

Psoriasisin Sistemik Tedavi Kılavuzu: Yöntem Seçimi ve İzleme İlgili Pratik Öneriler, Tartışmalı Konular

Systemic Treatment of Psoriasis: Rational Use of Therapeutics and Controversial Issues

Tülin Ergun

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Özet

Psoriasis, sık görülen, çoğu kez yaşam boyunca süren ve genellikle tedaviyle yok edilemeyen bir hastalıktır. Bu durum, hastaların yaşam boyunca tedavi edilmesini ve özellikle şiddetli hastalığı olan hastalarda, önemli yan etkileri olan ilaçların uzun süreli kullanılmasını gerektirir. Bu derlemenin amacı, dermatoloji uzmanına, orta ve şiddetli psoriasisli olan bir hastayla karşılaştığında hangi yöntemi seçmesi gerektiğiyle ilgili rehberlik edebilmektir. Bu bağlamda fototerapi, geleneksel ve biyolojik tedavi ajanları, avantaj ve dezavantajları, izlemde dikkat edilmesi gereken yönleriyle tartışılacaktır. (*Türk Dermatoloji Dergisi 2007; 1: 8-14*)

Anahtar kelimeler: Psoriasis, tedavi, metotreksat, fototerapi, siklosporin, acitretin, biyolojik ajan

Summary

Psoriasis is a chronic disease with no cure. Patients with moderate to severe psoriasis require lifelong treatment with systemic modalities, which have severe side effects. This review aims to guide the dermatologist in the selection of the appropriate modality for treating patients with moderate to severe psoriasis. Phototherapy, traditional medications and biologics are discussed, with a special emphasis on the advantages and disadvantages of each modality. (*Turkish Journal of Dermatology 2007; 1: 8-14*)

Key words: Psoriasis, treatment, methotrexate, phototherapy, cyclosporin, acitretin, biologics

Psoriasis, sık görülen ve çoğu kez yaşam boyunca süren bir hastalıktır. Tümüyle tedavi edilebilen bir hastalık olmaması, kronik seyri ve etkinlik-güvenilirlik-maliyet açısından ideal bir tedavisinin olmaması hasta memnuniyetsizliğinin en önemli etkenleridir. Nitekim orta ve şiddetli psoriasisli olan hastaların %80'inde hastalığa bağlı yaşam kalitesinin etkilendiği, her on hastadan birinin bu nedenle ölmek istediği ve intihar girişiminde bulunma oranının %5.5 olduğu saptanmıştır (1,2). Psoriasisli hastaların %86'sı topikal ve %60'ı sistemik tedavileri başarısız olarak nitelendirirler (3).

Tüm bu nedenlerle bir yandan yeni tedavi arayışları, diğer yandan da elimizdeki yöntemlerin daha akılcı kullanımı konusunda arayışlar sürmektedir. Bu derlemenin amacı orta-şiddetli psoriasisli hastaların tedavisinde kullanılabilecek yöntemlerin ayrıntılı biçimde anlatılmasıdır. Amaç, dermatoloji uzmanına, hastayla karşılaştığında hangi yöntemi seçmesi gerektiğiyle ilgili rehberlik edebilmek ve bunu yaparken ülkemiz koşullarını gözönünde bulunduraktır. Ayrıca güncel verilerin ışığında tartışmalı olan konulara dikkat çek-

mektir. Bu nedenle, yalnızca, bu derlemenin yayınlandığı tarih itibarıyla T.C. Sağlık Bakanlığı'nca ruhsatlandırılmış ilaç ve yöntemler kapsamıştır. Psoriasis konusundaki araştırmaların kazandığı ivme düşünüldüğünde derleme-deki bilgilerin sürekli güncellenmesi gerektiği açıktır.

Hangi hasta sistemik ajanlarla tedaviye adaydır?

Yaklaşık son on yıla kadar sistemik tedavi endikasyonunda belirleyici olan hastalık şiddetiydi. Buna göre sistemik tedavi için psoriasis alan-şiddet indeksinin (Psoriasis area and severity index=PASI) 10 veya 15'in üzerinde olması gerekliydi. Ancak son yıllarda yaşam kalitesi ölçeklerinin tıpta her alanda olduğu gibi psoriasisde de kullanımı ve hastalığın psikolojik morbiditesinin anlaşılması sonucunda bu değerlendirme yetersiz kaldı. Güncel yaklaşım, hastalığın şiddetine ek olarak hastanın işlevsel ve psikososyal durumu, genel sağlığı, tedavi konusunda sağlık otoritelerinin yönergelerinin (Ör: Bütçe Ödeme Talimatnamesi) birlikte düşünülerek en uygun yöntemin belirlenmesi şeklindedir.

Sık yapılan hatalardan biri şiddetli hastalığı olan hastalarda, yanıtız olmalarına karşın topikal tedaviler konusun-

da ısrarcı olmaktır. Birçok ülkede olduğu gibi ülkemizde de tüm dermatologlar sistemik ajanların toksisiteyi konusunda yeterli deneyime sahip olmayabilirler. Bu durumda hasta, başka tedavi seçeneklerinin de olduğu konusunda bilgilendirilmeli ve deneyimli bir merkeze yönlendirilmelidir. Şiddetli psoriasis tedavisinde kullanılan ilaçlar, potansiyel toksisiteyi nedeniyle deneyimli hekim tarafından kullanılmalı ve bu hastalar olabildiğince özel yan dal polikliniklerinde izlenmelidir.

Sonuç olarak bu derlemede kapsanacak yöntemler, PASI>10 ise, topikal tedaviye yanıtızlık, psikososyal morbidite veya işlevsel sorun varsa ve hastanın genel sağlığı açısından kullanımlarına engel durum yoksa gündeme gelmelidir. Derlemede verilen iyileşme oranları, evrensel anlamda kabul görmüş bir etkinlik ölçütü olan PASI-75 yanıtı şeklindedir. Buna göre, tedavi sonrası saptanan PASI değeri, başlangıçta saptanan değerden % 75 ve daha fazla azalmalıdır.

Psoriasisde Sistemik Tedavisinde Kullanılabilecek Yöntemler:

1. Fototerapi
 - a. PUVA
 - b. Dar-Bant UVB (DB-UVB)
2. Geleneksel Ajanlar
 - a. Asitretin
 - b. Metotreksat
 - c. Siklosporin
3. Biyolojik Ajanlar
 - a. Etanercept
 - b. İnfliksımab
 - c. Efaluzımab

PUVA

Psoriasisde tedavisinde topikal tedaviler ile sistemik ajanlar arasında yer bulan görece eski ve oldukça değerli bir yöntemdir. DNA sentezi ve mitozu inhibe ederek keratinosit proliferasyonunu azaltır, antijen sunucu hücre fonksiyonlarını baskılar ve T-lenfositler, polimorfonükleer hücreler ve çeşitli sitokinler aracılığıyla antiinflamatuar etki gösterir. Sıklıkla oral yolla 8-Metoksipsoralenin (8-MOP), 0.6-0.8 mg/kg dozda alınmasından 1-3 saat sonra UVA uygulanmasıyla yapılır. Sekiz-MOP ayrıca topikal veya banyo yoluyla da uygulanabilir (4). Bindokuzyüzyetmişbeşten beri yapılan çok sayıda araştırmada etkinliği kanıtlanmıştır (5,6). DB-UVB ile karşılaştırıldığı yeni bir araştırmada 17 seans sonunda hastaların % 84'ünde tam iyileşmenin olduğu ve iyileşenlerin %68'inin tedavi sonrasındaki 6. ayda hala remisyonunda olduğu belirtilmiştir (5) (Tablo 1). Ülkemizde de birçok dermatoloji ünitesinde başarıyla kullanılmaktadır. PUVA topikal tedaviden sistemik tedaviler geçerken en sık kullanılan yöntemdir. Uzun yıllara dayalı deneyim, etkinlik ve kabul edilebilir maliyet gözönünde bulundurulunca birçok hastada kullanılabileceği açıktır.

Avantajları

- Yüksek etkinlik
- Etki-maliyet dengesi
- Minimal sistemik toksisite
- Sistemik ajanlarla birlikte kullanılabilirlik

Tablo 1. Fototerapi ile PASI-75 yanıt oranları (5,6)

Yöntem	Hasta Sayısı	Remisyon (%)	6 Ay Sonra Remisyonunda Kalma (%)
PUVA	100	84	35
DB-UVB		63	12
PUVA	93	84	68
DB-UVB		65	35

Dezavantajları

- Karsinogenez riskinde artış (Ülkemizdeki durumla ilgili veri yok)
- Göz korunmasının gerekliliği
- 8-MOP'in gastrointestinal sistem (GİS) yan etkileri
- Saçlı deri, tırnak tutulumunda etkisiz
- Gebelik ve çocukluk çağında uygulanamaması
- Hastanede uygulanması nedeniyle erişim zorluğu
- Zaman alıcı olması
- Bağ dokusu hastalığı ve UV duyarlılığı olanlarda kullanılamaması

Kimde seçilmeli?

Kronik plak psoriasis olan, yaklaşık 6 hafta süreyle, haftada 3 gün hastaneye gelme olanağı olan, hemen tüm erişkin hastalarda kullanılabilir. Özellikle ekstremitelere yerleşen, kalın plaklarda UVB'den çok daha etkin olması nedeniyle seçilmelidir. Yaygın hastalığı olan ve toksisite, hasta uyumsuzluğu, izlem zorluğu gibi nedenlerle sistemik ajanların kullanılamadığı durumlar için çok iyi bir yöntemdir. Ayrıca sistemik retinoidlerle kombine kullanımında etkinliği artmakta ve toplam dozu azalmaktadır (7,8).

Sonuç olarak topikal tedavinin yetersiz olduğu durumda sistemik ajanlardan önce kullanılabilir.

Nelere dikkat edilmeli?

Karsinogenez nedeniyle 200 seans aşılmalıdır. Pratikte bu kişinin yaşam süresince yaklaşık 10 kez, farklı zamanlarda tedavi edilebileceği anlamına gelir. Tedavi sonrasındaki 24 saate kadar göz korunması katarakt oluşum riskini azaltmak için mutlaka uygulanmalıdır. Ayrıca erkeklerde genital bölgenin korunması, bu bölgenin yassı hücreli kansere duyarlılığı nedeniyle çok önemlidir. Bağ dokusu hastalığı olanlarda kontrendike olduğu ve fotosensitivitesi olanlarda kullanımın çok dikkatle yapılması gerektiği akılda tutulmalıdır (4,5).

Dar-bant ultraviyole B (DB-UVB)

Psoriasis tedavisinde uzun yıllardır kullanılmakta olan UVB spektrumu içinde en etkili dalga boyunun 311-312 nm dalga boyundaki ışınlar olduğunun bulunmasından sonra geliştirilmiş bir yöntemdir. DNA sentezini inhibe ederek epidermal keratinosit hiperproliferasyonunu önler, T hücrelerinin apoptozunu ve immun-supresyon yapan sitokinlerin salgılanmasını uyarır (9). Tedaviye minimal eritem dozunun % 50-70'i ile başlanması, haftada üç gün süreyle tedavi verilmesi ve toleransa göre % 20 doz artırımları önerilir. Tedavi süresi sıklıkla 6-8 haftadır.

Topikal tedaviyle kontrol altına alınamayan ve çok şiddetli olmayan hastalıkta en rahat tolere edilebilen etkili yöntemdir. Aşağıda belirtilen avantajları nedeniyle son yıllarda giderek yaygın kullanılmakta ve PUVA'ya tercih edilmektedir.

Avantajları

- Yüksek etkinlik ve güvenilirlik,
- Sistemik toksisitenin olmaması,
- Göz korunmasının ve psoralen alımının gerekmemesi
- Gebelerde ve çocuklarda kullanılabilir olması
- Etki-maliyet dengesi

Dezavantajları

- Karsinogenez (Ülkemize ait veri yok)
- Hastanede uygulanması nedeniyle erişim zorluğu
- Zaman alıcı olması
- Kalın, ekstremitelere yerleşimli plaklarda yetersiz
- Saçlı deri, tırnak tutulumunda etkisiz
- Bağ dokusu hastalığı ve UV duyarlılığı olanlarda kullanılamaması

Kimde seçilmeli?

Kronik plak veya guttat psoriasis olan ve hastaneye yaklaşık 6-8 hafta süreyle haftada 3 kez gelebilecek hastalarda seçilmelidir. Gebelikte kullanılabilecek en etkili yöntem olması nedeniyle sistemik tedavi endikasyonu olan gebelerde kullanılabilir. Psoraleni to-

lere edemeyen ya da göz koruması konusunda uyumsuz hastalarda seçilebilir (7-9). Ancak PUVA ile kıyaslandığında etkinliğinin daha az olması ve remisyon süresinin daha kısa sürmesi nedeniyle fototerapi endikasyonu olan şiddetli hastalarda PUVA'nın yeğlenmesi uygun olur (5,6). PUVA'nın uygulanamaması halinde ise sistemik retinoid asitle birlikte kullanımı daha akıldır.

Nelere dikkat edilmeli?

Bağ dokusu hastalığı olanlarda kontrendikedir. Fotosensitivite si olanlarda dikkatle kullanılmalıdır. Karsinojen etkisi UVB'den daha düşüktür. Yaşam boyu uygulanabilecek maksimum seans konusunda uzlaşma olmamakla birlikte 300-350 seans uygulanabileceği bildirilmektedir.

Asitretin

Sistemik retinoidler, psoriasis tedavisinde, keratinositlerin proliferasyon ve diferansiasyonunu düzenlemeleri, antiinflamatuvar ve apoptozu indükleyici etkileri nedeniyle 1980'li yıllardan beri kullanılmaktadır. Psoriasis tedavisinde kullanılan tüm diğer ajanlardan farklı olarak immünsupresyon yapmamaktadırlar (11). Sistemik retinoidler psoriasisin tüm formlarında etkili olmakla birlikte tam iyileşme hastaların % 30'unda, belirgin iyileşme ise % 50'sinde elde edilebilmektedir. Bu nedenle diğer sistemik ajanlardan daha düşük başarı olasılığı söz konusudur (11-13). Asitretin, tek başına kullanılabildiği gibi yan etkileri açısından kontrendikasyon olmadığı sürece tüm diğer yöntemlerle birlikte de kullanılabilirler. En başarılı birlikte kullanım örneği fototerapidir. Fototerapinin etkinliğini artırır, yan etkilerini, total doz ve süresini azaltır (8,10,13). Bunun yanı sıra fototerapiye bağlı deri kanseri oluşumunun engelleyebileceklerine ilişkin veriler mevcuttur (14).

Asitretinin etkinliği ve yan etkileri büyük ölçüde doz bağımlıdır. Bu yüzden etkili olabildiği en düşük dozda kullanılmalıdır. Geleneksel olarak 0.3-0.5 mg/kg dozda başlanıp yanıt alınmıyorsa haftalar içinde 1-1.5 mg/kg doza çıkılması önerilmektedir. Ancak, hastalarımızda çoğunlukla 0.5 mg/kg'ın üzerindeki dozlarda tolere edilememektedir. Ayrıca bazı hastalarda hastalığı alevlendirebilmektedir. Asitretinin etkisi bazen 3 ay gibi geç bir dönemde çıkabilmektedir. Buna karşın immün sistemi baskılamaması, yan etkiler açısından iyi izlendiği sürece kullanımını kısıtlayan bir maksimum süre-kümülatif dozun olmaması çok önemli özelliğidir. Kliniğimizde başlangıç değerlendirilmesi ve tetkikler sonrasında 0.2-0.4 mg/kg/gün dozlarda başlanmakta ve doz maksimum 0.5 mg/kg/gün'e kadar yükseltilmektedir. İlk 4-6 hafta sonunda hiç yanıt yoksa tedavi değiştirilmektedir. İyileşme elde edilince idame edilebilen minimum doza düşülmektedir. Bu doz, bazı hastalar için 50 mg/hafta gibi oldukça düşük bir doz olabilmektedir.

Avantajları

Her yaş grubunda kullanılabilmesi
Artrit haricinde psoriasisin tüm formlarında etkili olması
İmmünsupresyon yapmaması
Kombine kullanım olanağı
Toplam doz-süre sınırının olmaması
Kabul edilebilir etki-maliyet oranı

Dezavantajları

Teratojenite
Yan etkileri
Tam iyileşme oranının sınırlı olması

Kimde seçilmeli?

Topikal tedaviye dirençli hafif-orta şiddette psoriasis olan hastalarda ya da kalın dirençli plak lezyonları olan hastalarda seçilebilir. El-ayağın hem püstüler hem de plak psoriasisinde iyi bir seçenektir. Fototerapiyle birlikte ya da fototerapi sırasında yanıt yetersizse ek olarak kullanılabilir. Özellikle kalın skuamli plakların incelmeye

sinde ve böylelikle hem topikal ajanlardan hem de ultravioleden yararlanımının artması için en etkili ajandır. Ayrıca siklosporin gibi daha toksik ajanlarla elde edilen iyileşmenin sürdürülebilmesinde yararlıdır. Sistemik tedavi endikasyonu olan pediatrik hastalarda fototerapiyle birlikte ya da tek başına kullanılabilir. Bunların yanı sıra subungual hiperkeratoz şeklindeki tırnak tutulumunda da kullanılabilir.

Nelere dikkat edilmeli?

Asitretin diğer geleneksel tedavi ajanları arasında sistemik toksisite profili açısından çok iyi bir ajandır. Ancak toksisite hastaların az bir kısmında ilacı bırakma nedeni olabilmektedir. Asitretinin akılcı kullanımı öncelikle tedaviden yararlanabilecek hastanın saptanması, ardından da hastanın beslenme ve egzersiz alışkanlıkları, eşlik eden sistemik hastalıklar ve diğer ilaç kullanımları açısından gerçeği biçimde değerlendirilmesini gerektirir. Öncelikle ilacın teratojen olduğu ve kullanım sonrasındaki 3 yıla kadar gebeliğe izin verilmeyeceği gözönünde bulundurulmalıdır. Bu nedenle doğurgan çağdaki kadınlar ancak hiç ya da en az 3 yıl süreyle gebe kalmayacaklarsa asitretin kullanabilirler. Bunun yanı sıra önemli yan etkilerden hiperlipidemi ve karaciğer toksisitesi açısından risk oluşturan tüm faktörler dikkatle değerlendirilmelidir. Ülkemizde % 60'a ulaştığı saptanan obezite ve ayrıca diyabet, hiperlipidemi ve alkolizm bu açıdan önemlidir. Başlangıçta karaciğer fonksiyon testleri, kan yağları, BUN, kreatinin, tam kan sayımı yapılmalıdır. Bunlar normal ise ve ek risk faktörü yoksa tedaviye başlanabilir. Karaciğer fonksiyon testlerinde hafif yükseklik olması durumunda gastroenteroloji bölümüne danışılarak kullanılabilir. Lipitler hafif yüksek ise beslenme ve egzersiz alışkanlıklarının düzenlenmesi ve gerekirse antihiperlipidemik ajanlarla birlikte ilaç kullanılabilir.

Tedavi sırasında ilk 6 ay her ay, sonra 2 ayda bir KCFT (Karaciğer fonksiyon testleri) ve kan lipitlerine bakılmalıdır. Tüm hastaların % 33'ünde KCFT yükselir ancak bu nedenle ilacı bırakılması yalnızca % 4 hastada gerekir. Alkol ve diğer hepatotoksik ajanlardan kaçınma, hiperlipemiyin kontrolü karaciğer toksisitesi açısından önemlidir. Lipitlerin normalin 2-3 katına kadar yükselmesi durumunda sıkı bir diyet, alkolün azaltılması, egzersiz, balık yağı ve oral antihiperlipidemiklerin kullanımı gereklidir (11-13).

Retinoid dermatiti yüksek dozların kullanımını sınırlayan önemli bir etkidir. Sık nemlendirici kullanımı, güneşten korunma önerilmelidir. Alopesi uzun süre kullanımda sık görülmektedir. Tedaviden sonraki birkaç ay içerisinde düzeleceği baştan anlatılmalıdır.

Sonuç olarak retinoidler tedavide oldukça değerli ajanlardır. Ancak kronik plak psoriasisin tedavisinde kullanıldığında, ne retinoid yanıt verebilecek hastaları önceden bilebilmek ne de toksisiteyi engelleyen bir ajan kullanılabilmek olanaksızdır. Bu nedenle iyi hasta seçimi, beslenme-egzersiz alışkanlıklarının baştan düzenlenmesi ve özellikle ilk 3-6 ayda yakın izlem gereklidir.

Retinoid-fototerapi kombinasyonu (Re-PUVA, Re-DB-UVB)

Retinoidlerin fototerapiyle birlikte kullanımı birçok üstünlük sağlamaktadır. Öncelikle her iki ajanın da dozları ve buna bağlı olarak yan etkileri azalmaktadır. Bir diğer üstünlük tedavinin etkinliğinin artması ve süresinin kısalmasıdır. Hem DB-UVB hem de PUVA ile birlikte kullanılabilir (7,8,10,12).

Re-PUVA'nın tek başına PUVA ile karşılaştırıldığı bir araştırmada birlikte tedavide kümülatif dozun % 42 oranında az, seans sayısının ortalama 6 seans daha az olduğu görülmüştür. Re-PUVA grubunda ayrıca iyileşmenin daha çabuk olduğu ve tam iyileşme oranının da daha yüksek olduğu (PUVA: %80, Re-PUVA: %96) saptanmıştır. Bir başka önemli yarar birlikte tedaviyle fototerapiye bağlı kanser riskinde % 30 oranında azalma olmasıdır (14).

DB-UVB tedavisine retinoid eklenmesi ise genellikle tek başına DB-UVB'ye yanıt oranını değiştirmemektedir (% 80). Ancak bu durumda, kümülatif doz ve seans sayısı azalmaktadır.

Asitretin, özellikle kalın skuamli plakları olan hastalarda plakların incelemesi amacıyla fototerapiyi 2 hafta kadar önce başlanmalıdır. Ayrıca fototerapi sırasında yanıt yetersiz kalıyorsa 0.2-0.3 mg/kg retinoid eklenebilir. Ayrıca fototerapi kesildikten sonra idame amacıyla da kullanılabilir (9).

Metotreksat

Psoriasisde sistemik tedavisinde 45 yılı aşkın bir süredir kullanılan ve hastalığın kronik plak, lokalize ve generalize püstüleri, eritrodermik ve artropatik formlarının tümünde etkili olan bir ajandır. Artmış keratinosit proliferasyonunu inhibe etmesinin yanısıra antiinflamatuar ve immünmodulator etki gösterir. Ayrıca psoriatik artritte de oldukça etkili olduğundan hastalığın artropatik formunda tek ajanla hem deri hem eklem bulgularının düzelmesini sağlar (13-16). Çok eski ve ucuz bir ajan olduğu için etkinliğini araştıran geniş kontrollü çalışmalar yoktur. Siklosporin ile karşılaştırıldığı bir araştırmada 15 mg/hf dozda, 16 hafta kullanımı sonucu hastaların % 66'sında % 75'ten fazla PASI düzelmesi saptanmıştır (17). Metotreksat başlangıçta sıklıkla 5-15 mg/hf dozda kullanılır. İyi tolere edilirse her iki haftada bir 2.5 mg artırılarak maksimum 30 mg/hf'ya kadar çıkılabilir. İlaç haftada bir gün 15-25 mg parenteral olarak (IV veya IM) ya da 24 saatlik sürede iki-üç doza bölünerek oral yolla alınabilir. Yaşlılarda, başlangıç dozu, böbrek fonksiyonları çok iyi olsa bile düşük (5-7.5 mg) olmalıdır ve doz kontrollü ve yavaş arttırılmalıdır. Genel olarak remisyon için gerekli haftalık doz 15-20 mg/hf'dir. Yanıtın yeterli olmadığı durumlarda parenteral formu kullanılmalıdır (7,12-16).

Avantajları

Hastalığın tüm formlarında etkili
Gebeler dışında her yaş grubunda kullanılabilirlik
Yüksek etkinlik
Ucuz
Kombine kullanılabilirliği
Kullanım kolaylığı

Dezavantajları

Yan etkileri nedeniyle iyi izlem gerektirmesi
Hepatotoksisite nedeniyle belirli birikimsel dozlarda karaciğer biyopsisinin gerekliliği

Kimde seçilmeli?

Orta-şiddetli psoriasis olan, topikal tedaviye dirençli, fototerapiye yanıtız ya da fototerapiye gelemeyen psoriasis hastaları, eklem tutulumu, eritrodermik psoriasis, palmoplantar püstülosis ve ya generalize püstüleri psoriasisde kullanılabilir.

Nelere dikkat edilmeli?

Metotreksat ciddi toksisiteyi olabilen bir ajandır. En önemli ve kullanımını kısıtlayan yan etkisi hepatotoksisitedir. Bunun dışında kemik iliği supresyonu, bulantı, halsizlik, alopesi, pulmoner fibrozis görülebilmektedir. Ancak dermatolojik dozlarda bunlar arasından gastrointestinal yan etkiler dışındakilere rastlama olasılığı çok düşüktür. Hepatotoksisite dışındaki etkiler genellikle tedavinin ilk dönemlerinde ortaya çıkmaktadır.

Başlangıçta tüm hastalarda tam kan sayımı, KCFT, Hepatit B ve C belirteçleri, BUN, kreatinin, akciğer grafisi, PPD istenmelidir. Bu tetkikler normal ise tedaviye başlanabilir. Ülkemizde sık karşılaşılan bir durum olan PPD pozitifliğinde (PPD > 10 mm) göğüs hastalıklarıyla birlikte değerlendirilip gerekirse izoniazid ile birlikte ilaca başlanmalıdır. Tedaviye folik asit eklenmesinin gastrointestinal, hematolojik ve karaciğer yan etkilerini azalttığı gösterilmiştir (16-18). Bunun için optimal doz bilinmemekle birlikte haftada 1-3 kez 1 mg dozda verilmesi yeterlidir. Ülkemizde folik asit 5 mg tabletler halinde bulunur ve haftada 1-2 gün bir tablet kullanılabilir. Burada dikkat edilmesi gereken konu metotreksat ve folik asitin aynı günde verilmemesidir.

Güvenli tedavi için hastaların düzenli izlemi gereklidir. Buna göre metotreksat başlandıktan sonraki dönemde istenmesi gereken tetkikler şunlardır:

Tam kan sayımı:

0, 1, 2 ve 4. haftalarda ve sonrasında sorun olmadığı sürece her 4-8 haftada bir

KCFT:

0, 2. haftalarda ve sonrasında sorun olmadığı sürece her 4-8 haftada bir

Karaciğer biyopsisi:

En tartışmalı konulardan biridir. Kişide karaciğer hastalığı açısından risk varsa (alkolizm, diabet, obezite vb..) tedaviye başlandıktan sonraki ilk 4 ay içinde ve tüm hastalarda ilk 1.5 gr birikimsel dozun ardından ve sonrasında her 1-1.5 gr doz sonrasında biyopsi tekrar önerilmektedir (16). Ancak karaciğer biyopsisi invaziv ve % 2 morbiditesi olan bir işlemdir. Bu yüzden biyopsi gereksinimini ortadan kaldıracak invaziv olmayan tetkik arayışları sürmektedir. Bu anlamda son yıllarda en çok araştırılan yöntem prokollagen III propeptitir (PIIINP). Başlangıçta karaciğer patolojisi olmayan hastalarda PIIINP düzeylerinin düzenli olarak izlenmesi halinde karaciğer biyopsisi gereksiniminin ortadan kalkacağını destekleyen veriler nedeniyle bazı Avrupa Ülkelerinde biyopsi endikasyonu çok azaltılmıştır. Bu tetkik psoriatik artriti olan hastalarda, duyarlı olmadığı için kullanılamaz (19-21). Ülkemizde bazı laboratuarlarda yaptırılmaktadır.

Karaciğer biyopsilerinin düzenli olarak yapıldığı 125 hastalık bir seride psoriasisde karaciğer hasarının görece az olduğu ve erken dönemde fibrozis saptanan hastalarda tedaviye devam edilmesine karşın fibrozisin kötüleşmediği saptanmıştır (22). Psoriasis hastalarında romatoid artrit hastalarına kıyasla daha fazla fibrozis görülmesinin, psoriatik hastalarda daha sık görülen obezite, diabet, hiperlipidemi, hepatosteatoz gibi faktörlerle ilişkili olduğu düşünülmektedir. Bu yüzden son dönemde karaciğer açısından bu risk faktörlerini taşımayan hastalarda kümülatif 3-4 gr'dan önce biyopsinin gerekmediği ancak bu risk faktörleri varsa yukarıda belirtilen kılavuzun uygun olduğu savunulmaktadır.

Siklosporin

Psoriasis tedavisinde kullanılan en etkili ve etkisi hızlı ortaya çıkan geleneksel ajandır. İmmünsupresif etkisini yardımcı ve regülatuar T lenfositler, NK hücreleri, monositler ve antijen sunucu hücrelerin aktivasyonunu baskılayarak yapar. Siklosporin hızla remisyon sağlamak amacıyla kısa süreli, ya da diğer ajanlara dirençli hastalarda 1-2 yıl süreyle kullanılabilir (12,23,24). Üç mg/gün kullanılan hastaların % 63'ünde 16 haftada PASI 75 yanıtı elde edilmektedir. Beş mg/gün dozda kullanan hastaların, yaklaşık 4 hafta içinde PASI değerlerinde %50 azalma olmaktadır (17).

Avantajları

Yüksek etkinlik
Hızlı etki

Dezavantajları

Yan etkiler nedeniyle kullanım sınırlılığı

Kimde seçilmeli?

Orta- şiddetli psoriasis olan hastalarda, fototerapi, asitretin ve metotreksata yanıtız ya da yan etki nedeniyle bunların kullanılmadığı durumlarda kullanılabilir. Geleneksel ajanlar içerisinde en çabuk etki gösteren ajan olduğundan hızlı remisyon gerektiğinde ilk seçilebilecek ilaçtır. Ayrıca çok gerekli ve kritik durumlarda gebelikte de kullanılabilir. Kontrollü araştırmalar olmamakla birlikte çocukluk çağında da çok şiddetli ve dirençli olgularda kullanılabilirliğine ilişkin küçük olgu serileri vardır.

Toksitesite nedeniyle kullanım süresi sınırlı olduğundan dönüşümlü tedavi kapsamında birkaç aylık kısa sürelerle kullanılabilir. Aralıksız kullanımı ise ancak 1-2 yıl sürmesi halinde olanaklıdır.

Nelere dikkat edilmeli?

Siklosporinin çok sayıda yan etkisi vardır. Bunlar arasında hipertansiyon, hiperlipemi, obezite, alkolizm, renal toksisite, enfeksiyon, malignite, karaciğer disfonksiyonu önemli olanlardır. Bunlar arasında ilacın kullanımını kısıtlayan temel sorun renal toksisitedir. Doz ve süreyle ilgilidir. Sıklıkla geri dönmekle birlikte bazen geri dönüşümsüz olabilir. Siklosporini 55 ay süreyle, 3.5 mg/gün dozda kullananların %71'inde renal toksisite gelişmiştir. İlacın kesilmesine karşın kalıcı olabilen hipertansiyon bir diğer sorundur. Düzenli ölçümlerin yapılması ve 140/90 mm/Hg'nin üzerinde saptandığında dozun % 25 azaltılması, buna karşın düzelmeyorsa kalsiyum kanal bloke edici ajanların tedaviye eklenmesi gereklidir. Siklosporin planlanan hastada başlangıçta iki kez kreatinin, kan yağları, ürik asit, bilirubin, KCFT, elektrolitler ölçülmelidir. İki kez kan basıncı ölçülmeli ve ilaç etkileşimleri değerlendirilmelidir. Sonra 3-5 mg/kg dozda tedaviye başlanmalıdır. İzlemede ise haftada birkaç kez kan basıncı, 2, 4, 6, 8 haftalarda ve sonrasında ayda bir kreatinin ve lipitler ölçülmelidir. Her 6 ayda bir magnezyum düzeyine bakılmalıdır. Kreatinin değeri bazalin % 30 undan fazla yükselirse, 2 hafta sonra tekrarlanmalı ve gene yüksekse 1 ay süreyle doz 1mg/kg azaltılmalıdır. Normale dönense ilaca devam edilmeli, dönmezse kesilmelidir. Düzeline tekrar başlanabilir ve kreatinin bazalin % 10 yükseği düzeyinde tutulmalıdır. İlaç kesintisiz olarak maksimum 2 yıl kullanılmalıdır (7,12,13,23).

Biyolojik ajanlar

Son yıllarda, psoriasis tedavisinde geleneksel ajanlardan farklı olarak çok daha özgün, T hücresi ve inflamatuvar sitokinlerin aktivasyonunu inhibe eden, patojenik T hücrelerinin azalmasını sağlayan, immün yanıtı baskılayıcı yöne kaydıran ajanlar olan biyolojikler kullanılmaya başlanmıştır. Bu gereksinim büyük oranda hastaların mevcut yöntemlerin sonuçlarından memnuniyetsizliği ve yaşam boyu tedavi gereksinimi nedeniyle kaçınılmaz olan toksisite nedeniyle doğmuştur. Tüm biyolojik ajanların özgül hedefleri vardır. Bu nedenle geleneksel ajanlardan farklı olarak organ toksisiteyi yok veya çok azdır (25). Ülkemizde şu anda psoriasis tedavisinde ruhsatlı biyolojik ajanlar Efaluzimab (Raptiva), Etanersept (Enbrel) ve İnfliksımab'dır (Remicade).

Efaluzimab (Raptiva)

Yalnızca psoriasis tedavisinde kullanılan, T-hücrelerinin aktivasyonunu, deriye göçünü ve sitotoksik T-hücresinin işlevlerini inhibe eden bir ajandır. Bir mg/kg dozda haftada bir kez subkutan yolla uygulanır.

Bir mg/kg dozda haftada bir kullanımı ile 12 haftada %22 -%27, 2 mg/kg dozda haftada bir kullanımı ile %28-41, PA-SI-75 yanıtı elde edilmiştir (28,29). Süregelen araştırmalarda 27. ayda bu iyiliğin aynı oranda korunduğu gözlenmiştir. Sonuç olarak hastaların yaklaşık 1/3'ünde tatmin edici iyileşme olur (30,31). Bu nedenle ilk 12 haftanın sonunda yanıt yoksa ilaç kesilmelidir (32).

Avantajları

Organ toksisitesinin olmaması
Uzayan kullanımda etkisinin azalmaması

Dezavantajları

Uzun dönem yan etkiler konusundaki belirsizlik
Psoriasisın aktivasyonu, rebound, artrit olasılığı
Yüksek tedavi maliyeti

Kime verilmeli?

Biyolojik tedavi endikasyonu olan ve eklem tutuluğu olmayan hastalarda kullanılabilir. TNF- α inhibitörlerinin kullanılmadığı demiyelinizan hastalık, konjestif kalp yetmezliği gibi durumlarda, diğer biyolojiklere yanıt alınmadığında tek başına veya asitretinle kombine kullanılabilir (32).

Nelere dikkat edilmeli?

Efaluzimab kullanan hastalarda görülen yan etkiler genelde tedavinin başlangıcında ortaya çıkmaktadır. Titreme, başağrısı, ateş benzeri hafif yan etkileri azaltmak için ilk doz 0.7 mg/kg olarak verilir. Nadiren basit veya arada şiddetli olabilen enfeksiyonlar görülür. Hastaların %3'ünde psoriasis kötüleşebilmektedir. Bu, PASI artışı, eritrodermi veya artrit gelişimi şeklinde görülebilmektedir. Bu nedenle tedavi sırasında psoriasis şiddetinde artış olursa ilaç kesilmelidir. Geçici karaciğer enzim yüksekliği, trombositopeni, anemi gözlenebilir.

Tedavi kesildiğinde % 14 hastada rebound gelişebilir. Bu yüzden ilaç bırakıldıktan sonra alevlenme olursa siklosporin veya metotreksat kullanılmalıdır. Ayrıca tedavi sırasında canlı, canlı-atenüye aşı uygulamasından kaçınılmalıdır (27,29,32).

Anti tumor necrosis factor- α ajanlar

Hem doğal hem de edinsel immün yanıtın gelişiminde anahtar sitokin olan TNF- α 'nın hem membrana bağlı, hem de çözünür formunu inhibe eder. Böylelikle psoriasisdeki proinflamatuvar sitokinlerin oluşumunu, T hücresinin yapışması ve göçünü, keratinosit hiperproliferasyonunu baskırlar (25). Belirgin organ toksisitesinin olmaması ve yüksek klinik etkinlikleri nedeniyle psoriasisin sistemik tedavisinde çok önemli seçeneklerdir. Dermatolojik kullanımları görelili yeni olmakla birlikte inflamatuvar barsak hastalığı, romatoid artrit, ankilozan spondilit gibi hastalıkların tedavisinde 10 yılı aşkın süredir kullanılmaktadırlar. Enjeksiyon veya infüzyon tarzında kullanılmaktadırlar. Oldukça pahalı ajanlardır. Bu yüzden çoğu zaman kamu sağlık güvencesi olan hastalarda kullanılabilir.

Ülkemizde, Bütçe Ödeme Talimatının bu ajanların ödenmesiyle ilgili maddesi şu şekildedir:

"12.7.1 d. Psoriasis vulgariste üniversite hastaneleri ve eğitim ve araştırma hastanelerinde cilt hastalıkları uzman hekiminin yer aldığı, diğer hastalık modifiye edici ilaçlara dirençli olduğunu, kullanılacak ilacın miktar ve süresini belirten sağlık kurulu raporuna dayanarak cilt hastalıkları uzman hekimlerince yazılabilecektir." (www.bumko.gov.tr).

Bunu sağlayabilmek için belirtilen kurumlardaki dermatoloji uzmanınca;

"PUVA, metotreksat, siklosporin gibi ajanlara dirençlidir" veya "PUVA, metotreksat, siklosporin toksisite nedeniyle kullanılamamaktadır" şeklinde sağlık kurulu raporu düzenlenmelidir. Ayrıca, bu ajanların reçetelenmesi sırasında dermatoloji uzmanının yanı sıra bir göğüs hastalıkları uzmanı ve bir de enfeksiyon hastalıkları veya genel dahiliye uzmanı özel formu imzalamalıdır. Bu form üretici firmalar tarafından temin edilmektedir. Bu şekilde, tek seferde iki aylık doz yazılabilir.

Farklı ülkelerde farklı reçeteleme politikaları olmakla birlikte bu ajanların, özel durumlar haricinde ilk seçenek olmaması gerektiği ve geleneksel tedaviye dirençli, toksisite nedeniyle bunların kullanılmadığı, işlevsel sorun yaratan ciddi hastalıkta kullanılmaları gerektiği konusunda uluslararası uzlaşıya varılmıştır (26,32). Uzun dönem yan etkileri, en uygun veya olası en uzun tedavi süresi, geleneksel ajanlarla birlikte kullanımları, farklı formlarda (palmoplantar pustülosis vb.) etkinliği, çocukluk çağı kullanımı gibi pek çok konuda henüz yeterli bilgi yoktur.

Etanersept (Enbrel)

Psoriasis tedavisinde, haftada iki kez 50mg, subkutan yolla uygulanır. İlk 3 ayın sonunda haftada iki kez 25 mg'a düşülmesi önerilmektedir (33). Tedavi kesildikten sonra uzun süreli remisyon sıklıkla elde edilemez. Bu nedenle yanıt elde edildikten sonra doz ara-

İkları açılarak tedavi sürdürülebilir. Bu şekilde uygulamayla ilk 12 hafta sonunda olguların yarısında PASI-75 yanıtı elde edilmektedir ve doz azaltımı sonrasında da olguların % 77'sinde elde edilen iyilik korunmaktadır (33-35). Bir başka uygulama tarzı ise 12-24 hafta arasında kullanmak ve sonra bırakmaktır. Nüks oluştuğunda tedaviye yeniden başlanabilir. Bu şekilde tekrarlayan kullanımında etkinin azalmadığı gösterilmiştir (33).

Avantajları

Organ toksisitesi yok
Psoriatik artritte de etkili
İlaç etkileşimi yok

Dezavantajları

Uzun dönem yan etkiler konusundaki belirsizlik
Yüksek tedavi maliyeti
Malignite konusunda olası risk

Kime verilmeli?

Geleneksel ajanlara dirençli psoriasis veya psoriatik artritte kullanılmalıdır (36).

Konjestif kalp yetmezliği, demiyelinizan hastalığı, son 5 yılda malignitesi olanlarda, aktif enfeksiyonu olanlarda kullanılmamalıdır.

Nelere dikkat edilmeli?

En önemli konulardan biri enfeksiyondur (Tablo 2). Tedavi öncesinde enfeksiyon odağı varsa öncelikle tedavi edilmeli ve mümkünse pnömokok aşısı yaptırılmalıdır. Bu önlem pnömöni riskini anlamlı biçimde azaltmaktadır (37).

Tüberküloz açısından akciğer grafisi ve PPD yapılmalıdır. Ülkemizde erişkin nüfusun % 30-50'sinde latent tüberküloz vardır. Biyolojik ajanların kullanımına bağlı tüberkülozun önlenilmesi amacıyla, romatoloji ve göğüs hastalıkları uzmanları toplanmış ve bir kılavuz hazırlamışlardır (RAED, 2005). Bu kılavuza uyulması ile biyolojiklere bağlı tüberküloz olguları çok belirgin biçimde azalmıştır. Bu kılavuza göre tüberküloz öyküsü yoksa, akciğer grafisi normal ve PPD<5mm ise biyolojik başlanabilir. Aktif tüberküloz yok, akciğer grafisi normal ve PPD>5mm ise izoniazid başlanmalı ve dört hafta sonra biyolojik ajan verilmelidir. Aktif tüberküloz saptanırsa tüberküloz tedavi edilmeli ve çok önemli bir zorunluluk yoksa biyolojik ajan verilmemelidir.

Sonuç olarak etanercept tedavisi planlanan hasta, enfeksiyon ve tüberküloz öyküsü açısından değerlendirilmeli, akciğer grafisi, tam kan sayımı, KCFT, BUN, kreatinin ve PPD istenmelidir. Daha sonra her üç ayda bir tam kan sayımı ve biokimyasal tetkikler tekrar istenmelidir (32).

Hafif konjestif kalp yetmezliği olgularında kardiyoloji gözetimi altında kullanılabilir. Nadiren kardiyak risk taşımayan hastalarda yeni başlayan kalp yetmezliğine yol açabilmektedir. Tedavi sırasında halsizlik, çarpıntı, nefes darlığı, efor kapasitesinde azalma gibi yakınmalara dikkat edilmelidir. Ayrıca tedavi sırasında demiyelinizan hastalıkla ilişkili bulgular gelişirse mutlaka ilaç kesilmeli ve nöroloji görüşü alınmalıdır.

Bu ajanların psoriasis hastalarında lenfoma ve kanser gelişimini tetiklediği gösterilememiştir. Ancak teorik olarak böyle bir olasılık vardır ve romatoid artrit hastalarında yapılan bir çalışmada lenfoma için riskin bir miktar artmış olduğu saptanmıştır (38).

İnfliksımab (Remicade)

Psoriasisde sistemik tedavisinde en etkili ve en hızlı etki gösteren ajandır. Beş mg/kg dozda yavaş infüzyon tarzında kullanılır (39). İlk infüzyonundan sonra 2., 6. haftalarda ve daha sonra her iki ayda bir tedavi uygulanır. Bu kullanımla olguların %82-88'inde 10. haftada PASI-75 yanıtı elde edilmektedir (40,41). Yanıtın ortaya çıkışı çok süratlidir ve 2. haftada olguların 1/3'ünde en az % 50 iyileşme olmaktadır. Altı aylık izlemde iyileşenlerin % 55'inde iyiliğin

korunduğu görülmüştür. Ancak tedavi bırakılınca oluşan nükslerde tedaviye tekrar başlandığında başarı azalmaktadır (42). Bu nedenle remisyon sonrasında 3 mg/kg'lık dozlarla idame daha akılcı bir yöntemdir.

Kime verilmeli?

Hızla kontrol gerektiren hastalıkta en iyi seçeneklerden biridir. Yalnız kronik plak psoriasisinde değil, eritrodermik veya püstüler psoriasisde de etkilidir. Bu nedenle geleneksel tedaviye dirençli olgularda, ya da sistemik toksisite nedeniyle bu ajanların kullanılmadığı durumlarda infliksımab kullanılabilir. Ayrıca generalize püstüler psoriasis ve eritrodermik form gibi hızla remisyon gerektiren durumlarda kullanılabilir. Psoriatik artritte de etkili olması nedeniyle artropatik formda seçilebilir. Ayrıca tırnak tutulumunda en etkili ajandır. Kozmetik sorun oluşturacak düzeyde tırnak tutulumu genellikle şiddetli psoriasis olgularında görüldüğünden bu hastalarda kullanılabilir. Hasta seçimi sırasında biyolojik kontrendikasyonları gözönüne alınmalıdır.

Eğer bir biyolojik ajanla başta elde edilen iyi yanıt, tedaviye devam edilmesine karşın azalırsa bir diğer biyolojik ajana geçiş yapılabilir. Psoriasisde bu konuda yeterli veri olmamakla birlikte romatoloji literatüründe bir TNF- α antagonistine dirençli olan olgularda bir diğer ajana iyi yanıt alınabileceği görülmüştür. Bu durumda yapılabilecek bir diğer şey TNF- α antagonistine ek olarak geleneksel ajanlardan birini eklemektir. Bu durumda asitretin veya metotretsat seçilmelidir. Siklosporinle birlikte kullanım ise lenfoma riskini arttıracığından kaçınılması gereken bir durumdur.

Dikkat edilmesi gereken konular etanersept gibidir. Ancak infeksiyöz komplikasyonlarla ilgili riskin biraz daha fazla olabileceği akılda bulundurulmalıdır.

Gebelikte kullanılacak ajanlar

Psoriasis hastalarında gebelik sırasında olguların 2/3'ünde hastalık daha iyi olmakta veya stabil kalmaktadır. Olguların 1/3'ünde ise kötüleşebilmektedir. Sistemik tedavi endikasyonu olan hastalarda en güvenli ajan dar-bant UVB'dir (9). Ayrıca zorunlu durumlarda siklosporin de gebelikte kullanılabilir. Laktasyon döneminde ise dar-bant UVB en güvenilir yöntemdir.

Çocuklarda kullanılacak ajanlar

DB-UVB ve asitretin öncelikle seçilebilir (9). Ancak zorunlu durumlarda metotretsat, siklosporin de kontrollü biçimde kullanılabilir (45). Biyolojik ajanlarla çocukluk çağında deneyim sınırlıdır.

Psoriasis ve eşlik eden hastalıklar

Psoriasis hastalarında obezite, alkol ve sigara kullanımı fazladır (46,47). Bunun nedeni hastalığın yarattığı psikososyal morbidite olabilir. Ancak bundan bağımsız olarak, son yıllarda, şiddetli psoriasis olan hastalarda metabolik sendrom ve kardiyovasküler hastalık sıklığının fazla olduğu ilişki veriler mevcuttur (48). Psoriasis tedavisinde kullanılan ilaçlardan siklosporin ve asitretinin de lipit

Tablo 2. Anti-Tumor Necrosis Factor- α Ajanların Kullanılmaması Gereken Durumlar (32)

1. Gebelik ve laktasyon.
2. Aktif enfeksiyon. Enfeksiyon için yüksek risk oluşturan durumlar; kronik bacak ülseri, dirençli ve tekrarlayan göğüs enfeksiyonları ve üriner kateterdir.
3. Latent tüberküloz.
4. Malignite ve premalign durumlar (Yeterli tedavi edilmiş melanoma dışı deri kanseri ve 10 yıldan uzun süre önce tam tedavi edilmiş maligniteler haricinde)
5. Demiyelinizan hastalıklar
6. Konjestif kalp yetmezliği (orta ve şiddetli yetmezlik)
7. Rölatif kontrendikasyonlar
 - HIV pozitifliği veya AIDS
 - HCV veya Hepatit B pozitifliği
 - İki yüz seanstan fazla PUVA ve siklosporin

yüksekliği yapması nedeniyle bu süreci hızlandırması olasıdır. Bu nedenle hastalara antipsoriyatik tedavinin yanı sıra beslenme, egzersiz, kilo kontrolü ve metabolik sendromdan korunma gibi konularda eğitim de verilmelidir.

Psoriasisin beslenmeyle ilişkisini araştıran çalışmalarda, düşük kalorili, veyeteryen ve n-3 çoklu doymamış yağ asitlerinden (balık yağı) zengin beslenmenin psoriyatik inflamasyonu baskıladığı saptanmıştır. Omega-3, vitamin vb. ürünlerin dışarıdan verilmesinin ise hiçbir ek katkısı olmamaktadır. Bu nedenle hastalara, genel sağlık açısından da yararları kanıtlanmış olan, sebze-meyve ve deniz ürünlerinden zengin, kırmızı etten fakir ve yağı azaltılmış beslenme önerilmelidir (49).

Ayrıca psikolojik destek ve gerekirse psikiyatri uzmanı gözetiminde tedavi hastalıkla baş edebilmeyi kolaylaştırmaktadır.

Sonuç olarak psoriasisli hastanın sistemik tedavisine hastanın genel sağlığı, psikososyal morbiditesi, eşlik eden ilaç kullanımı, hastalık şiddeti ve planlanan tedavinin etkinliği, toksisitesi ve maliyeti düşünülerek karar verilmelidir. Hastalığın süregelenliği nedeniyle hastada rotasyonel tedavileri uygulamak ve yakın izlem gereklidir.

Kaynaklar

1. Choi J, Koo JYM. Quality of life issues in psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2003;49:57-61.
2. Zachariae H, Zachariae H, Blomqvist K et al. Quality of life in 6497 Nordic patients with psoriasis. *Br. J. Dermatol* 2002;146:1006-16.
3. Ninjsten T, Margolis DJ, Feldman SR et al. Traditional systemic treatments have not fully met the needs of psoriasis patients: results from a national survey. *J Am Acad Dermatol* 2005;52:434-44.
4. Krutmann J. Therapeutic photomedicine; Phototherapy. In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K editors. *Dermatology in general medicine*. New York, Mc Graw Hill;1999:2870-9.
5. Yones SS, Palmer RA, Garibaldinos TT, Hawk JL. Randomized double-blind trial of the treatment of chronic plaque psoriasis: efficacy of PUVA therapy vs narrow-band UVB therapy. *Arch Dermatol* 2006;142:836-42.
6. Gordon PM, Diffrey BL, Matthews JN, Farr PM. A randomized comparison of narrow-band TL-01 phototherapy and PUVA phototherapy for psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1999;41:728-32.
7. Naldi L, Griffiths CE. Traditional therapies in the management of moderate to severe chronic plaque psoriasis. *Br J Dermatol* 2005;152:597-615.
8. Lebwohl M, Menter A, Feldman SR. Combination therapy to treat moderate to severe psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2004;50:416-30.
9. Ibbotson SH, Bilsland D, Cox NH et al. An update and guidance on narrowband ultraviolet B phototherapy: a British Photodermatology Group Workshop Report. *Br J Dermatol* 2004;151:283-97.
10. Iest J, Boer J. Combined treatment of psoriasis with acitretin and UVB phototherapy compared with acitretin alone and UVB alone. *Br J Dermatol* 1989;120:665-70.
11. Gollnick HP. Oral retinoids-efficacy and toxicity in psoriasis. *Br J Dermatol* 1996;135 (Suppl. 49):6-17.
12. Strober BE, Siu K, Menon K. Conventional systemic agents for psoriasis. A systematic review. *J Rheumatol* 2006;33:1442-6.
13. Yamauchi PS, Rizk D, Kormeiil T et al. Current systemic therapies for psoriasis: Where are we now? *J Am Acad Dermatol* 2003;49:66-77.
14. Nijsten TE, Stern RS. Oral retinoid use reduces cutaneous SCC risk in patients with psoriasis treated with PUVA. *J Am Acad Dermatol* 2003;49:644-50.
15. Saporito FC, Menter AM. Methotrexate and psoriasis in the era of biologic agents. *J Am Acad Dermatol* 2004;50:301-9.
16. Roenigk HH Jr, Auerbach R, Maibach HI et al. Methotrexate in psoriasis: consensus conference. *J Am Acad Dermatol* 1998;38:478-85.
17. Bigby M. A randomized controlled trial of methotrexate and cyclosporine in the treatment of psoriasis. *Arch Dermatol* 2004;140:347-9.
18. Whittle SL, Hughes RA. Folate supplementation and methotrexate treatment in rheumatoid arthritis: a review. *Rheumatology* 2004;43:267-71.
19. Maurice PD, Maddox AJ, Green CA et al. Monitoring patients on methotrexate: hepatic fibrosis not seen in patients with normal serum assays of aminoterminal peptide of type III procollagen. *Br J Dermatol* 2005;152:451-8.
20. Khan S, Subedi D, Chowdhury MM. Use of terminal type III procollagen peptide (P3NP) assay in methotrexate therapy for psoriasis. *Postgrad Med J* 2006;82:353-4.
21. Rosenberg P, Urwitz H, Johannesson A et al. Psoriasis patients with diabetes type 2 are at high risk of developing liver fibrosis during methotrexate treatment. *J Hepatol* 2007 (baskıda).
22. Zachariae H, Heickendorff L, Sogaard H. The value of aminoterminal propeptide of type III procollagen in routine screening for methotrexate-induced liver fibrosis: a 10-year follow-up. *Br J Dermatol* 2001;144:100-3.
23. Ho VC. The use of ciclosporine in psoriasis: a clinical review. *Br J Dermatol* 2004; 150 Suppl 67:1-10.
24. Griffiths CEM, Katsambas A, Dijkmans BAC ve ark. Update on the use of ciclosporin in immune-mediated dermatoses. *Br J Dermatol* 2006;155 (Suppl 2):1-16.
25. Krueger JG. The immunologic basis for the treatment of psoriasis with new biologic agents. *J Am Acad Dermatol* 2002;46:1-23.
26. Sterry W, Barker J, Boehncke WH et al. Biological therapies in the systemic management of psoriasis: International consensus conference. *Br J Dermatol* 2004;151 (Suppl 69):3-17.
27. Gisondi P, Girolomoni G. Biologic therapies in psoriasis: a new therapeutic approach. *Autoimmunity Reviews* 2007 (baskıda).
28. Gordon KB, Papp K, Hamilton TK et al. Efaluzimab for patients with moderate to severe plaque psoriasis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;290:3073.
29. Lebwohl M, Tying SK, Hamilton TK et al. A novel targeted T-cell modulator, efaluzimab for plaque psoriasis. *N Eng J Med* 2003;349:2004-13.
30. Menter A, Gordon KB, Carey W et al. Efficacy and safety observed during 24 weeks of efaluzimab therapy in patients with moderate to severe psoriasis. *Arch Dermatol* 2005;141:31-8.
31. Gottlieb AB, Hamilton T, Caro I et al. Long-term continuous efaluzimab therapy in patients with moderate to severe plaque psoriasis: updated results from an ongoing trial. *J Am Acad Dermatol* 2006;54:154-63.
32. Smith CH, Anstey AV, Barker JNWN et al. British Association of Dermatologists guidelines for use of biological interventions in psoriasis 2005. *Br J Dermatol* 2005;153:486-97.
33. Goffe B, Cather JC. Etanercept: an overview. *J Am Acad Dermatol* 2003;49:105-11.
34. Gottlieb AB, Matheson RT, Lowe N et al. A randomized trial of etanercept as monotherapy for psoriasis. *Arch Dermatol* 2003;139:1627-32.
35. Leonardi CL, Powers JL, Matheson RT et al. Etanercept as monotherapy in patients with psoriasis. *N Eng J Med* 2003;349:2014-22.
36. Mease PJ, Kivitz AJ, Burch FX et al. Etanercept treatment of psoriatic arthritis: safety, efficacy and effect on disease progression. *Arthritis Rheum* 2004;50:2264-72.
37. Hamilton CD. Infectious complications of treatment with biologic agents. *Curr Opin Rheumatol* 2004;16:393-8.
38. Wolfe F, Michaud K. Lymphoma in rheumatoid arthritis: the effect of methotrexate and anti-tumor necrosis factor therapy in 18,572 patients. *Arthritis Rheum* 2004;50:1703-6.
39. Gottlieb AB. Infliximab for psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2003;49:112-7.
40. Chaudhari U, Romano P, Mulcahy et al. Efficacy and safety of infliximab monotherapy for plaque psoriasis: a randomized trial. *Lancet* 2001;35:1842-7.
41. Gottlieb AB, Evans R, Li S et al. Infliximab induction therapy for patients with severe plaque type psoriasis: a randomized, double blind, placebo controlled trial. *J Am Acad Dermatol* 2004;51:534-42.
42. Menter A, Feldman SR, Weinstein GD et al. A randomized comparison of continuous vs. intermittent infliximab maintenance regimens over 1 year in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2007;56:31:1-31.
43. Newland MR, Weinstein A, Kerdel F. Rapid response to infliximab in severe pustular psoriasis, von Zumbush type. *Int J Dermatol* 2002;41:449-52.
44. Conley J, Nanton J, Dhawan S et al. Novel combination regimens: biologics and acitretin for the treatment of psoriasis- a case series. *J Dermatolog Treat* 2006;17:86.
45. Pereira TM, Vieira AP, Fernandes JC, Sousa-Basto A. Cyclosporine A treatment in severe childhood psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006;20:651-6.
46. Herron MD, Hinckley M, Hoffman MS et al. Impact of obesity and smoking on psoriasis presentation and management. *Arch Dermatol* 2005;141:1527-34.
47. Pokolainen K, Karvonen J, Pukkala E. Excess mortality related to alcohol and smoking among hospital treated patients with psoriasis. *Arch Dermatol* 1999;135:1490-3.
48. Gelfand JM, Neimann AL, Shin DB et al. Risk of myocardial infarction in patients with psoriasis. *JAMA* 2006;296:1735-41.
49. Wolters M. Diet and psoriasis: experimental data and clinical evidence. *Br J Dermatol* 2005;153:706-14.