

Türkiye Psoriasis Biyolojik Ajan Kullanım Kılavuzu

Turkish Guidelines for the Management of Psoriasis with Biologic Agents

Sibel Alper, Nilgün Atakan*, Mehmet Ali Gürer**, Nahide Onsun***, Güzin Özarmağan**** ve Kılavuz Çalışma Grubu¹

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, İzmir,

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

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

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

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

¹ Akın Aktaş, Erkan Alpsoy, Emel Bülbül Başkan, Murat Borlu, Yaşar Gül Denli, Tülin Ergun, Ayla Gülekon, Yelda Karıncaoğlu, Rebiya Kıran, Erol Koç, Nihal Kundakçı, Zafer Kurumlu, Cem Mat, Mustafa Özdemir, Şebnem Özkan, Serap Öztürkcan, Neslihan Şendur, Ahmet Yaşar Turanlı, Savaş Yaylı

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 psişik 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 duyulmakta ve biyolojik ajanların kullanımı gündeme gelmektedir. Türkiye'de psoriasis tedavisi için 2008 yılı sonu itibari ile ruhsatlı 4 biyolojik ajan mevcuttur: İnfliksımab, adalimumab,

etanersept ve efalizumab. Biyolojik ajanlar, etkilerini T-hücrelerini (efalizumab) veya TNF- α 'yı (infliksımab, adalimumab, etanersept) baskılayarak gösterirler. Dünyada tüm endikasyonlarda 15 yıl, psoriasisle ise 8 yılı aşan klinik deneyimler ve kanıta-dayalı veriler biyolojik ajanların etkinlik ve güvenilirliğini ortaya koymaktadır (Derx ve ark., 1993; Mease ve ark., 2000; Gottlieb ve ark., 2000; Chaudhari ve ark., 2001).

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 uygun psoriasis hastalarının seçimi ve takibinde göz önünde bulundurulması gereken kriterleri belirlemek,
2. Psoriasis hastalarında biyolojik ajan kullanımının planlı, etkin ve güvenilir olması için standardizasyonu sağlamaktır.

Kılavuzun Oluşturulmasında İzlenen Yol

Bu kılavuz, İngiltere (Smith ve ark., 2005), Almanya (Nast ve ark., 2007) ve Amerika Birleşik Devletleri (Menter ve ark., 2008a) için hazırlanmış kılavuzlar göz önünde bulundurularak, güncel meta-analitik çalışmalar, yayınlar ve Türkiye'deki deneyimlerden yararlanılarak ülkemiz koşullarına uygun olarak oluşturulmuştur.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Mehmet Ali Gürer, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
Tel.: 0312 202 61 29 Faks: 0312 212 90 18 E-posta: mgurer@gazi.edu.tr

Türkderm-Deri Hastalıkları ve Frengi Arşivi Dergisi, Galenos Yayıncılık tarafından basılmıştır. Her hakkı saklıdır.
Turkderm-Archives of the Turkish Dermatology and Venerology, published by Galenos Publishing. All rights reserved.

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 işgörmeliğe 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 düzelme (PAŞİ 75) ve/veya DYKİ skorunda en az 5 puan düzelme, yanıt kriteri olarak kabul edilmektedir (Katugampola ve ark., 2007; Schnitt ve ark., 2008). Psoriatik artrit tanısı için CASPAR kriterlerinin kullanılması önerilmektedir. CASPAR kriterleri, inflamatuvar eklem hastalığı ile birlikte mevcut psoriasis, psoriasis öyküsü veya aile öyküsünün olması, tipik 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 adayı 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 belirteç-

leri, 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 2,3,4,5).

• **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:

- Akciğer filminde TB sekelinin olması,
- 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).
- TB açısından yüksek riskli sağlık personeli olmak
- 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. Interferon- 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) uzlaşılı raporuna (2005) göre halen genel olarak uygulanan kurallar Şekil 1'de gösterilmektedir. Anti-TNF ajan uygulanan hastalar tedavinin her 3 ayında ve tedavi kesildikten 6 ay sonrasına kadar TB açısından izlenmelidir Türkiye'de anti-TNF tedavi uygulanan hastalar için 3 ayda bir "Güvenlik İzlem Formu" doldurularak Sağlık Bakanlığına iletilmektedir. Efalizumab ile latent TB reaktivasyonu arasında ilişki bulunmamıştır, ancak bir immünsupresif ajan olduğu için tedaviye başlamadan önce TB yönünden genel bir değerlendirme yapılması önerilmektedir (Lebwohl ve ark., 2008). Günümüzdeki kurallara göre latent TB durumunda bile efalizumab profilaksi yapılmadan kullanılabilir. Bu konudaki kesin yorum klinisyene bırakılmalıdır.

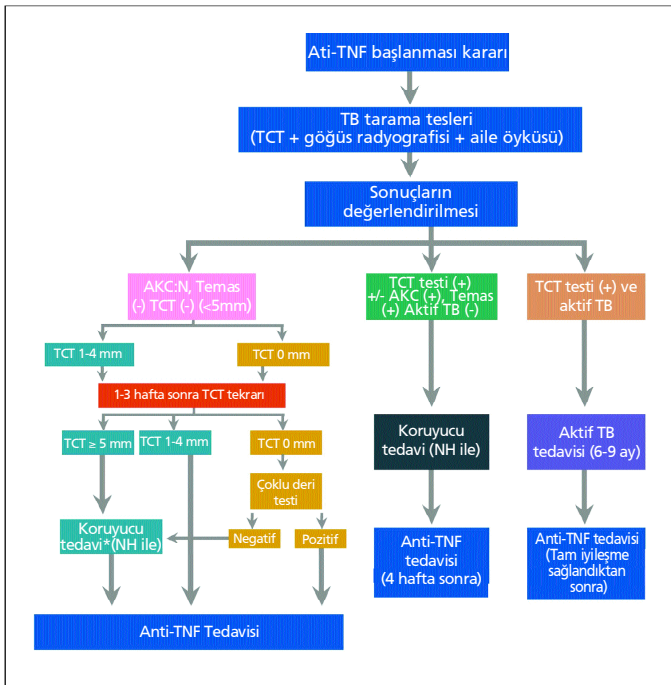
• **Malinite:** Biyolojik tedaviye başlamadan önce hastalar mutlaka malinite açısından değerlendirilmelidir. Bu amaçla dikkatli öykü alınmalı ve fizik muayene yapılmalıdır. Önceden 200 seansdan fazla fototerapi uygulanan ve siklosporin A alan hastalarda malinite riski artmış olduğundan daha dikkatli olunmalıdır. Özellikle ailesinde malinite 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 malinite gelişirse tedavi kesilmelidir.

Tablo 1. Biyolojik Tedavi için Uygunluk Ölçütleri*

1. Şiddetli hastalık: PAŞİ ≥ 10 , DYKİ ≥ 10 , VYA $\geq 10\%$ veya "ağrılı hassas alanlar"da tutulumun mevcut olduğu veya işgörmeliğe yol açan tırnak tutulumu veya sadece anti-TNF ajanlar için geçerli olmak üzere psoriatik artritli olan olgular.
2. 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 düzelme olması.
3. Konvansiyonel sistemik tedavilere kontrendikasyon veya yan etki gelişmesi:
Siklosporin: Nefrotoksisite, arteriyel hipertansiyon
Metotreksat: Hepatotoksisite, kemik iliği süpresyonu
Retinoidler: Teratojenisite, hiperlipidemi, hepatotoksisite
Fototerapi: Deri maliniteleri
4. 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.

- **Gebelik:** Gebelik kategorisi efalizumab için C, anti-TNF ajanlar için B olarak kabul edilmektedir. Ancak gebelik ve laktasyon döneminde biyolojik ajan kullanımı ile ilgili randomize klinik çalışmalar mevcut olmadığı için bu hastalarda biyolojik ajan kullanımı önerilmemektedir. Biyolojik tedavi alan hastalarda kontrasepsiyon uygulanmalıdır.
- **Aşılama:** Aşılama ihtiyacı duyulan psoriasis hastalarında tüm aşılama biyolojik tedaviye başlamadan en az 15 gün önce yapılmalıdır. Biyolojik tedavi aday hastalarda tedaviden önce pnömokok ve influenza aşılmasının yapılması önerilmektedir. Biyolojik tedaviye başlandıktan sonra canlı aşilar 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.
- **Demiyelinizasyon 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.



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

Biyolojik Ajanlar

Biyolojik ajanların etkinliklerini birebir karşılaştıran randomize klinik çalışmalar mevcut değildir. Ancak Schmitt ve ark. (2008) tarafından yayınlanan meta-analizde psoriasis tedavisinde sistemik kullanılan ajanlarla yapılmış olan randomize klinik çalışmalar bir araya getirilmiş ve incelenmiştir. Meta-analitik çalışmalarda PAŞI 75, etkinlik kriteri olarak belirlenmiştir. Biyolojik ajan seçimi hastaya özel olup, bu meta-analizde yer alan veriler ve hekimin kendi klinik deneyimleri göz önünde bulundularak yapılmalıdır.

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 artritli yetişkin hastaların tedavisinde kullanılır.
- **Diğer endikasyonlar:** Romatoid artrit, ankilozan spondilit, Crohn hastalığı, pediyatrik 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, hepatobilyer olaylar, otoimmünite, maliniteler ve lenfoproliferatif bozukluklar, kalp yetmezliği, otoantikör gelişimi, nörolojik olaylar (özellikle demiyelinizasyon hastalıkları), aşılama.
- **Kullanım şekli ve dozu:** 0., 2. ve 6. haftalarda, daha sonra 8 haftada bir 5 mg/kg dozunda intravenöz infüzyon şeklinde uygulanır.
- **Yan etkiler:** İnfleksımab 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, otoantikör gelişimi, konjestif kalp yetmezliğinin ağırlaşması, ALT ve AST düzeylerinde artış, lenfoma ve diğer maliniteler yer almaktadır. İnfleksımab 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 immüsupresif ilaçların kullanımı bu riski artırmaktadır (Stebbins ve Lebowl, 2004). Metotreksat ve sistemik kortikosteroidler gibi immüsupresan 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). Antinükleer antikorlar çok nadir olarak lupus-benzeri sendroma neden olabilirler (De Rycke ve ark., 2005). Bu nedenle, klinik semptomlar gerektirmedikleri sürece infliksımab tedavisi öncesinde veya sırasında hastaların antinükleer antikorlar açısından değerlendirilmesi veya diğer serolojik testlerin gerçekleştirilmesi gerekli değildir.

Orta ve şiddetli konjestif kalp yetmezliği olan psoriasis hastalarında infliksımab kullanımı önerilmemektedir (Menter ve ark., 2008a). Ayrıca, infliksımab 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).

İnfliksımab tedavisi sırasında hepatik transaminazlarda artış görülen olgular bildirilmiştir (Reich ve ark., 2005). Ancak beraberinde kullanılan diğer ilaçların, örneğin TB profilaksisi amaçlı 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.

İnfliksımab tedavisi sırasında lenfoma ve diğer malinite vakaları bildirilmiştir (Menter ve ark., 2007). İnfliksımab tedavisinin kullanıldığı otoimmün inflamatuvar hastalıklarda malinite riskinin normal popülasyondan fazla olduğu gösterilmiştir (Smedby ve ark., 2006; Baecklund ve ark., 2006). Bu hastalıklarda kullanılan diğer tedaviler de malinite riskini artırabilmektedir. Örneğin, psoriasis hastaları öncesinde siklosporin ve/veya ultraviyole tedavisi aldıkları için deri kanseri riski taşımaktadırlar (Marciel ve Stern, 2001; Paul ve ark., 2003). Psoriasisli infliksımabın tek başına maliniteye 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. 12 haftalık tedaviden sonra PAŞİ ve/veya DYKİ ile belirlenen etki görülmemişse infliksımab tedavisi kesilmelidir. İnfliksımab tedavisi öncesi ve süresince yapılması gereken laboratuvar tetkikleri Tablo 2'de belirtilmektedir.

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 psoriasisli 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), maliniteler, nörolojik olaylar (özellikle demiyelinizasyon hastalıkları), alerjik reaksiyonlar, immüsupresyon, hematolojik reaksiyonlar, aşılama, 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), malinite ve lenfoproliferatif bozukluklar, otoantikor 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 Lebowl, 2004). Tedavi sırasında hastalar enfeksiyon açısından yakından izlenmelidir. Ciddi enfeksiyon geliştiği durumlarda tedavi derhal durdurulmalıdır.

Tablo 2. İnfliksımab 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

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

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 PAŞİ ve/veya DYKİ ile belirlenen etki görülmemişse adalimumab tedavisi kesilmelidir. Adalimumab tedavisi öncesi ve süresince yapılması gereken laboratuvar tetkikleri Tablo 3'te belirtilmektedir.

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, demiyelinizan hastalıklar; etanersept veya içindeki diğer maddelere karşı aşırı duyarlılık.

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

• **Kullanım şekli ve dozu:** 12 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), maliniteler, 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 (miliyer ve ekstrapulmoner) gelişmiş vakalar bildirilmiştir (Winthrop, 2006; Papp, 2007).

Etanersept tedavisi gören hastalarda değişik vücut bölgelerinde yeni malinite gelişimi (örn. meme, akciğer, lenfoma) gözlenmiştir (Papp, 2007; Ly L ve Czarnecki D, 2008). Etanersept tedavisi alan hastalar, özellikle ailesinde malinite öyküsü olanlar başta olmak üzere periyodik olarak malinite 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

Tablo 3. 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 antikoru (risk grubunda)	x			

* TB profilaksisi almayan hastalar için

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 (Kuruvilla 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'nin 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 gözlemlendiği 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'te belirtilmektedir.

Efalizumab

• **Psoriasis endikasyonu:** Sistemik tedavi veya fototerapi/fotokemoterapi gibi tedavilere cevap alınamayan, bu tedavilerin kontrendike olduğu veya bu tedavileri tolere edemeyen orta

ve şiddetli plak tipi psoriasis olan ve artrit riski olmayan yetişkin hastaların tedavisinde endikedir.

• **Kontrendikasyonlar:** Malinite hikayesi; aktif TB ve diğer ciddi enfeksiyonlar; guttat, eritrodermik veya püstüler psoriasis gibi psoriasisin özel formları; psoriatik artrit; bağışıklık sistemi yetersizliği.

• **Uyarılar:** Enfeksiyonlar, aşılannmalar, malinite ve lenfoproliferatif hastalıklar, hematolojik bozukluklar, alerjik reaksiyonlar, ilk doz reaksiyonu, artrit, psoriasis (eritrodermik, püstüler ve guttat psoriasis), rebound etki (tedavi kesildikten sonraki üç ay içinde hastalığın daha şiddetli hale gelmesi).

• **Kullanım şekli ve dozu:** İlk uygulamada 0,7 mg/kg, daha sonra haftada 1 kere 1 mg/kg dozunda subkütan olarak uygulanır.

• **Yan etkiler:** Efalizumab ile görülen en sık yan etki, dozla bağlantılı olan grip benzeri semptomlardır (Papp ve ark., 2005).

Baş ağrısı, üşüme, ateş, bulantı ve miyalji ile seyreden bu durum genellikle ilk enjeksiyonlarda görülmektedir. İlk doz reaksiyonlarının şiddet ve sıklığını azaltmak için başlangıç dozu 0,7 mg/kg olarak önerilmektedir.

İlk doz uygulaması sırasında hastanede yatmayı gerektiren aseptik menenjit vakaları gözlenmiştir (Kluger ve ark., 2007). Diğer yan etkiler arasında artrit, tedavi sırasında hastalığın alevlenmesi, rebound etki, lökositoz, lenfositoz, hemolitik anemi, pansitopeni (özellikle trombositopeni), ALT, AST ve ALP yükselmesi, enfeksiyon gelişme riski veya latent enfeksiyon reaktivasyon riski yer almaktadır.

Efalizumab tedavisi sırasında eritrodermik, püstüler ve guttat psoriasis vakaları geliştiği bildirilmiştir. Efalizumab, psoriatik artrit varlığında kullanılmamalıdır (Papp ve ark., 2007). Ayrıca, efalizumab tedavisi sırasında yeni psoriatik artrit gelişen vakalar da bildirilmiştir (Viguer ve ark., 2008). Tedaviye yanıtızlık durumunda, hastalığın alevlenmesi veya rebound gelişme riski nedeni ile efalizumab tedavisine derhal son verilmeli ve diğer bir sistemik veya biyolojik ajana geçilmelidir (Nast ve ark., 2007).

Efalizumab tedavisi sırasında lökositoz, lenfositoz, hemolitik anemi ve pansitopeni gelişebileceği için bu hastalarda tedavinin ilk 3 ayı her ay, daha sonra ise 3 ayda bir olmak koşulu ile mutlaka trombosit sayımını da içeren tam kan sayımının yapılması gerekmektedir (Tom ve ark., 2006).

Efalizumab, latent enfeksiyonları reaktif etme potansiyeline sahiptir. Aktif enfeksiyon bulunan hastalarda kullanılmamalıdır. Nekrotizan fasiit, bakteriyel sepsis ve TB pnömonisi gibi ciddi enfeksiyonlar rapor edilmiştir. Efalizumab enfeksiyon ve malinite öyküsü olan hastalarda dikkatli bir şekilde kullanılmalıdır (Bommakanti ve ark., 2007; Balato ve ark., 2008).

• **İzlem:** Hastalar her vizitte enfeksiyon açısından değerlendirilmelidir. 12 haftalık tedaviden sonra (PAŞİ ve/veya DYKİ ile belirlenen) etki görülmemişse eفالizumab tedavisi kesilmelidir.

Psoriasisin alevlenmesi görülürse eفالizumab tedavisi kesilip diğer tedavi seçenekleri düşünülmelidir. Eفالizumab tedavisi öncesi ve süresince yapılması gereken laboratuvar tetkikleri Tablo 5'te belirtilmektedir.

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

Zaman (ay)→ Tetik↓	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. Eفالizumab tedavisi öncesi ve süresince yapılması gereken laboratuvar tetkikleri

Zaman (ay)→ Tetik↓	Tedaviye başlamadan önce	1	2	3	6	9
Tam kan sayımı ve sedimentasyon	x	x	x	x	x	x
ALT, AST ve ALP	x			x	x	x
Gebelik testi	x					

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. Bu kılavuzun hazırlanmasında Appraisal of Guideline for Research and Evaluation (AGREE Collaboration, 2001) prensipleri de belirli oranlarda dikkate alınmıştır.

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 yapılmıştır.

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

Kaynaklar

- Gottlieb AB, Dann F, Menter A: Psoriasis and the metabolic syndrome. *J Drugs Dermatol* 2008;7:563-72.
- Fortune DG, Richards HL, Griffiths CE: Psychologic factors in psoriasis: consequences, mechanisms, and interventions. *Dermatol Clin* 2005;23:681-94.
- Delaporte E: Immune-mediated inflammatory diseases and psoriasis. *Ann Dermatol Venereol* 2008; 135 Suppl 4:5269-74.
- Gelfand JM, Troxel AB, Lewis JD, Kurd SK, Shin DB, Wang X, Margolis DJ, Strom BL: The risk of mortality in patients with psoriasis: results from a population-based study. *Arch Dermatol* 2007; 143:1493-9.
- 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.
- 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.
- Fouéré S, Adjadj L, Pawin H: How patients experience psoriasis: results from a European survey. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2005; 19 Suppl 3:2-6.
- Derkx B, Taminiau J, Radema S, et al.: Tumour-necrosis-factor antibody treatment in Crohn's disease. *Lancet* 1993;342:173-4.
- 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.
- Gottlieb A, Krueger JG, Bright R, et al.: Effects of administration of a single dose of a humanized monoclonal antibody to CD11a on the immunobiology and clinical activity of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2000;42:428-35.
- 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.
- Smith CH, Anstey AV, Barker JN, Burden AD, Chalmers RJ, Chandler D, Finlay AY, Griffiths CE, Jackson K, McHugh NJ, McKenna KE, Reynolds NJ, Ormerod AD; British Association of Dermatologists: British Association of Dermatologists guidelines for use of biological interventions in psoriasis. *Br J Dermatol* 2005;153:486-97.
- Nast A, Kopp I, Augustin M, Banditt KB, Boehncke WH, Follmann M, Friedrich M, Huber M, Kahl C, Klaus J, Koza J, Kreislermaier I, Mohr J, Mrowietz U, Ockenfels HM, Orzechowski HD, Prinz J, Reich K, Rosenbach T, Rosumeck S, Schlaeager M, Schmid-Ott G, Sebastian M, Streit V, Weberschock T, Rzany B: German evidence-based guidelines for the treatment of Psoriasis vulgaris (short version). *Arch Dermatol Res* 2007;299:111-38.
- aMenter A, Gottlieb A, Feldman SR, Van Voorhees AS, Leonardi CL, Gordon KB, Lebwohl M, Koo JY, Elmets CA, Korman NJ, Beutner KR, Bhushan R: 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.
- 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.
- Finlay AY: Current severe psoriasis and the rule of tens. *Br J Dermatol* 2005;152:861-7.
- 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.
- Schmitt J, Zhang Z, Wozel G, Meurer M, Kirch W: Efficacy and tolerability of biologic and nonbiologic systemic treatments for moderate-to-severe psoriasis: meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Dermatol* 2008;159:513-26.
- Taylor W, Gladman D, Helliwell P, Marchesoni A, Mease P, Mielants H; CASPAR Study Group: Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum* 2006;54:2665-73.
- Lebwohl M, Bagel J, Gelfand JM, Gladman D, Gordon KB, Hsu S 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.
- Keser G, Direskeneli H, Akkoç N, İnanç M, Özkara Ş, Öngen G, Gül A, Uçan ES, Ertenli İ, Yazıcı H, Doğanavşargil E: II. RAED Uzlaşı Toplantısı Raporu. 2005; <http://www.romatoloji.org/?RAED=Raporve-Kilavuz&SubShf=Taslak3>.
- Cheifetz A, Mayer L: Monoclonal antibodies, immunogenicity, and associated infusion reactions. *Mt Sinai J Med* 2005;72:250-6.
- 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.
- 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.
- Menter A, Feldman SR, Weinstein GD, Papp K, Evans R, Guzzo C, Li S, Dooley LT, Arnold C, Gottlieb AB: 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.e1-15.
- Reich K, Nestle FO, Papp K, Ortonne JP, Evans R, Guzzo C, Li S, Dooley LT, Griffiths CE; 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.
- Stebbins WG, Lebwohl MG: Biologics in combination with nonbiologics: efficacy and safety. *Dermatol Ther* 2004;17:432-40.
- 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.
- 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.
- Baecklund E, Iliadou A, Askling J, Ekblom A, Backlin C, Granath F, Catrina AI, Rosenquist R, Feltelius N, Sundström C, Klareskog L: Association of chronic inflammation, not its treatment, with increased lymphoma risk in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006;54:692-701.
- 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.

32. 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.
33. Menter A, Tyring SK, Gordon K, Kimball AB, Leonardi CL, Langley RG, Strober BE, Kaul M, Gu Y, Okun M, Papp K: Adalimumab therapy for moderate to severe psoriasis: A randomized, controlled phase III trial. *J Am Acad Dermatol* 2008;58:106-15.
34. 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.
35. Scheinfeld N: Adalimumab: a review of side effects. *Expert Opin Drug Saf* 2005;4:637-41.
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. Leonardi CL, Powers JL, Matheson RT, et al.: Etanercept as monotherapy in patients with psoriasis. *N Engl J Med* 2003; 349:2014-22.
40. Papp KA: The safety of etanercept for the treatment of plaque psoriasis. *Ther Clin Risk Manag* 2007;3:245-58.
41. Nuñez-Cornejo C, Borrás-Blasco J, Gracia-Perez A, Rosique-Robles JD, Lopez-Camps V, Casterã E, Abad FJ: Septic shock and community-acquired pneumonia associated with etanercept therapy. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2008;46:193-7.
42. Ly L, Czarnecki D: The rapid onset of multiple squamous cell carcinomas during etanercept treatment for psoriasis. *Br J Dermatol* 2007;157:1076-8.
43. 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.
44. Papp KA, Camisa C, Stone SP, Caro I, Wang X, Compton P, Walicke PA, Gottlieb AB: Safety of efalizumab in patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis: review of clinical data. part II. *J Cutan Med Surg* 2005;9:313-23.
45. Kluger N, Girard C, Gonzalez V, Guillot B, Bessis D: Efalizumab-induced aseptic meningitis. *Br J Dermatol* 2007;156:189-91.
46. Papp KA, Caro I, Leung HM, Garovoy M, Mease PJ: Efalizumab for the treatment of psoriatic arthritis. *J Cutan Med Surg* 2007;11:57-66.
47. Viguier M, Richette P, Aubin F, Beylot-Barry M, Lahfa M, Bedane C, Delesalle F, Richard-Lallemand MA, Delaporte E, Dubertret L, Bardin T, Bachelez H: Onset of psoriatic arthritis in patients treated with efalizumab for moderate to severe psoriasis. *Arthritis Rheum* 2008;58:1796-802.
48. Tom WL, Miller MD, Hurley MY, Suneja T, Kudva G, Leonardi CL, et al.: Efalizumab-induced autoimmune pancytopenia. *Br J Dermatol* 2006;155:1045-7.
49. Bommakanti S, Patil A, Eshoa C, Chitambar CR: Case reports: efalizumab-associated lymphoproliferative disease. *J Drugs Dermatol* 2007;6:646-8.
50. Balato A, Balato N, Patrino C, Gallo L, Ayala F: Visceral Leishmaniasis Infection in a Patient with Psoriasis Treated with Efalizumab. *Dermatology* 2008;217:360-1.
51. The AGREE Collaboration. Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation (AGREE) Instrument. www.agreecollaboration.org