnecki D, 2007). Etanersept kullanan psoriasis hastalarında skuamöz hücreli karsinom (Ly ve Czarnecki, 2007), malign melanom (Fulchiero ve ark., 2007) ve hematolojik malignite (Bachmeyer ve ark., 2006; Nair ve ark., 2007) vakaları bildirilmiştir. Etanersept tedavisi alan hastalar, özellikle ailesinde malignite öyküsü olanlar başta olmak üzere periyodik olarak malignite açısından değerlendirilmelidir.

Etanersept tedavisi otoantikör ve anti-nükleer antikör gelişimine neden olabilir (De Rycke ve ark., 2005; Papp, 2007). Çalışmalarda etanersept kullanan hastalarda yeni pozitif ANA, anti-DNA ve antikardiyolipin antikörlerinin gelişimi gözlenmiştir.

Etanerseptin uzun dönem kullanımının otoimmün hastalıkların gelişimine etkisi bilinmemektedir. Etanersept tedavisi nadiren lupus-benzeri sendroma neden olabilir. Tedavi öncesi veya tedavi sırasında antikorların düzenli ölçümü önerilmemektedir. Etanersept kullanan hastalarda, nadir olarak bazıları ölüm ile sonuçlanan pansitopeni ve aplastik anemi vakaları rapor edilmiştir (Kuruilla ve ark., 2003; Papp, 2007). Geçmişinde kan diskrazisi bulguları olup etanersept tedavisi almakta olan hastalara dikkat edilmelidir. Etanersept kullanmakta olan tüm hastalar kan diskrazisi muhtemel belirti ve semptomlarının (sürekli ateş, boğaz ağrısı, çürük, kanama, solukluk) gelişimine karşı uyarılmalıdır. Bu tip hastalar acil olarak tüm kan sayımları dahil incelenmeli, eğer kan diskrazisi tespit edilirse etanersept tedavisi derhal kesilmelidir.

Etanersept kullanımı sırasında alerjik reaksiyonlar görülebilir (Papp, 2007). Ciddi alerjik veya anafilaktik reaksiyonlar görülmesi durumunda etanersept kullanımına derhal son verilmelidir.

Etanersept tedavisi sırasında karaciğer enzimlerinin seviyesi yükselebilir (Leonardi ve ark., 2003). Beraberinde kullanılan diğer ilaçların, örneğin TB profilaksisi amacı ile kullanılan İNH'nın da hepatotoksik olabileceği akılda tutulmalıdır. ALT ve AST düzeylerinin üst sınırın üç katına çıktığı zaman hastaların yakından izlenmesi önerilmektedir. Ancak transaminaz düzeylerinde 5 kat yükselme gözleendiği zaman bu duruma neden olan tedavi derhal durdurulmalıdır. Enzim seviyeleri normal değerlere döndükten sonra tedaviye devam edilebilir.

Anti-TNF tedavi ile demiyelinizasyon hastalıklarının gelişimi arasında bir ilişki olabileceğinden TNF- α inhibitörleri, MS ve diğer demiyelinizasyon hastalıklarında kullanılmamalıdır. MS'li hastaların birinci derece akrabaları MS gelişimi için artmış riske sahip oldukları için bunlarda da TNF- α inhibitörleri kullanılmamalıdır (Menter ve ark., 2008a).

Etanersept kullanan hastalarda konjestif kalp yetmezliğinin kötüleştiğine dair raporlar bildirilmiştir (Papp, 2007). Orta ve şiddetli konjestif kalp yetmezliği olan psoriasis hastalarında etanersept kullanımı kontrendikedir. Hafif konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda dikkatli bir şekilde kullanılabilir, ancak kötüleşme görülürse tedavi derhal kesilmelidir.

• **İzlem:** Hastalar her vizitte enfeksiyon açısından değerlendirilmelidir. 12 haftalık tedaviden sonra PAŞİ ve/veya DYKİ ile belirlenen etki görülmemişse etanersept tedavisi kesilmelidir. Etanersept tedavisi öncesi ve süresince yapılması gereken laboratuvar tetkikleri Tablo 4'de belirtilmektedir.

• **Kombinasyon Tedavisi:** Psoriasisste monoterapi olarak kullanılması önerilmektedir. Retinoidlerle kombinasyon tedavisini araştırın bir randomize kontrollü çalışmada, düşük doz etanersept ile asitretin kombinasyonunun yüksek doz etanersept benzer etkinlik gösterdiği bulunmuştur (Gisoni ve ark., 2008). Kombinasyon tedavisi için öneriler Tablo 5'de özetlenmiştir.

İnfliksımab

• **Psoriasis Endikasyonu:** Siklosporin, metotreksat, retinoid 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 artritisli yetişkin hastaların tedavisinde kullanılır.

• **Diğer Endikasyonlar:** Romatoid artrit, ankilozan spondilit, Crohn hastalığı, pediatrik Crohn hastalığı, ülseratif kolit.

• **Kontrendikasyonlar:** TB veya sepsis, apseler ve fırsatçı enfeksiyonlar gibi ciddi enfeksiyonlar; orta ve şiddetli konjestif kalp yetmezliği, demiyelinizasyon hastalığı; infliksımab veya içindeki diğer maddelere karşı aşırı duyarlılık.

• **Uyarılar:** İnfüzyon reaksiyonları, enfeksiyonlar, hepatobiliyer olaylar, otoimmünite, maligniteler ve lenfoproliferatif bozukluklar, kalp yetmezliği, otoantikor gelişimi, nörolojik olaylar (özellikle demiyelinizasyon hastalıkları), aşılınmalar

• Kullanım şekli ve dozu: 0., 2. ve 6. haftalarda, daha sonra 8 haftada bir 5 mg/kg dozunda intravenöz infüzyon şeklinde uygulanır.

• **Yan Etkiler:** İnfliksımab tedavisi sırasında %16 oranında infüzyon reaksiyonları gelişebilmektedir (Menter ve ark., 2008a). İnfüzyon reaksiyonları genel olarak 2. veya 3. infüzyon sırasında veya infüzyondan sonraki 1-2 saat içinde meydana gelir ve baş dönmesi, nefes darlığı, ürtiker, terleme, göğüs sıkışması, bronkospazm gibi semptomlarla seyredebilir (Cheifetz ve Mayer, 2005). Genellikle hafif olup, tedavinin bırakılmasını gerektirmez. Ciddi infüzyon reaksiyonları nadiren görülmektedir (Gottlieb ve ark., 2004). Hafif veya orta şiddetli infüzyon reaksiyonu geliştiği zaman infüzyon hızının azaltılması, bir sonraki infüzyondan önce antihistaminikler, kortikosteroidler ve/veya parasetamol ile pre-medikasyon yapılması önerilmektedir (Lecluse ve ark., 2008). İnfüzyondan 2-14 gün sonra artralji, miyalji ve grip benzeri belirtiler gösteren gecikmiş tip aşırı duyarlılık reaksiyonları görülebilir (Cheifetz ve Mayer, 2005). Düzenli aralıklarla idame tedavisi alan hastalarda infüzyon reaksiyonu gelişme riski daha azdır (Menter ve ark., 2007).

Diğer yan etkiler arasında enfeksiyon gelişme riski veya latent enfeksiyon reaktivasyon riski, TB ve diğer fırsatçı enfeksiyonlarda reaktivasyon riski, multipl skleroz (MS) ve diğer demiyelinizasyon hastalıklarının gelişmesi veya kötüleşmesi, alerjik reaksiyonlar, otoantikor gelişimi, konjestif kalp yetmezliğinin ağırlaşması, ALT ve AST düzeylerinde artış, lenfoma ve diğer maligniteler yer almaktadır. İnfliksımab tedavisi alan hastalarda en sık gözlenen enfeksiyon üst solunum yolu enfeksiyonlarıdır (Reich ve ark., 2005). Ciddi enfeksiyonlara nadiren rastlanmakta ve genellikle alta yatan predispozan bir durumun varlığı veya öncesinde immünsupresif ilaçların kullanımı bu riski artırmaktadır (Stebbins ve Lebowhl, 2004). Metotreksat ve sistemik kortikosteroidler gibi immünsupresan ilaçların anti-TNF ajanlar ile birlikte kullanımı fırsatçı enfeksiyon (histoplazmoz, pnömositoz, koksidiyomikoz, kriptokokkoz, aspergilloz, listeriyoz, kandidiyaz) gelişme riskini de artırabilir. İnfliksımab tedavisi gören hastaların bazılarında miliyer TB dahil olmak üzere aktif TB ve ekstrapulmoner yerleşimli TB vakaları rapor edilmiştir. İnfliksımab tedavisi sırasında hastalar periyodik olarak enfeksiyon açısından değerlendirilmeli ve ciddi enfeksiyon geliştiği durumlarda tedavi derhal durdurulmalıdır.

İnfliksımab tedavisi sırasında antikor (otoantikor, antinükleer antikor) gelişimi görülebilir (Reich ve ark., 2005). ANA ve anti-dsDNA gibi antinükleer antikorların gelişiminin klinik bulgular ile uyumlu olmadığı bilinmektedir (Smith ve ark., 2005). Anti-nükleer antikorlar çok nadir olarak lupus-benzeri sendroma neden olabilirler (De Rycke ve ark., 2005). Bu nedenle, klinik semptomlar gerektirmediği sürece infliksi-

mab tedavisi öncesinde veya sırasında hastaların antinükleer antikolar açısından değerlendirilmesi veya diğer serolojik testlerin gerçekleştirilmesi gerekli değildir.

Orta ve şiddetli konjestif kalp yetmezliği olan psoriasis hastalarında infliksimab kullanımı önerilmemektedir (Menter ve ark., 2008a). Ayrıca, infliksimab tedavisi sırasında hafif konjestif kalp yetmezliğinin kötüleşmesi durumunda tedavinin derhal durdurulması gerekmektedir.

Anti-TNF tedavi ile demiyelinizasyon hastalıklarının gelişimi arasında bir ilişki olabileceğinden TNF- α inhibitörleri, MS ve diğer demiyelinizasyon hastalıklarında kullanılmamalıdır. MS'li hastaların birinci derece akrabaları da MS gelişimi için artmış riske sahip oldukları için bunlarda da TNF- α inhibitörleri kullanılmamalıdır (Menter ve ark., 2008a).

İnfliksimab tedavisi sırasında hepatik transaminazlarda artış görülen olgular bildirilmiştir (Reich ve ark., 2005). Ancak beraberinde kullanılan diğer ilaçların, örneğin TB profilaksisi amacı ile kullanılan İNH'nin da hepatotoksik olabileceği akılda tutulmalıdır. ALT ve AST düzeylerinin üst sınırın üç katına çıktığı zaman hastaların yakından izlenmesi önerilmektedir. Ancak transaminaz düzeylerinde 5 katı yükselme gözlemlendiği zaman bu duruma neden olan tedavi derhal durdurulmalıdır. Enzim seviyeleri normal değerlere döndükten sonra tedaviye devam edilebilir.

İnfliksimab tedavisi sırasında lenfoma ve diğer malignite vakaları bildirilmiştir (Menter ve ark., 2007). İnfliksimab tedavisinin kullanıldığı otoimmün inflamatuvar hastalıklarda malignite riskinin normal popülasyondan fazla olduğu gösterilmiştir (Smedby ve ark., 2006; Baecklund ve ark., 2006). Bu hastalıklarda kullanılan diğer tedaviler de malignite riskini arttırmaktadır. Örneğin, psoriasis hastaları öncesinde siklosporin ve/veya ultraviyole tedavisi aldıkları için deri kanseri riski taşımaktadırlar (Marcil ve Stern, 2001; Paul ve ark., 2003). İnfliksimab ve siklosporin kombinasyonu kullanan bir psoriasis vakasında T-hücreli lenfoma geliştiği ve tedavi kesildikten sonra gerilediği bildirilmiştir (Mahe et al., 2003). Psoriasisste infliksimabın tek başına maligniteye yol açıp açmadığını ölçebilmek için prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

• **İzlem:** Hastalar, infüzyon sırasında ve infüzyondan sonraki 1-2 saat boyunca takip edilmelidir. Hastalar her vizitte enfeksiyon açısından değerlendirilmelidir. On iki haftalık tedaviden sonra PAŞI ve/veya DYKI ile belirlenen etki görülmemişse infliksimab tedavisi kesilmelidir. İnfliksimab tedavisi öncesi ve süresince yapılması gereken laboratuvar tetkikleri Tablo 6'da belirtilmektedir.

• **Kombinasyon Tedavisi:** Psoriasisste monoterapi olarak kullanılması ve düşük doz metotreksat hariç diğer sistemik ajanlarla kombine edilmemesi önerilmektedir (Pathirana ve ark., 2009). Kombinasyon tedavisi için öneriler Tablo 7'de özetlenmiştir.

Sonuç

Türkiyede biyolojik tedavi için uygun psoriasis hastalarının seçimi ve takip prensiplerini belirlemek ve biyolojik ajan kullanımını standardize edebilmek amacıyla oluşturulan bu kılavuzun hazırlanmasında dünyada daha önce bu konuda yapılmış olan çalışmalar yanında ülkemizdeki deneyimlerden de yararlanılmış ve ülkemiz koşulları göz önünde bulundurulmuştur.

Kılavuzda biyolojik ajan kullanımına uygun hastaların tanımlanması, özel durumlar, tedavi öncesi değerlendirmeler, Türkiye açısından önemli olan tüberküloz yönünden yapılması gereken tetkikler belirlenmiştir.

Günümüzde psoriasis tedavisinde kullanılan biyolojik ajanların endikasyonları, kontrendikasyonları, kullanım şekilleri, yan etkiler ayrı ayrı geniş olarak değerlendirilerek klinisyenin en uygun ajanı seçebilmek için dikkat etmesi gereken özellikler genel olarak ortaya konulmuştur.

Bu kılavuzda biyolojik ajanlar genel olarak değerlendirilmiş, biyolojiklerle yapılan çalışmaların özel sonuçları yanında etkinlik ve güvenilirlikle ilgili veriler ve maliyet analizleri konusunda yorum yapılmamıştır.

Şüphesiz ki biyolojik ajanların kullanımı arttıkça, klinisyenler için daha özel kullanım şekilleri ortaya çıkacak ve güncel veriler doğrultusunda bu kılavuz da güncellenecektir.

Kaynaklar

1. Gottlieb AB, Dann F, Menter A: Psoriasis and the metabolic syndrome. *J Drugs Dermatol* 2008;7:563-72.
2. Fortune DG, Richards HL, Griffiths CE: Psychologic factors in psoriasis: consequences, mechanisms, and interventions. *Dermatol Clin* 2005;23:681-94.
3. Delaporte E: Immune-mediated inflammatory diseases and psoriasis. *Ann Dermatol Venereol* 2008;135:269-74.
4. Gelfand JM, Troxel AB, Lewis JD, Kurd SK, Shin DB, Wang X et al.: The risk of mortality in patients with psoriasis: results from a population-based study. *Arch Dermatol* 2007;143:1493-9.
5. Rapp SR, Feldman SR, Exum ML, Fleischer AB Jr, Reboussin DM: Psoriasis causes as much disability as other major medical diseases. *J Am Acad Dermatol* 1999;41:401-7.
6. Krueger G, Koo J, Lebwohl M, Menter A, Stern RS, Rolstad T: The impact of psoriasis on quality of life: results of a 1998 National Psoriasis Foundation patient-membership survey. *Arch Dermatol* 2001;137:280-4.
7. Fouéré S, Adjadj L, Pawin H: How patients experience psoriasis: results from a European survey. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2005;19:3:2-6.
8. Derkx B, Taminiou J, Radema S et al.: Tumour-necrosis-factor antibody treatment in Crohn's disease. *Lancet* 1993; 342:173-4.
9. Mease PJ, Goffe BS, Metz J, et al.: Etanercept in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: A randomised trial. *Lancet* 2000; 356:385-90.
10. Chaudhari U, Romano P, Mulcahy LD et al.: Efficacy and safety of infliximab monotherapy for plaque-type psoriasis: A randomised trial. *Lancet* 2001;357:1842-7.
11. Dharamsi JW, Bhosle M, Balkrishnan R, Yentzer BA, Feldman SR: Using 'number needed to treat' to help conceptualize the magnitude of benefit and risk of tumour necrosis factor-alpha inhibitors for patients with severe psoriasis. *Br J Dermatol* 2009; 161:605-16.
12. Smith CH, Anstey AV, Barker JN, Burden AD, Chalmers RJ, Chandler D et al: British Association of Dermatologists: British Association of Dermatologists guidelines for use of biological interventions in psoriasis. *Br J Dermatol* 2005;153:486-97.
13. Nast A, Kopp I, Augustin M, Banditt KB, Boehncke WH, Follmann M et al.: German evidence-based guidelines for the treatment of Psoriasis vulgaris (short version). *Arch Dermatol Res* 2007;299:111-38.
14. aMenter A, Gottlieb A, Feldman SR, Van Voorhees AS, Leonardi CL, Gordon KB et al.: Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 1. Overview of psoriasis and guidelines of care for the treatment of psoriasis with biologics. *J Am Acad Dermatol* 2008;58:826-50.
15. The AGREE Collaboration. Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation (AGREE) Instrument. www.agreecollaboration.org

16. Öztürkcan S, Ermertcan AT, Eser E, Sahin MT: Cross validation of the Turkish version of dermatology life quality index. *Int J Dermatol* 2006;45:1300-7.
17. Finlay AY: Current severe psoriasis and the rule of tens. *Br J Dermatol* 2005;152:861-7.
18. Katugampola RP, Lewis VJ, Finlay AY: The Dermatology Life Quality Index: assessing the efficacy of biological therapies for psoriasis. *Br J Dermatol* 2007;156:945-50.
19. Bansback N, Sizto S, Sun H, Feldman S, Willian MK, Anis A: Efficacy of systemic treatments for moderate to severe plaque psoriasis: systematic review and meta-analysis. *Dermatology*. 2009; 219:209-18.
20. Pathirana D, Ormerod AD, Saiag P et al.: European S3-guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2009;2:1-70.
21. Taylor W, Gladman D, Helliwell P, Marchesoni A, Mease P, Mie-lants H; CASPAR Study Group: Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum* 2006;54:2665-73.
22. Lebwohl M, Bagel J, Gelfand JM, Gladman D, Gordon KB, Hsu S, Kalb RE et al.: From the Medical Board of the National Psoriasis Foundation: monitoring and vaccinations in patients treated with biologics for psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2008;58:94-105.
23. Keser G, Direskeneli H, Akkoç N, İnanç M, Özkara Ş, Öngen G ve ark.: Doğanavşargil E: II. RAED Uzlaşı Toplantısı Raporu. 2005; <http://www.romatoloji.org/?RAED=RaporveKilavuz&SubShf=Taslak3>.
24. Brown SL, Greene MH, Gershon SK, Edwards ET, Braun MM: Tumor necrosis factor antagonist therapy and lymphoma development: twenty-six cases reported to the Food and Drug Administration. *Arthritis Rheum* 2002;46:3151-8.
25. Chakravarty EF, Michaud K, Wolfe F: Skin cancer, rheumatoid arthritis, and tumor necrosis factor inhibitors. *J Rheumatol* 2005;32:2130-5.
26. Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting MJ, Buchan I, Matteson EL, Montori V: Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. *JAMA* 2006;295:2275-85.
27. Patel RV, Clark LN, Lebwohl M, Weinberg JM: Treatments for psoriasis and the risk of malignancy. *J Am Acad Dermatol* 2009; 60:1001-17.
28. Carter JD, Ladhani A, Ricca LR, Valeriano J, Vasey FB: A safety assessment of tumor necrosis factor antagonists during pregnancy: a review of the Food and Drug Administration database. *J Rheumatol* 2009;36:635-41.
29. Paschou S, Voulgari PV, Vrabie IG, Saougou IG, Drosos AA: Fertility and reproduction in male patients with ankylosing spondylitis treated with infliximab. *J Rheumatol* 2009; 36:351-4.
30. bMenter A, Tyring SK, Gordon K, Kimball AB, Leonardi CL, Langley RG et al.: Adalimumab therapy for moderate to severe psoriasis: A randomized, controlled phase III trial. *J Am Acad Dermatol* 2008;58:106-15.
31. Winthrop KL: Risk and prevention of tuberculosis and other serious opportunistic infections associated with the inhibition of tumor necrosis factor. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2006;2:602-10.
32. Stebbins WG, Lebwohl MG: Biologics in combination with non-biologics: efficacy and safety. *Dermatol Ther* 2004;17:432-40.
33. Scheinfeld N: Adalimumab: a review of side effects. *Expert Opin Drug Saf* 2005;4:637-41.
34. Smedby KE, Baecklund E, Askling J: Malignant lymphomas in autoimmunity and inflammation: a review of risks, risk factors, and lymphoma characteristics. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15:2069-77.
35. Baecklund E, Iliadou A, Askling J, Ekbom A, Backlin C, Granath F et al.: Association of chronic inflammation, not its treatment, with increased lymphoma risk in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006;54:692-701.
36. Atzeni F, Turiel M, Capsoni F, Doria A, Meroni P, Sarzi-Puttini P: Autoimmunity and anti-TNF-alpha agents. *Ann N Y Acad Sci* 2005;1051:559-69.
37. Gordon KB, Langley RG, Leonardi C, Toth D, Menter MA, Kang S, 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.
38. Desai SB, Furst DE: Problems encountered during anti-tumour necrosis factor therapy. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2006; 20:757-90.
39. Conley J, Nanton J, Dhawan S, Pearce DJ, Feldman SR: Novel combination regimens: biologics and acitretin for the treatment of psoriasis-- a case series. *J Dermatol Treat* 2006;17:86-9.
40. Smith EC, Riddle C, Menter MA, Lebwohl M: Combining systemic retinoids with biologic agents for moderate to severe psoriasis. *Int J Dermatol* 2008;47:514-8.
41. Leonardi CL, Powers JL, Matheson RT et al.: Etanercept as monotherapy in patients with psoriasis. *N Engl J Med* 2003; 349:2014-22.
42. Papp KA: The safety of etanercept for the treatment of plaque psoriasis. *Ther Clin Risk Manag* 2007;3:245-58.
43. Nuñez-Cornejo C, Borrás-Blasco J, Gracia-Perez A, Rosique-Robles JD, Lopez-Camps V, Casterá E et al: Septic shock and community-acquired pneumonia associated with etanercept therapy. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2008;46:193-7.
44. Ly L, Czarnecki D: The rapid onset of multiple squamous cell carcinomas during etanercept treatment for psoriasis. *Br J Dermatol* 2007;157:1076-8.
45. Fulchiero GJ Jr, Salvaggio H, Drabick JJ, Staveley-O'Carroll K, Billingsley EM, Marks JG et al.: Eruptive latent metastatic melanomas after initiation of antitumor necrosis factor therapies. *J Am Acad Dermatol* 2007;56:65-7.
46. Bachmeyer C, Thiolière B, Khosrotehrani K, Cattan E: Acute myelogenous leukemia in a patient receiving etanercept for psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2007;56:169-70.
47. Nair B, Raval G, Mehta P: TNF-alpha inhibitor etanercept and hematologic malignancies: report of a case and review of the literature. *Am J Hematol* 2007;82:1022-4.
48. De Rycke L, Baeten D, Kruithof E, Van den Bosch F, Veys EM, De Keyser F: The effect of TNFalpha blockade on the antinuclear antibody profile in patients with chronic arthritis: biological and clinical implications. *Lupus* 2005;14:931-7.
49. Kuruvilla J, Leitch HA, Vickars LM, Galbraith PF, Li CH, Al-Saab S, Naiman SC: Aplastic anemia following administration of a tumor necrosis factor-alpha inhibitor. *Eur J Haematol* 2003;71:396-8.
50. 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.
51. Cheifetz A, Mayer L: Monoclonal antibodies, immunogenicity, and associated infusion reactions. *Mt Sinai J Med* 2005;72:250-6.
52. Gottlieb AB, Evans R, Li S, Dooley LT, Guzzo CA, Baker D et al.: Infliximab induction therapy for patients with severe plaque type psoriasis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Acad Dermatol* 2004;51:534-42.
53. Lecluse LL, Piskin G, Mekkes JR, Bos JD, de Rie MA: Review and expert opinion on prevention and treatment of infliximab-related infusion reactions. *Br J Dermatol* 2008;159:527-36.
54. Menter A, Feldman SR, Weinstein GD, Papp K, Evans R, Guzzo C, et al.: A randomized comparison of continuous vs. intermittent infliximab maintenance regimens over 1 year in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2007;56:31.1-15.
55. Reich K, Nestle FO, Papp K, Ortonne JP, Evans R, Guzzo C et al.: EXPRESS study investigators: Infliximab induction and maintenance therapy for moderate-to-severe psoriasis: a phase III, multicentre, double-blind trial. *Lancet* 2005;366:1367-74.
56. Marcil I, Stern RS: Squamous-cell cancer of the skin in patients given PUVA and ciclosporin: nested cohort crossover study. *Lancet* 2001;358:1042-5.
57. Paul CF, Ho VC, McGeown C et al.: Risk of malignancies in psoriasis patients treated with cyclosporine: a 5 y cohort study. *J Invest Dermatol* 2003;120:211-6.
58. Mahé E, Descamps V, Grossin M, Freitag S, Crickx B: CD30+ T-cell lymphoma in a patient with psoriasis treated with ciclosporin and infliximab. *Br J Dermatol* 2003;149:170-3.

