T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
HAMİDİYE TIP FAKÜLTESİ
HAYDARPAŞA NUMUNE
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

PSORİAZİS HASTALARINDA KULLANILAN IL-17 VE IL-23 İNHİBİTÖRLERİNİN LABORATUVAR PARAMETRELERİNE ETKİSİ

Dr. Burak EKİNCİ

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2023

T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
HAMİDİYE TIP FAKÜLTESİ
HAYDARPAŞA NUMUNE
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

PSORİAZİS HASTALARINDA KULLANILAN IL-17 VE IL-23 İNHİBİTÖRLERİNİN LABORATUVAR PARAMETRELERİNE ETKİSİ

Dr. Burak EKİNCİ

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Şirin YAŞAR

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2023

TEŞEKKÜR

Bilgisi, mesleğine olan aşkı, idealistliği ile hepimize rol model olan, çoğu zaman bir hekimin gösterebileceği efordan çok daha fazlasını göstererek hem bizlere hem hastalara şefkat ve ilgiyle yaklaşan, asistanı olabilmiş olmayı büyük bir şans olarak gördüğüm sevgili hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. Şirin YAŞAR'a

SBÜ bünyesinde senelerdir üzerimizde çok emeği olan, eğitim organizasyonları ile bizlere dermatolojiyi daha çok sevdirmek ve daha iyi öğretmek adına bitmeyen bir enerjiyle çaba sarf eden, asistanlık sürecimin son döneminde de olsa aynı klinikte bulunma fırsatı yakaladığım kıymetli hocam Prof. Dr. İlkin ZİNDANCI'ya

Dermatoloji asistanlığına ve kliniğe alışmamda en büyük şansım olan, hekimliği ve hasta yaklaşımında bana kattıkları paha biçilemez olan, hem hoca ciddiyetini hem anne sevgisini üzerimde hep hissettiğim, asistanlık sürecimin sadece yarısında beraber çalışabilmiş olmanın üzüntüsünü taşıdığım ama bu camiada hep birlikte olacağımızı bildiğim canım hocam Prof. Dr. Sema AYTEKİN'e

Çalışma konusundaki titizliği, kontrolü elden hiç bırakmayışı ve özellikle bize kendimizi çok şanslı hissettirecek şekilde tırnak alanında ve dermatocerrahideki öğretileriyle hepimizin kariyerine dokunmuş olan sayın hocam Prof. Dr. Fatih Göktay'a

Hem hoca hem abla olarak gördüğüm, enerjisi ve neşesi ile bulunduğu ortamı her daim renklendiren, bizlere özellikle saç hastalıklarını sevdiren sevgili hocam Doç. Dr. Güldehan Atış'a

Bilgisi ile beni kendine hep hayran bırakan, bildiklerini paylaşma noktasında hep cömert, hep ilgili olan, beraber çalışmış olmaktan çok mutluluk duyduğum arkadaşım Uzm. Dr. Ecem Zeliha Ergün'e

Abim gibi sevdiğim, beni de kardeşi gibi sevdiğini bildiğim, kliniğimize verdiği emek ve bizlere yaklaşımıyla hepimiz için çok kıymetli olan sevgili abim Uzm. Dr. Emrah Ergin'e

Asistanlık yıllarımı güzelleştiren, buradan ayrılacak olmayı çok zorlaştıran ama hayatımın devamında hep yanımda olacağını bildiğim sevgili asistan arkadaşlarıma,

Beraber çalışmaktan çok keyif aldığım kliniğimizdeki tüm sağlık çalışanlarına,

Hiçbir teşekkürle emeklerini ödeyemeyeceğim, hayatımda elde ettiğim tüm başarılarda en büyük pay sahibi olan, desteklerini benden hiç esirgemeyen kıymetli aileme

En samimi teşekkürlerimle…

Dr.Burak EKİNCİ

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR II
İÇİNDEKİLER III
SİMGELER VE KISALTMALAR V
TABLO LİSTESİ VI
ŞEKİL LİSTESİ VII
ÖZET VIII
ABSTRACT X
1. GİRİŞ ve AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 3
2.1. Epidemiyoloji 3
2.2. Risk faktörleri 3
2.3. Patogenez 4
2.3.1. Plak psoriazisteki ana sitokin ve hücre tipleri 4
2.3.2. Diğer psoriazis tiplerinin patofizyolojisi 6
2.3.3. Psoriaziste otoimmünite 7
2.3.4. Genetik 7
2.3.5. Antijen sunumu 8
2.3.6. Keratinosit proliferasyonu ve diferansiasyonu 8
2.3.7. Mikrobiyota 9
2.4. Klinik ve sınıflandırma 9
2.5. Tedavi 11
2.5.1. Topikal tedaviler 12
2.5.2. Fototerapi 12
2.5.3. Oral sistemik tedaviler 12
2.5.4. Biyolojik ajanlar 13
3. GEREÇ ve YÖNTEM 24
3.1. Etik kurul kararı 24
3.2. Hastaların toplanması 24
3.3. Çalışmaya dahil edilme kriterleri 25
3.4. Çalışmadan dışlanma kriterleri 25
3.5. Çalışma protokolü 25
3.7. İstatistiksel analiz 26

4. BULGULAR 27
4.1. Tanımlayıcı özellikler 27
4.2. Grup içi analizler 31
4.2. Gruplar arası analizler 40
5. TARTIŞMA 51
6. SONUÇ ve ÖNERİLER 55
7. KAYNAKLAR 56
ÖZGEÇMİŞ 69
EKLER 70
EK-1. TEZ KONUSU ONAY FORMU 70
EK-2. ETİK KURUL ONAYI 71

SİMGELER VE KISALTMALAR

ABD	:	Amerika Birleşik Devletleri
ACT1	:	Act 1 adaptor protein
ALT	:	Alanin aminotransferaz
AMP	:	Antimikrobiyal peptidler
Anti-HBs	:	Hepatit B yüzey antijeni antikoru
Anti-HCV	:	Hepatit C virüs antikoru
AST	:	Aspartat aminotransferaz
BUN	:	Kan üze azotu
CRP	:	C reaktif protein
ERK	:	Ekstraselüler sinyalle regüle olan kinaz
GGT	:	Gama glutamil transferaz
GKS-3 beta	:	Glikojen sentaz kinaz 3 beta
HBsAg	:	Hepatit B yüzey antijeni
IFN	:	İnterferon
IKK	:	I-kappa B kinaz
IL	:	İnterlökin
MAPK	:	Mitojenle aktive olan protein kinaz
MHC	:	Majör doku uyumluluk kompleksi
NFκB	:	Nükleer faktör kappa B
PASI	:	Psoriazis Alan Şiddet İndeksi
PSORS1	:	Psoriazis-yatkınlık lokusu
TAK1	:	TGF-beta aktive kinaz 1
TLR	:	Toll-like reseptör
TNF	:	Tümör nekrozis faktör

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Hastaların yaş, cinsiyet ve kullandığı tedavilerin dağılımı 28
Tablo 2. Tedavi gruplarında yaş ve cinsiyet dağılımı 28
Tablo 3. Hastaların laboratuvar sonuçları 29
Tablo 4. Tedavi gruplarına göre laboratuvar sonuçlarının dağılımı 30
Tablo 5. Katılımcıların tanımlayıcı özellikleri 31
Tablo 6. CRP değerinin grup içi analizleri 32
Tablo 7. BUN seviyesinin grup içi analizleri 33
Tablo 8. Kreatinin seviyesinin grup içi analizleri 34
Tablo 9. AST seviyesinin grup içi analizleri 35
Tablo 10. ALT seviyesinin grup içi analizleri 36
Tablo 11. GGT seviyesinin grup içi analizleri 37
Tablo 13. Lökosit sayısının grup içi analizleri 39
Tablo 14. Platelet sayısının grup içi analizleri 40
Tablo 15. Tedavi grupları arasında yaş ve cinsiyetin karşılaştırılması 41
Tablo 16. Tedavi grupları arasında CRP seviyelerinin karşılaştırılması 41
Tablo 17. Tedavi grupları arasında BUN seviyelerinin karşılaştırılması 42
Tablo 18. Tedavi grupları arasında kreatinin seviyesinin karşılaştırılması 43
Tablo 19. Tedavi gruplar arasında AST seviyelerinin karşılaştırılması 43
Tablo 20. Tedavi grupları arasında ALT seviyelerinin karşılaştırılması 44
Tablo 21. Tedavi grupları arasında GGT seviyelerinin karşılaştırılması 45
Tablo 22. Tedavi grupları arasında hemoglobin seviyelerinin karşılaştırılması 46
Tablo 23. Tedavi grupları arasında lökosit sayısının karşılaştırılması 47
Tablo 24. Tedavi grupları arasında Platelet sayısının karşılaştırılması 48
Tablo 25. Tedavi grupları arasında Anti-HBs, HBsAg ve anti-HCV sonuçlarının karşılaştırılması 49

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Sekukinumab tedavisi öncesi (A) ve sonrası (B) bir olgumuzda psoriatik lezyonların dağılımı 17
Şekil 2. İksekizumab tedavisi öncesi (A) ve sonrası (B) bir olgumuzda psoriatik lezyonların dağılımı 18
Şekil 3. Risankizumab tedavisi öncesi (A) ve sonrası (B) bir olgumuzda psoriatik lezyonların dağılımı 21
Şekil 4. Guselkumab tedavisi öncesi (A) ve sonrası (B) bir olgumuzda psoriatik lezyonların dağılımı 23
Şekil 5. Olguların yaş dağılımları 27
Şekil 6. Tedavi grupları içinde CRP seviyelerinin değişimi 32
Şekil 7.Tedavi grupları içinde BUN seviyelerinin değişimi 33
Şekil 8.Tedavi grupları içinde kreatinin seviyelerinin değişimi 34
Şekil 9.Tedavi grupları içinde AST seviyelerinin değişimi 35
Şekil 10.Tedavi grupları içinde ALT seviyelerinin değişimi 36
Şekil 11.Tedavi grupları içinde GGT seviyelerinin değişimi 37
Şekil 12.Tedavi grupları içinde hemoglobin seviyelerinin değişimi 38
Şekil 13.Tedavi grupları içinde lökosit sayılarının değişimi 39
Şekil 14.Tedavi grupları içinde platelet sayılarının değişimi 40
Şekil 15. Tedavi gruplar arasında CRP seviyelerinin karşılaştırılması 41
Şekil 16. Tedavi gruplar arasında BUN seviyelerinin karşılaştırılması 42
Şekil 17. Tedavi gruplar arasında kreatinin seviyelerinin karşılaştırılması 43
Şekil 18. Tedavi gruplar arasında AST seviyelerinin karşılaştırılması 44
Şekil 19. Tedavi gruplar arasında ALT seviyelerinin karşılaştırılması 45
Şekil 20. Tedavi gruplar arasında GGT seviyelerinin karşılaştırılması 46
Şekil 21. Tedavi gruplar arasında hemoglobin seviyelerinin karşılaştırılması 47
Şekil 22. Tedavi gruplar arasında lökosit sayısının karşılaştırılması 48
Şekil 23. Tedavi gruplar arasında platelet sayısının karşılaştırılması 48

PSORİAZİS HASTALARINDA KULLANILAN IL-17 VE IL-23 İNHİBİTÖRLERİNİNLABORATUVAR PARAMETRELERİNE ETKİSİ

ÖZET

Amaç: Biyolojik ilaçların keşfi, psöriazis tedavisinde önemli bir terapötik ilerleme sağlamıştır. Etkin IL-17 ve IL-23 inhibitörlerinin yakın zamanda piyasaya sürülmesi, orta ila şiddetli psöriazis hastalığında tedavi başarısını büyük ölçüde artırmıştır. IL-17 ve IL-23 inhibitörlerinin etkinliğine dair çok miktarda veri olmasına rağmen, görece yeni tedaviler oldukları için yan etkileri hakkında daha fazla veriye ihtiyaç vardır. Bu çalışmanın amacı IL-17 (sekukinumab ve iksekizumab) ve IL-23'ün (risankizumab ve guselkumab) laboratuvar parametreleri üzerindeki etkilerini değerlendirmektir.

Gereç ve yöntem: Bu çalışmaya 2010-2022 yılları arasında Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dermatoloji ve Zührevi Hastalıklar kliniğinde takip edilen 125 psöriazis olgusu (orta ve ağır şidedetli) dahil edildi. Risankizumab kullanan 29 hasta, guselkumab kullanan 26 hasta, iksekizumab kullanan 25 hasta ve sekukinumab kullanan 45 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların tedavi öncesinde, tedavi sonrası 6. ve 12. ayda C-reaktif protein (CRP), kan üre nitrojeni (BUN), alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz AST), gama glutamil transferaz (GGT), hemoglobin düzeyi, lökosit ve trombosit sayıları kaydedildi. Hepatit belirteçlerinden Anti-HCV, HBsAg ve Anti-HBs düzeyleri değerlendirildi.

Bulgular: Hastaların yaş ortalaması 48,5 ± 13,0 idi. Erkek/kız oranı 1.3/1 idi. Yaş ve cinsiyet dağılımı tedavi grupları arasında benzerdi. Tedavi grupları arasındaki analizlerde, tedavi ajanları arasında 6.ay ve 12.ayda laboratuvar parametrelerinin hiçbirinde farklılık olmadığı izlendi. Grup içi analizlerde iksekizumab grubunda 12. ay lökosit sayısının tedavi öncesine göre daha düşük olduğu görüldü ancak hiçbir hastada lökopeni izlenmemişti (8,3 x 10^3/µl - 7,7 x10^3/µl, p=0,010). Risankizumab tedavisinde 1 hastanın anti-HBs sonuçları pozitiften negatife döndü.

Sonuç: Sekukinumab, iksekizumab, risankizumab ve guselkumab ile 12 aylık tedavi sırasında laboratuvar parametrelerinde anlamlı bir kötüleşme olmamaktadır. IL-17 ve IL-23 inhibitörleri, orta ila şiddetli psöriazis hastalığının tedavisinde güvenli ajanlardır.

Anahtar kelimeler: Sekukinumab, İksekizumab, Risankizumab, Guselkumab, Psöriazis, Güvenlik

THE EFFECT OF IL-17 AND IL-23 INHIBITORS IN PSORIASIS PATIENTS ON LABORATORY PARAMETERS

ABSTRACT

Introduction: The development of biologic drugs has been a key therapeutic advancement in psoriasis treatment. The recent introduction of efficient IL-17 and IL-23 inhibitors, has greatly increased treatment success in moderate to severe psoriasis. Although there is a large amount of data on the efficacy of IL-17 and IL-23 inhibitors, more data are needed on their side effects as they are relatively new treatments. The aim of this study was to evaluate the effects of IL-17 (secukinumab and ixekizumab) and IL-23 (risankizumab and guselkumab) on laboratory parameters.

Material and methods: A hundred and twenty-five psoriasis cases (moderate to severe psoriasis) followed in the Dermatology and Venereal Diseases clinic of Haydarpaşa Numune Training and Research Hospital between 2010-2022 were included in this study. Twenty-nine patients using risankizumab, 26 patients using guselkumab, 25 patients using ixekizumab and 45 patients using secukinumab were evaluated retrospectively. C-reactive protein (CRP), blood urea nitrogen (BUN), alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase AST), gamma glutamyl transferase (GGT), hemoglobin level, leukocyte and platelet count of the patients before the treatment, at the 6th and 12th months after the treatment were recorded. Among the hepatitis markers, Anti-HCV, HBsAg and Anti-HBs levels were evaluated.

Results: The mean age of the patients was 48.5 ± 13.0. The male/female ratio was 1.3/1. Age and gender distribution were similar between the treatment groups. Between group analyses show that there was no difference between the treatment groups in any of the laboratory parameters at 6 and 12 months after treatment. In within group analyses, leukocyte counts were lower at 12 months compare to before treatment, but leukopenia was not observed in any patient (8.3 x 10^3/µl vs 7,7

$x10^3/\mu l$, p=0.010) in the ixekizumab group. Anti-HBs results of 1 patient changed from positive to negative in risankizumab treatment.

Conclusion: There was no significant deterioration in laboratory parameters after 12 months of treatment with secukinumab, ixekizumab, risankizumab, and guselkumab. IL-17 and IL-23 inhibitors are safe agents in the treatment of moderate to severe psoriasis.

Key words: Secukinumab, Ixekizumab, Risankizumab, Guselkumab, Psoriasis, Safety

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Psoriasis vulgaris, keskin sınırlı, eritemli, skuamlı plaklarla karakterize, kronik, tekrarlayıcı, inflamatuar ve hiperproliferatif bir deri hastalığıdır. Dünya genelinde genel popülasyonun %2'sini etkilemektedir. Erkek ve kadınları eşit oranda etkileyen psoriazisin en sık izlendiği yaşlar 50-69 yaş arasıdır. Klinik bulgular psoriazis varyantlarına göre değişmektedir. Ancak olguların yaklaşık %80-90'ını plak psoriazis tipindedir. Hastalığın gelişiminde genetik nedenler önemlidir. Travma, güneş yanığı, enfeksiyonlar, sistemik ilaçlar ve stres ile hastalık tetiklenebilir. Psoriazis hastaların yaşam kalitesinde belirgin azalmaya neden olur, aynı zamanda hastalar üzerinde fiziksel, emosyonel ve sosyal açıdan önemli bir yüktür (1,2).

İmmünite normal şartlar altında regülatuvar hücreler ile Tip 1, Tip 2 T helper hücreleri arasında hassas bir dengede tutulmaktadır. Psoriazis hastalarında bu denge İnterlökin-17 (IL-17) aracılı Tip 1 T helper yönünde bozulmuştur. Psoriazis gelişiminde başlıca rolü olan sitokinler arasında IL-17 ve IL-23 yer almaktadır (3,4). Psoriazis patogenezinin daha iyi anlaşılmasıyla birlikte IL-17 ve IL-23'ü hedefleyen tedaviler ortaya çıkmış ve hastalığın tedavisi büyük oranda değişmiştir. Biyolojik tedaviler, orta-ağır şiddetli psoriaziste sınırlı etkinlik gösteren ve önemli yan etkilere neden olabilen sistemik tedavilere iyi bir alternatif haline gelmiştir. Psoriazis tedavisinde ilk onaylanan biyolojik tedaviler TNF-α inhibitörleri olmuştur. Sonrasında IL-17 inhibitörleri (sekukinumab, iksekizumab) ve IL-23 inhibitörlerinin (guselkumab, risankizumab) orta-ağır şiddetli psoriaziste etkinlikleri gösterilmiştir (5,6).

Psoriazis tedavisinde anti-TNF-α kategorisindeki biyolojik tedaviler daha erken kullanım onayı almasına rağmen, IL-17 ve IL-23 inhibitörleri daha güncel tedavilerdir ve son birkaç senedir kullanılmaktadır. IL-17 ve IL-23 inhibitörleri psoriazis tedavisinde anti-TNF-α biyolojik tedavilerine kıyasla oldukça yüksek etkinlik göstermesine rağmen, güvenlik profilleri hala önemli bir endişe kaynağıdır (7,8).

Biyolojik tedavilerin yan etkileri Faz III çalışmalarında değerlendirilmiştir. IL-17 ve IL-23 inhibitörlerinde en sık izlenen yan etkilerin enjeksiyon yerinde kızarıklık, nazofarenjit gibi üst solunum yolu enfeksiyonları, kandida enfeksiyonu ve

baş ağrısı olduğu bildirilmiştir (9). Hafif şiddetteki bu yan etkilere ek olarak inflamatuvar barsak hastalığı alevlenmesi, selülit, Herpes Zoster ve divertikülit gibi ciddi enfeksiyonlar ve malignite gibi nadiren ciddi yan etkiler de izlenmiştir. Ancak ciddi yan etkilerin sıklığı açısından IL-17 ve IL-23 inhibitörleri sıklıkla plasebo grubuyla veya diğer biyolojik tedavilerle benzer bulunmuştur (10). Biyolojik tedavilerin güvenliği hakkında daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda psoriazis nedeniyle IL-17 (sekukinumab, iksekizumab) ve IL-23 (guselkumab ve risankizumab) kullanan hastalarda biyolojik tedavilerin inflamatuvar belirteçler, hemogram parametreleri, hepatit göstergeleri, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri üzerindeki etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. EPİDEMİYOLOJİ

Psoriazis dünya genelinde 60 milyondan fazla bireyi etkilemektedir. Erkek ve kadınları aynı oranda etkilemektedir. Ortalama ortaya çıkış yaşı 33 yaştır. Kadınlarda daha erken ortaya çıkmaktadır. 16-22 yaş ve 55-60 yaşlar arasında hastalığın görülme sıklığı artış göstermektedir. Ortaya çıkış durumuna göre erken başlangıçlı (40 yaşından önce) ve geç başlangıçlı (40 yaşından sonra) olarak ikiye ayrılmaktadır. Olguların çoğu (%75) 40 yaşından önce ortaya çıkmaktadır (11,12).

Psoriazis beyaz ırkta daha fazla izlenmektedir. Asya ülkelerinde prevelans %0,1, Avrupa ülkelerinde ise %1,5 bildirilmiştir. Ekvatordan uzaklaşıldıkça prevelans artmaktadır. Yüksek gelirli ülkelerde daha sık izlenmektedir. Çocuklarda yetişkinlerden daha az izlenmektedir. Zaman içerisinde psoriazis insidansı azalmasına rağmen, prevelansında artış izlenmiştir. Bu durumun psoriazis hastalarının genel popülasyona paralel şekilde yaşam sürelerinin artmasıyla ilişkili olduğu düşünülmektedir (13-15). Ülkemizde psoriazis prevelansı hakkındaki çalışmalar sınırlıdır. Serdaroğlu ve ark'nın (16) çalışmasında kırsal bölgelerde psoriazis prevelansının %0,5 olduğu bildirilmiştir.

2.2. RİSK FAKTÖRLERİ

Psoriazis gelişiminde etkili olduğu bildirilen çok sayıda risk faktörü bulunmaktadır; ancak, genetik faktörler ön sırada yer almaktadır. Psoriazis hastalarının yaklaşık %40'ında psoriazis için aile öyküsü vardır (17). Monozigot ikizlerde dizigot ikizlerden daha sık izlenmektedir (18). Genom çalışmalarında psoriazis için yatkınlık yaratan lokus tanımlanmıştır. Kromozom 6p21'de yer alan (HLA gen lokasyonu) majör doku uyumluluk kompleksi (MHC) içerisindeki psoriazis-yatkınlık lokusu (PSORS1) psoriazisin en büyük genetik belirleyicisidir (19). Diğer MHC genleri arasından HLA-CW6 erken başlangıçlı psoriazisle ilişkili bulunmuştur. Ayrıca IL-23 genlerinin psoriazisle ilişkili olabileceği düşünülmektedir. IL-12B ve IL23A genlerinde meydana gelen reseptör polimorfizmleri de psoriazis gelişimiyle yakından ilişkilidir (20).

Genetik faktörlere ek olarak, sigara kullanımı, diyabetes mellitus, hiperlipidemi, obezite, hipertansiyon ve alkol kullanımı önemli çevresel risk faktörleri arasındadır. Lityum, beta-blokerler ve anti-malaryal ilaçlar psoriazisi şiddetlendirmektedir. Enfeksiyonlar (bakteriyel veya viral) psoriazis semptomlarını alevlendirebilir. Psoriazis hastalarında vitamin D seviyelerinin düşüklüğü dikkat çekmektedir. Ancak vitamin D takviyesinin hastalık üzerindeki etkileri tam olarak bilinmemektedir. Emosyonel stresin psoriazisin ortaya çıkmasında veya alevlenmesinde etkili olabileceği düşünülmektedir. Çeşitli travmalardan sonra deri lezyonlarının ortaya çıkması (Koebner fenomeni) mekanik stresin hastalıkta önemli olduğuna işaret etmektedir. Son yıllarda hava kirliliğinin artışı ile birlikte aromatik hidrokarbonlar, organik bileşikler, ozon ve ağır metaller nedeniyle deride oksidatif stres mekanizmasıyla hasar meydana gelmektedir. Psoriazis ile hava kirliliği ilişkili bulunmuştur. Psoriazis hastalarının belirli bir kısmında lezyonların güneş gören bölgelerde izlenmesi güneş ışığının hastalık etiyolojisinde etkili olduğunu düşündürtmüştür. İmmünsupresif ilaçlarla tedavi olan bireylerde enfeksiyon riskinin artması nedeniyle psoriazis hastalarına aşılama önerilmektedir, ancak aşılama sonrasında (influenza, BCG aşısı) psoriazis hastalığı tetiklenebilmektedir. Ayrıca streptekok enfeksiyonlarıyla psoriazis hastalığı arasındaki ilişki iyi bilinmektedir (21).

2.3. PATOGENEZ

Psoriazisin en önemli özelliği kontrolsüz keratinosit proliferasyonu ve diferensiasyon bozukluğuna yol açan inflamasyon varlığıdır. Psoriatik plakların histolojik incelemesinde dentritik hücreler, makrofajlar, T hücreleri ve nötrofillerden oluşan inflamatuvar infiltratların üzerini örten akantozis (epidermal hiperplazi) dikkat çekmektedir. Diğer baskın bir özellik ise neovaskülarizasyondur. Plak psoriazis ve diğer varyantlarda inflamatuvar yolaklar ortaktır, ancak farklı fenotip ve tedavi sonuçlarına yol açan farklılıklar vardır (22).

2.3.1. Plak psoriazisteki ana sitokin ve hücre tipleri

Doğal ve kazanılmış kütanöz immün yanıtlardaki bozukluklar psoriaziste devam eden inflamasyondan sorumludur (23,24). Endojen tehlike sinyalleri ve sitokinler ile doğal immün sistemin aktive olması T hücre kaynaklı otoimmün

reaksiyonlara benzemektedir. Bu nedenle psoriazis inflamatuvar arka planda otoimmün bir hastalık özelliği gösterir (25).

Psoriaziste meydana gelen ana klinik bulgular keratinositlerden oluşan derinin en dış tabakasında izlenir. Ancak psoriatik plakların gelişimi epidermal tabakadaki inflamasyon ile sınırlı değildir, aynı zamanda keratinositlerin diğer hücrelerle etkileşimleri ile şekillenmektedir. Psoriazis patogenezi travma, enfeksiyon veya ilaçlarla tetiklenen başlangıç fazı ve kronik süreç ile karakterize idame fazı şeklinde sınıflandırılabilir (23).

Hastalığın başlangıç fazında dendritik hücrelerin büyük rol oynadığı iyi bilinmektedir. Antijen sunma ile görevli olan dendritik hücrelerin nasıl aktive olduğu tam olarak bilinmemektedir. Önerilen mekanizmalardan biri antimikrobiyal peptidlerin (AMP) tanınması ile ilişkilidir. Hasara sekonder olarak keratinositlerden salgılanan AMP'ler psoriatik deride yüksek seviyede izlenmektedir. Şimdiye kadar en çok incelenen AMP'ler arasında LL37, β-defensinler ve S100 proteinleri yer almaktadır (26). Keratinositlerden salgılanan LL37 veya katelisidinler diğer hasarlı hücrelerin genetik materyalleri ile kompleksler oluşturmaktadır. DNA'ya bağlanan LL37 dendritik hücrelerdeki toll-like reseptörleri (TLR) uyarmaktadır (27). Psoriatik plakların ortaya çıkmasında plazmasitoid dentritik hücrelerin aktivasyonu önemli rol oynamaktadır. Dentritik hücrelerin aktivasyonu aynı zamanda tip I interferon (IFN) üretimiyle de ilişkilidir (IFN-α ve IFN-β). Tip1 IFN sinyali miyeloid dendritik hücrelerin olgunlaşmasını uyarmaktadır (28).

LL37-DNA kompleksi plazmasitoid dentritik hücreleri Toll-like reseptör-9 (TLR9) aracılığıyla stimüle ederken, LL37-RNA kompleksi ise TLR7 aracığılıyla etmektedir. Ek olarak, LL37-RNA kompleksleri miyeloid dendritik hücrelerde TLR8 aracılığıyla etki göstermektedir (26,27). Aktive olan miyeloid dendritik hücreler lenf nodlarına drene olmakta ve tümör nekrozis faktör-alfa (TNF-α), IL-23 ve IL-12 sekrete etmektedir. IL-23 ve IL-12 Th17 ve Th1 hücre altiplerinin proliferasyonunu ve farklılaşmasını düzenlemektedir. Psoriazis lezyonlarında önemli rol oynayan ve pro-inflamatuvar özellikteki monositler LL37-RNA'ya yanıt olarak yüksek miktarlarda TNF-α, IL-12 ve IL-23 sekrete etmektedir (29).

Farklı T hücre tiplerinin yanıtları ise psoriazisin idame fazını belirlemektedir. Bu fazda Th17 sitokinleri epidermiste keratinosit proliferasyonundan sorumludur. Bu

sitokinler içerisinde IL-17, IL-21 ve IL-22 yer almaktadır (30). İnflamatuvar ortam, TNF-α, IL-17 ve IFN-γ yoluyla keratinosit proliferasyonunu aktive eder. Keratinositler ayrıca LL37 ve DNA tarafından aktive edilir ve tip I IFN'lerin üretimini büyük ölçüde artırır. Keratinositler aynı zamanda sitokinler (IL-1, IL-6 ve TNF- α), kemokinler ve AMP sekresyonu ile inflamatuvar kaskada katılırlar (27).

TNF-α-IL-23-Th17 inflamatuvar yolağı plak tip psoriazisin en belirgin özelliğidir. IL-17 ailesi altı üyeden oluşmaktadır: IL17A-F. Bu interlökinler farklı hücre tiplerinden üretilmektedir ve inflamatuvar yanıtların düzenlenmesinden sorumludur (31). Psoriazis gelişiminden sorumlu sinyallerin başlıca IL-17A ve IL17F aracılığıyla gerçekleştiği düşünülmektedir. İki sitokin de aynı reseptör üzerinden etkisini göstermektedir. IL-17A, IL-17F'ye göre daha güçlü bir etki göstermektedir. IL-17A iki IL17RA ve bir IL-17RC alt ünitelerine sahip bir trimerik reseptöre bağlanarak Act 1 adaptor protein (ACT1) protein birikimine yol açmaktadır. ACT1 ve IL-17 reseptör kompleksi arasındaki iletişim hücre için kinazları aktive etmektedir. Bu grup içerisinde ekstraselüler sinyalle regüle olan kinaz (ERK), p38 Mitojenle aktive olan protein kinaz (MAPK), TGF-beta aktive kinaz 1 (TAK1), I-kappa B kinaz (IKK) ve glikojen sentaz kinaz 3 beta (GSK-3 beta) yer almaktadır. Bu kinazlar Nükleer faktör kappa B (NFκB), aktive protein-1 ve CCAAT/enhancer binding protein gibi proinflamatuvar sitokin, kemokin ve antimikrobiyal peptidlerin transkripsiyonunu sağlamaktadır. Th1 ve Th2 sitokinleri Janus kinaz-STAT sinyal yolu aracılığıyla etki göstermektedir. Th17 yanıtlarına ise ACT1 ve NFκB aracılık etmektedir. Bu sürecin başlangıcı olan TNF-α-IL-23-IL17 yolağını hedefleyen ilaçlar plak tipi psoriazisin tedavisinde etkilidir. Ancak farklı psoriazis tiplerinde alternatif yolaklar söz konusudur (32,33).

2.3.2. Diğer psoriazis tiplerinin patofizyolojisi

TNF-α-IL-23-Th17 aksı T hücre aracılı plak tip psoriaziste merkezi rol oynarken, püstüler psoriazis varyantlarında doğal immün sistem bileşenleri daha merkezi rol oynamaktadır (25). Farklı psoriazis tipleri için farklı mekanizmalar ileri sürülmüştür.

Guttatpsoriaziste, streptekok süperantijenlerinin derideki T hücrelerini uyardığı düşünülmektedir (67). Streptekok M proteinleri ile insan keratin 17 proteinleri arasında belirgin bir benzerlik bulunmaktadır. CD8 (+) T hücresi IFN-y

yanıtları psoriazis hastalarında K17 ve M6 peptitleri tarafından ortaya çıktığından, moleküler taklit, majör histokompatibilite HLA-Cw6 aleline sahip hastalarda rol oynayabilir (34,35).

Püstüler psoriaziste IL-1β, IL-36α ve IL-36γ transkripsiyonu artmıştır (36). Ancak püstüler psoriaziste ve IL-36R mutasyonu olmayan jeneralize püstüler psoriaziste IL-17 sinyallerinin de etkili olduğu, bu nedenle IL-17 tedavilerine yanıt verdiği gösterilmiştir (37,38).

Tırnak psoriazisinde ve psoriatik artritte TNF-α, NFκB, IL-6 ve IL-8 seviyelerinin artış göstermesi derideki lezyonlarla izlenen inflamatuvar belirteçlerle uyumludur (39). Psoriatik artrit hastalarının sinoviyal dokularında IL-1, IFN-γ ve TNFα gibi proinflamatuvar sitokinlerin artış göstermesi psoriatik artrit ile psoriazis arasındaki patofizyolojik benzerliklere işaret etmektedir. Eklem patolojilerinde ve kemik destrüksiyonunda IL-17A sinyalleri etkilidir (40).

2.3.3. Psoriaziste otoimmünite

Psoriazisin otoimmüniteyle ilişkisi iyi bilinmektedir. Psoriaziste LL37'ye spesifik CD4+ ve CD8+ T hücreleri yüksek seviyede bulunmaktadır. LL37 spesifik T hücreleri IFN-γ üretirken, CD4+ Thücreleri IL-17, IL-21 ve IL-22 üretmektedir. LL37 spesifik T hücreleri kanda ve deri lezyonlarında bulunmaktadır. Aynı zamanda hastalık aktivitesiyle koreledir (41). LL37 ile aktive olan CD8+ T hücreleri epidermotropizm, otoantijen tanınması ve Th17 sitokinlerinin salınımında etkilidir. Otoreaktif CD8+ T hücreleri tarafından tanınan melanosit kökenli ADAMTSL5 proteininin gösterilmesi sonrasında melanositlerin otoimmünitenin hedefi olabileceği gündeme gelmiştir (42). Diğer otoantijen adayları arasında fosfolipaz A2, kıl folikül kaynaklı keratin 17 yer almaktadır (43,44).

2.3.4. Genetik

Ailesel olguların izlenmesi sonrasında psoriazisin genetik bileşeni olduğu anlaşılmıştır. Psoriazis hastalarının birinci ve ikinci derece akrabalarında psoriazis gelişme riski artmıştır. Monozigot ikizlerde psoriazis riski dizigot ikizlerden 2-3 kat daha yüksektir. Genetik etkilerin doğal ve adaptif immün yanıttaki etkilerinin gösterilmesi ise psoriazis gibi immünite ile ilişkili hastalıklarda zordur. Psoriazisle ilişkili genetik varyantlar antijen sunumu, inflamasyon ve keratinosit biyolojisi gibi biyolojik süreçlerle ilişkili olabilir (22,45).

2.3.5. Antijen sunumu

Genom çalışmalarında psoriazisle ilişkili 60'dan fazla kromozomal lokus tanımlanmıştır. Bu bölgeler arasında en baskın olanı ise PSORS1'dir. PSORS1, özellikle HLA-B'nin sınıf I telomerik bölgesinde bulunan ve yaklaşık 220 kb uzunluğunda bir segmenti kapsayan ve HLA-Cw6'ya (C*06:02) karşılık gelen MHC içindeki 6p21 kromozomu üzerinde yer alır. HLA-Cw6 erken ve akut başlangıçlı psoriazisle ilişkilidir (46,47). HLA-C*06:02alleli hastaların %60'tan fazlasında bulunmaktadır. Bu genin varlığı psoriazis riskini 23 kat arttırmaktadır. Ancak geç başlangıçlı psoriazis veya püstüler psoriaziste PSORS1 ilişkisi gösterilememiştir. Bu durum farklı klinik fenotipler arasında genetik açıdan çeşitliliğe işaret etmektedir (48). Psoriazisle ilişkilendirilen 50'den fazla tek nükleotid polimorfizmi bulunmaktadır (49).

2.3.6. Keratinosit proliferasyonu ve diferansiasyonu

IL-23 ile ilişkili genetik özellikler psoriazisle ilişkilidir. IL-23 p19 ve p40 alt ünitelerinden oluşan bir dimerdir, bu alt üniteleri aynı zamanda IL-12 ile ortaktır. IL-23; Th17, natural killer T, γδ T hücreleri ve RORγt+ doğal lenfoid hücreleri içeren hem doğal hem de adaptif bağışıklık hücreleri tarafından eksprese edilen bir heterodimerik reseptör aracılığıyla sinyal verir. IL-23R sinyalleri ise JAK2/TYK2 ve STAT3 aracılığıyla iletilmektedir. Psoriazis hastalarında IL-23 sitokinlerini (P40 ve P19 üniteleri) kodlayan bölgede nükleotid polimorfizmleri gösterilmiştir. Bu varyantlar aynı zamanda crohn hastalığı, psoriatik artrit ve ankilozan spondilit ile ilişkilidir. IL-23'ün p40 ve p19 ünitelerini hedefleyen monoklonal antikorların yüksek klinik etkinlik gösterdiği bildirilmiştir (50,51).

IL23 sinyal yolağında STAT3 yer almaktadır. Bu nedenle STAT3'ler T hücre gelişimi ve Th17 polarizasyonu için gereklidir. Genom çalışmalarında psoriazis hastalarında STAT3 polimorfizmleri gösterilmiştir (52).

CARD ailesi, NF-kB'yi aktive eden yapısal proteinlerini içermektedir. CARD14 keratinositlerden eksprese edilmektedir. Psoriazis hastalarında CARD14 mutasyonları gösterilmiştir. CARD14 mutasyonu olan psoriazis hastalarında abartılı NF-kB aktivasyonu izlenmektedir. NF-kB sinyal yolu, hem IL-17 hem de TNF-α'nın üretiminde yer almaktadır ve böylece adaptif ve doğal bağışıklık tepkilerine

katılır.Psoriatik lezyonlarda bu yolağın aktivasyonu artmıştır. NF-kB sinyal yolağını etkileyen genetik varyasyonlar psoriazisle ilişkilidir (53,54).

2.3.7. Mikrobiyota

Deri mikrobiyotası biyofilm üretimi ve antibakteriyel peptid üretimi ile patojen defansı ve immün fonksiyonların düzenlenmesinde aktif rol oynamaktadır. Psoriazis, atopik dermatit ve akne vulgaris gibi dermatolojik hastalıklarda mikrobiyotada değişiklikler tespit edilmiştir. Deri mikrobiyotası tarafından tetiklenen abartılı immün yanıtlar otoimmün hastalıkların patogenezinde görevlidir. Psoriazis plaklarında mikrobiyal yoğunlukta artış göstermiştir.Psoriatik plaklarda Firmicutes ve Actinobacteria filumlarında artış izlenmiştir. Sağlıklı deriye kıyasla psoriatik hastalarda proteobakteri yoğunluğu daha fazladır (55).

Malassezya ve kandida gibi belirli funguslar ve insan papilloma virüs gibi virüsler psoriazisle ilişkilendirilmiştir. Psoriatik deride ve sağlıklı deride en çok bulunan funguslar Malassezyadır. Ancak psoriazis hastalarında malassezya kolonizasyon seviyesi sağlıklı bireylerden daha azdır (56).

2.4. KLİNİK VE SINIFLANDIRMA

Kronik Plak Psoriazis

Psoriazis farklı klinik fenotiplere ayrılmaktadır, ancak en sık izlenen ve en kolay tanınan versiyon kronik plak psoriazis veya psoriazis vulgaris tipidir. Klasik morfoloji beyaz deride iyi sınırlı, gümüş renkli skuamlarla birlikte, somon rengi eritemli plaklarla karakterizedir. Siyah deri renginde ise gri plaklar görülmektedir. Komşu skuamların kaldırılması ile küçük kanama noktaları meydana gelmektedir (Auspitz bulgusu). Plakların büyüklüğü ve sayısı oldukça değişkendir, aktif hastalıkta küçük plaklar daha yoğunken, ince plaklar fototerapiye daha iyi yanıt verebilir. Diz ve dirseklerin ekstansör bölgelerinde, lumbosakral bölgede, kafa derisinde lezyonlar sıktır. Ancak tüm deri bölgelerinde lezyon izlenebilir. Plaklar anatomik bir simetriye sahiptir. Aktif hastalık durumunda basınç ve travma bölgelerinde lezyonlar izlenebilir (57).

Guttat Psoriazis

Olguların %2'sini oluşturmaktadır. Çok sayıda küçük, psoriatik papül ve plakların aniden ortaya çıkması ile karakterizedir. Papül ve plaklar genellikle 1cm'den küçüktür. Ekstremite proksimalleri ve gövde ana tutulum bölgeleridir. Olguların yaklaşık üçte ikisinde farenjit ve tonsilit epizodu sonrasında hastalık ortaya çıkarken, yaklaşık yarısında antistreptolizin O, anti-DNaz B veya streptozim titreleri yüksektir. Birkaç hafta veya ay sonrasında lezyonlar spontan olarak gerilemektedir. Olguların %40'ı kronik plak psoriazise dönmektedir. Antibiyotik tedavisinin rolü tam olarak bilinmemektedir, ancak tonsillektominin özellikle rekürren olgularda faydası gösterilmiştir (58,59).

Püstüler Psoriazis

Yaşamı tehdit edici olabilen, steril püstül ve eritemler ile seyreden psoriazis formudur. Akut, subakut veya kronik püstüler lezyonlarla karakterize olan bu form nadir izlenmektedir. Jeneralize form ve palmoplantar form iyi bilinen alt tipleridir. Akut jeneralize püstüler psoriazis, aniden ortaya çıkan püstüller ve lezyonlara eşlik eden sistemik semptomlarla karakterizedir. Gebelik, hipokalsemi, enfeksiyonlar, sistemik tedavilerin aniden kesilmesi jeneralize formu tetikleyebilir. Palmoplantar tipte avuç içi ve ayak tabanlarında steril sarı renkli püstüller vardır. Birkaç hafta içerisinde kırmızı veya kahverengi maküllere dönüşürler. Sıklıkla orta yaşlı sigara içen kadınlarda izlenir. Olguların %20'sinde kronik plak psoriazis eşlik etmektedir (60).

Eritrodermik Psoriazis

Yaygın izlenmeyen (%1) bir form olan eritrodermik psoriazis akut veya kronik seyir gösterebilir. Vücudun çoğu bölgesinde izlenen jeneralize eritem ve pullanma ile karakterizedir. Sistemik tedavinin hızlı kesilmesi, enfeksiyonlar, ilaçlar, stres ve mekanik stres sonucunda ortaya çıkabilir. Deri tutulumu hipotermi, kardiyak yetmezlik, elektrolit dengesizlikleri, kaşıntı ve ağrı ile ilişkilidir (61,62).

Guttat, eritrodermik ve püstüler formlar ayrı morfolojik özelliklerine sahip olmasına rağmen, lezyon lokalizasyonuna göre sınıflandırılan psoriazis varyantları da vardır. Bu varyantlar içerisinde sebopsoriazis, tırnak psoriazisi ve fleksuralpsoriazis yer almaktadır. Fleksuralpsoriazis aksillar, inguinal veya intergluteal bölgeler gibi

deri katlantı bölgelerinde izlenir. Kandida veya diğer fungal enfeksiyonlarla karıştırılabilir. Sebopsoriazis kafa derisinde ve yüzün seboreik bölgelerinde izlenmektedir. Plak psoriazis olgularının yaklaşık yarısında tırnak tutulumu izlenmektedir (12).

2.5. TEDAVİ

Psoriazis tedavi stratejileri hastalık şiddeti, psoriatik artrit varlığı, ilişkili diğer komorbid tıbbi durumlar, hasta tercihi ve memnuniyetini dikkate almaktadır. Hastaların psoriazis açısından eğitilmesi tedavinin önemli bir bileşenidir. Sigara ve alkolün kesilmesi, yaşam tarzı değişiklikleri, kilo kaybı, uyku ve fiziksel aktivitenin desteklenmesi ve farmakolojik tedaviyi içeren bütüncül bir yaklaşım benimsenmelidir (63).

Tedavi psoriazis şiddetine göre şekillenmektedir. Orta-ağır şiddetli hastalık vücut yüzey alanının %10'undan fazla tutulumu, psoriazis alan şiddet indeksinin (PASI) 10 veya üzerinde olması, Dermatoloji Yaşam Kalite İndeksine göre yaşam kalitesinin bozulması şeklinde tanımlanmıştır. Orta-ağır şiddetli hastalık; hastalığın fiziksel, sosyal ve psikolojik iyilik halini etkilemesi, topikal tedaviyle hastalığın kontrol altına alınamaması ve belirgin stresle ilişkili olması şeklinde de tanımlanabilir (64). Uluslararası Psoriazis Konseyi hastalık şiddetinin hafif, orta ve ağır şeklinde değil, hafif ve orta-ağır şeklinde sınıflandırılmasını önermektedir (65). Hastalar tedavi öncesinde topikal tedaviye veya sistemik tedaviye uygun olanlar şeklinde sınıflandırılmalıdır. Sistemik tedaviye uygun olanlar aşağıdaki kriterlerden birini karşılamalıdır (66):

- Vücut yüzey alanının %10'dan fazla etkilenmesi
- Spesifik bölgelerde lezyonların olması (kafa derisi, yüz, avuç içi ve ayak tabanlarında)
- Topikal tedaviye yanıt alınamaması

Bazı ülkelerde orta-ağır şiddetli hastalık tedavisinde basamak tedavisi önerilmektedir. Tedavi fototerapi, oral ajanlar ve biyolojik tedaviler şeklinde ilerlemektedir (100). Biyolojik ajan tedavisinde; psoriazisin en az 6 aydır devam etmesi, PASI skorunun 10 veya üzerinde olması, metotreksat gibi konvansiyonel tedavilere yanıt alınamaması dikkate alınmaktadır (102).

2.5.1. Topikal tedaviler

Tüm hastalar yumuşatıcılardan fayda görmektedir. Psoriazis küçük bir alanla sınırlı olduğunda (%3-5) ana tedavi topikal tedavidir. Topikal tedavi ajanları içerisinde kortikosteroidler, vitamin D3 analogları, kalsinörin inhibitörleri ve keratolitikler yer almaktadır. Topikal ajanlar krem, jel, köpük veya merhem formlarında olabilir (67).

2.5.2. Fototerapi

Ultraviyole radyasyon lokal olarak immünsupresif etki göstermektedir. Direkt olarak Langerhans hücrelerini etkileyerek, epidermal hiperproliferasyon ve anjiyojenezi inhibe etmektedir. Farklı fototerapi modaliteleri içerisinde dar bant (311-313 nm) ultraviyole B, geniş bant (280-320 nm) ultraviyole B, hedefe yönelik fototerapi ve oral psoralen ultraviyole A yer almaktadır. Oral psoralen, ultraviyole A nın deri kanseri riskini arttırması nedeniyle daha az tercih edilmektedir. En sık kullanılan yöntem olan dar bant ultraviyole B,haftada iki veya üç defa uygulanmaktadır. Yan etkileri içerisinde uzun zaman alması, yanık ve fotokarsinogenezis yer almaktadır, ancak deri kanseri riski oldukça düşüktür (68,69).

2.5.3. Oral sistemik tedaviler

Biyolojik ajanların kullanımı öncesinde oral sistemik tedaviler orta-şiddetli psoriazisin temel tedavisini oluşturmaktaydı. Yaygın kullanılan ajanlar içerisinde metotreksat, siklosporin, asitretin, fumaratlar ve apremilast yer almaktadır. Psoriazis ve psoriatik artrit tedavisinde metotreksat 50 yılı aşkın süredir kullanılmaktadır. Etkisini 5-aminoimidazol-4-karboksiamid ribonükleotid transformilaz üzerinden lenfositleri inhibe ederek göstermektedir. En önemli yan etkileri arasında kemik iliği supresyonu ve karaciğer fibrozisi yer almaktadır. Diğer yan etkileri arasında bulantı, kusma, saç dökülmesi ve pulmoner toksisite yer almaktadır. Gastrointestinal sistem üzerindeki yan etkilerini azaltmak için folik asit takviyesi önerilmektedir. Gastrointestinal yan etkileri daha az olan, etkinliği daha fazla olan subkutan formu mevcuttur. Anti-TNF-α ajanlarıyla birlikte kullanılabilmektedir(70,71).

Ağır psoriazis hastalarının kısa süreli tedavisinde sistemik kalsinörin inhibitörü olan siklosporin kullanılmaktadır. Etkinliği yüksektir, ancak kısa sürelidir. Nefrotoksisite nedeniyle bir yıldan uzun süreli kullanımı önerilmemektedir. Diğer

yan etkileri içerisinde hipertansiyon, enfeksiyon riskinde artış, bulantı, kıllanma artışı, gingival hiperplazi ve elektrolit bozuklukları yer almaktadır (72).

Sistemik sentetik bir retinoid olan asitretin, ağır şiddetli plak psoriazis tedavisinde kullanılmaktadır. Keratinosit proliferasyonunu düzenlemekte, proinflamatuvar sitokin seviyesini azaltmaktadır. Doğurganlık yaşındaki kadınlarda kullanımından kaçınılmaktadır (73).

Fumarik asit esterleri dendritik hücreler maturasyonunu inhibe etmekte, T hücre apoptozisini uyarmakta, lökosit ekstravazasyonunu inhibe etmektedir. Bazı ülkelerde fumarik asit esterleri orta-ağır şiddetli psoriazisin tedavisinde en yaygın kullanılan ajanlardır. Flushing ve diyare gibi yan etkileri nedeniyle doz aşamalı olarak arttırılmaktadır (74).

Orta-ağır şiddetli psoriazis tedavisinde kullanılan bir diğer tedavi seçeneği apremilasttır. Pro-inflamatuvar sitokin (TNF-α, IL-2, IL-12) seviyesini azaltırken, anti-inflamatuvar sitokin (IL-10) seviyesini arttırmaktadır. Oral fosfodiesteraz-4 (PDE4) inhibitörü olarak sitokin yolaklarını inhibe eder. Psoriatik artrit ve psoriasis için ABD'de onay almasına rağmen, ülkemizde henüz ruhsatlı değildir. Yan etkileri arasında bulantı, diyare ve kilo kaybı yer almaktadır (75). Gastrointestinal semptomları azaltmak amacıyla doz yavaşça artırılarak 2x30 mg/gün dozuna çıkarılır.

2.5.4. Biyolojik ajanlar

Biyolojik ajanların keşfi sonrasında psoriazis tedavisinde önemli gelişmeler yaşanmıştır. Psoriazis tedavisinde kullanılan biyolojik ajanlar dört ana sınıfa ayrılmaktadır:

- TNF inhibitörleri
- IL12/23 inhibitörleri
- IL-17 inhibitörleri
- IL23 inhibitörleri

Biyolojik ajanlar (infliksimab hariç) subkutan uygulanmaktadır. Biyolojik ajanla tedavi edilen olgularda ciddi enfeksiyon ve malignite riskinde artış izlenmemiştir. Yan etkiler plasebodan kısmen fazladır, ancak bu yan etkiler sıklıkla

enjeksiyon alanında kızarıklık, nazofarenjit ve üst solunum yolu enfeksiyonu gibi minör komplikasyonlardır(2).

TNF-α inhibitörleri

TNF-α inhibitörleri psoriazis ve psoriatik artrit tedavisinde onaylanan en eski biyolojik ajanlardır. Bu ajanlar TNF-α inhibisyonuyla psoriazis patogenezinden sorumlu inflamatuvar kaskadı baskılamaktadır. Farklı TNF-α inhibitörlerinin etkinlikleri değişmektedir. Meta-analizlerde en yüksek etkinliğin sırasıyla infliksimab, sertolizumab, adalimumab ve etanersepte ait olduğu bildirilmiştir (76). IL-17 ve IL-23 inhibitörleriyle kıyaslandığında TNF-α inhibitörlerinin doz sıklığı genellikle daha yüksektir. Doz yeterli gelmediğinde ve hasta tedaviye devam etmek istediğinde, genel yaklaşım TNF-α inhibitör doz frekansının arttırılmasıdır. TNF-α inhibitörlerinin uzun dönem etkinliği çok sayıda çalışmada incelenmiştir. Ciddi enfeksiyon oranlarında artış görülmemesine rağmen, ustekinumab ile kıyaslandığında ciddi enfeksiyon oranı daha yüksek bulunmuştur. Genel popülasyona kıyasla TNF-α inhibitörleri ile tedavinin malignite riskini arttırmadığı bildirilmiştir (77). Faz IV çalışmasında deri kanseri sıklığının artmadığı bildirilmiş olmasına rağmen, diğer toplu tabanlı çalışmalarda melanoma dışı deri kanserlerinde artış bildirilmiştir, bu durum TNF-α çalışmalarının çoğunda fototerapi öyküsüne atfedilmiştir. TNF-α inhibitörleri belirli durumlarda kontrendikedir. Bu durumlar arasında aşağıdakiler yer almaktadır:

- Aktif tüberküloz
- İleri konjestif kalp yetmezliği
- Hepatit B enfeksiyonu
- Multiple skleroz gibi demiyelinizan hastalıklar

Latent tüberküloz hastalarında tüberküloz tedavisi devam ettiği sürece TNF-α tedavisi devam edebilir (78-80).

IL-12/23 inhibitörleri

IL-12 ve IL-23'ü aynı anda inhibe eden tek biyolojik tedavi ustekinumab tedavisidir. İlaç ve Gıda İdaresi tarafından psoriazis ve psoriatik artrit tedavisinde

onaylanmıştır. Ustekinumab terapötik etkisi başlıca IL-23 inhibisyonu ile gerçekleşmektedir. Kilo tabanlı doz rejimine sahiptir. Üç ayda bir uygulandığında çok iyi etkinliğe sahiptir. Tedavinin azaltılması planlandığında doz frekansları azaltılmalıdır. Plaseboya kıyasla ciddi enfeksiyon veya malignite riskinde artış saptanmamıştır. En sık izlenen yan etkiler arasında üst solunum yolu enfeksiyonları ve baş ağrısı yer almaktadır(2).

IL-17 inhibitörleri

IL-17 ligandı veya reseptörünü hedefleyen tedavilerdir. Bu grup içerisinde sekukinumab, iksekizumab, brodalumab ve bimekizumab yer almaktadır.

Sekukinumab

IL-17A monoklonal antikoru olan sekukinumab orta-ağır şiddetli psoriazis tedavisinde etkilidir. Standart doz rejimi 0,1, 2, 3 ve 4. Haftada, haftada bir 300 mg sonrası, dört haftada bir 300 mg subkütan enjeksiyon şeklindedir. Belirli olgularda 150 mg yeterli olabilmektedir. Sekukinumab aynı zamanda psoriatik artrit tedavisinde de etkilidir. Tepe plazma konsantrasyonuna 6 günde, stabil konsantrasyonlara ise 24. haftada ulaşmaktadır. Biyoyararlanım oranı %55-77 arasında bildirilmiştir. Yarılanma ömrü 27 gündür, başlıca hücre içi katabolizma ile elimine edilmektedir, karaciğer ve renal yetmezlikten bu nedenle etkilenmemektedir. Orta-ağır şiddetli psoriazisteki etkinliği başlıca üç tane faz III çalışmada gösterilmiştir: ERASURE, FIXTURE ve CLEAR (81).

Faz III plasebo kontrollü çalışmalarında (ERASURE ve FIXTURE) 300 mg veya 150 mg dozlarında beş hafta boyunca haftada bir uygulandığında etkili bulunmuştur ERASURE çalışmasında 300 mg grubunda 12.haftada hastaların %82'sinde PASI75 hedefine ulaşılmıştır, ancak bu oran 150 mg grubunda %72 bildirilmiştir (plasebo grubunda %5). FIXTURE çalışmasında sekukinumab, etanersept ve plasebodan etkili bulunmuştur. 12.haftada 300 mg grubunda olguların %77'sinde PASI75 hedefine ulaşılırken, 150 mg grubunda olguların %67'sinde ulaşılmıştır. Etanersept grubunda bu oran %44, plasebo grubunda ise %5 bildirilmiştir (82).

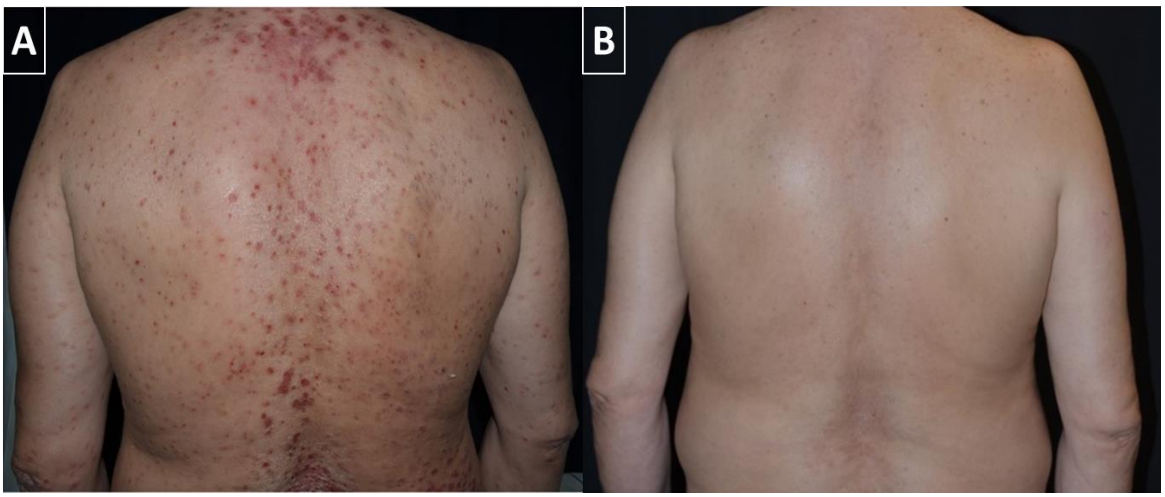
Ustekinumab ile kıyaslandığı başka bir çalışmada sekukinumab üstün bulunmuştur. CLEAR çalışmasında orta-ağır şiddetli psoriazisi olan 676 yetişkin

hastada, 16 haftalık tedavi sonrasında sekukinumab grubunda PASI 90 hedefine olguların %79'unda ulaşılırken, ustekinumab grubunun %58'inde ulaşılmıştır. Yan etkiler açısından iki grup arasında farklılık izlenmemiştir (83). CLEAR çalışmasının devamında sekukinumab etkinliğinin 52.haftaya kadar devam ettiği bildirilmiştir. Tedavinin 52.haftasında PASI 90 hedefine sekukinumab grubunun %76'sında, ustekinumab grubunun %61'inde ulaşılmıştır (84).

Standart doz ile tedaviye yanıt alınmadığında sekukinumab doz frekansının arttırılıp arttırılamayacağı tam olarak bilinmemektedir. Randomize kontrollü bir çalışmada, sekukinumab tedavisinde optimal yanıt alınmayan 325 olgu arasında (standart dozla 16 haftalık tedavi sonrası PASI75 hedefine ulaşan, ancak PASI 90 hedefine ulaşamayanlar) doz frekansı arttırılanlar ve arttırılmayanlar arasında 32. haftada PASI 90 hedefine ulaşanların oranı arasında farklılık izlenmemiştir (%64 & %57) (85).

Vücut ağırlığı yüksek olan hastalarda doz aralıklarının azaltılması ile daha iyi etkinlik elde edilebilir. Randomize bir çalışmada vücut ağırlığı 90 kg'ın üzerinde olan 331 yetişkin hastada iki gruba ayrılmıştır: iki haftada bir veya dört haftada bir 300 mg sekukinumab. PASI 90 skoruna 16.haftada ulaşamayan olgular iki haftada bir tedavi grubuna dahil edilmiştir. İki haftada bir tedavi alan grupta PASI 90 hedefine ulaşanların oranı daha yüksek bulunmuştur (%73& %56). Yan etkiler açısından farklılık izlenmemiştir (86).

Şekil 1'de sekukinumab tedavi sonrası bir olgumuzda izlenen iyileşme gösterilmiştir



Şekil 1. Sekukinumab tedavisi öncesi (A) ve sonrası (B) bir olgumuzda psoriatik lezyonların dağılımı

(tedavi öncesi ve tedavi sonrası 12.hafta görüntüleri)

İksekizumab

IL-17A monoklonal antikoru olan iksekizumab 2016 yılında İlaç ve Gıda İdaresi tarafından onaylanmıştır. İksekizumab farmakokinetiği 5-160 mg arası dozlarda lineerdir. Maksimum plazma konsantrasyonuna 4 günde ulaşmaktadır. Biyoyararlanım oranı %60-81 arasında bildirilmiştir. Biyoyararlanım oranı kalçadan yapıldığında abdomen ve kollara göre daha yüksektir. Diğer monoklonal antikorlara benzer şekilde dokulara dağılımı yavaştır. Kararlı veya stabil konsantrasyonlara 8-10.haftada ulaşmaktadır. Yarılanma ömrü 13 gündür. Renal ve hepatik yetmezlik durumunda farmakokinetiği çalışılmamıştır. Faz III çalışmalarında orta-ağır şiddetli plak psoriazis hastalarında etkinliği gösterilmiştir: UNCOVER-1, UNCOVER-2 ve UNCOVER-3 (87).

Şekil 2'de iksekizumab tedavi sonrası bir olgumuzda izlenen iyileşme gösterilmiştir



Şekil 2. İksekizumab tedavisi öncesi (A) ve sonrası (B) bir olgumuzda psoriatik lezyonların dağılımı

(tedavi öncesi ve tedavi sonrası 12.hafta görüntüleri)

İksekizumab standart doz rejimi 0.haftada 160 mg, 2, 4, 6, 8, 10 ve 12.haftada 80 mg, sonrasında ise dört haftada bir 80 mg şeklindedir. Psoriatik artrit tedavisinde de etkilidir. UNCOVER-2 ve UNCOVER-3 çalışmalarında üç tedavi grubu karşılaştırılmıştır: 160 mg yükleme dozu sonrasında iki haftada bir iksekizumab, 160 mg yükleme dozu sonrası dört haftada bir iksekizumab ve haftada iki defa 50 mg etanersept ve plasebo grubu. On ikinci haftada karşılaştırıldığında iki veya dört haftalık iksekizumab grubunda, PASI75 hedefine ulaşan olguların etanersept ve plasebo gruplarından daha yüksek bulunmuştur. UNCOVER-2 çalışmasında PASI75 hedefine ulaşanların oranı sırasıyla %90, %78, %42 ve %2 iken UNCOVER-3 çalışmasında bu oranlar %87, %84, %53, %7 şeklindeydi. İki haftalık ve dört haftalık iksekizumab tedavilerini karşılaştıran bir diğer faz III çalışmasında (UNCOVER-1) PASI 75 hedeflerine ulaşan hasta oranları %89 ve %83 bildirilmiştir (88,89).

Brodalumab

Anti-IL17 reseptör A monoklonal antikorudur. Orta-ağır plak psoriaziste 2017 yılında kullanım onayı almıştır. Önerilen doz rejimi 0, 1 ve 2.haftada, sonrasında iki haftada bir 210 mg şeklindedir. Tedavi edilen hastalarda intihar düşüncesi ve intihar oranları nedeniyle ilaç inceleme altındadır. Ancak bu ilişki henüz doğrulanamamıştır. Faz III çalışmaları olan AMAGINE-2 ve AMAGINE-3 çalışmalarında iki haftada bir 210 mg brodalumab, dört haftada bir brodalumab, ustekinumab ve plasebo karşılaştırılmıştır. AMGINE-2 çalışmasında 12.haftada 140 mg bradolumab grubunda PASI 75 hedefine ulaşanların oranı %86, 140 mg grubunda %67 bildirilmiştir. AMAGINE-3 çalışmasında bu oranlar %85 ve %69 şeklindeydi. Deri hastalığının tam klerensi şeklinde tanımlanan PASI100 hedefine ulaşan olguların oranı brodalumab grubunda ustekinumab grubundan daha yüksek bulunmuştur (%44& %22). Ancak ustekinumab grubuna kıyasla brodalumab grubunda kandida enfeksiyonları daha sık izlenmiştir. Plasebo grubuna kıyasla nötropeni sıklığı brodalumab ve ustekinumab gruplarında daha fazla izlenmiştir (90,91).

Bimekizumab

IL-17A ve IL17F'yi inhibe eden immünglobulin G1 monoklonal antikoru olan bimekizumab için önerilen doz rejimi ilk 16 haftada dört haftada bir 320 mg, sonrasında sekiz haftada bir 320 mg şeklindedir. Yanıt alınamayan hastalarda (16.haftada) ilacın kesilmesi dikkate alınabilir. Vücut ağırlığı fazla olan hastalarda 8 haftalık rejim yerine 4 haftalık tedavi rejimine devam edilebilir. Faz III çalışması olan BE READY çalışmasında bimekizumab (dört haftada bir 320 mg) ve plasebo karşılaştırılmıştır. Bimekizumab grubunda olguların %91'inde PASI 90 heddefine ulaşılırken, plasebo grubunda bu oran %1 bildirilmiştir (92). Bir diğer FAZIII çalışmada (BE VIVID) bimekizumab, ustekinumab ve plasebo karşılaştırılmıştır. Bimekizumab grubunda PASI 90 hedefine ulaşan hastalaırn oranı ustekinumab ve plasebo grubundan daha yüksek bulunmuştur (93).

IL-23 inhibitörleri

Bu grupta ustekinumab, guselkumab, tildrakizumab ve risankizumab yer almaktadır.

Risankizumab

IL-23 ve IL-39'un p19 alt ünitesine karşı geliştirilen monoklonal insan antikorudur. P19 alt ünitesine yüksek afinite gösteren risankizumab p19 ile IL-23 birleşmesini inhibe ederek, IL-23 bağımlı hücresel sinyallerini inhibe eder. In-vitro olarak, IL-23 inhibisyonunda guselkumab, ustekumab ve tildrakizumabtan daha potent bulunmuştur. İlaç ve Gıda İdaresi tarafından 2019 yılında onaylanmıştır. Önerilen doz rejimi 0, 4. hafta ve her 12 haftada bir 150 mg şeklindedir. Maksimum plazma konsantrasyonuna 3-14 gün sonra ulaşmaktadır. Stabil konsantrasyonlara ise 16. haftada ulaşmaktadır. Subkutan uygulamalarda biyoyararlanım oranı yaklaşık %90 bildirilmiştir. Yarılanma ömrü ise yaklaşık 28 gündür. Yaş, cinsiyet ve ırkın risankizumab farmakokinetiğini etkilemediği bildirilmiştir. Risankizumab ağırlıklı olarak hücre içi katabolizma yoluyla elimine edilmektedir, renal eliminasyona uğramamaktadır, hepatik enzimler tarafından metabolize edilmemektedir, bu nedenle böbrek veya karaciğer yetmezliğinin risankizumabın farmakokinetiği üzerindeki etkilerinin klinik olarak anlamlı olması beklenmemektedir. Renal veya hepatik yetmezliklerde doz ayarlaması önerilmemektedir. İlaç metabolizmasında görevli olan sitokrom enzimleriyle belirgin bir etkileşimi gösterilmemiştir. Orta-ağır şiddetli psoriazisteki etkinliği başlıca dört faz III çalışmasında gösterilmiştir: UltIMMa-1, UltIMMa-2, IMMvent, IMMerge (94). Riasnkizumab, psoriatik artrit tedavisinde de etkili bulunmuştur. UltIMMa-1 çalışmasında 150 mg risankizumab tedavisi, ustekinumab ve plasebo grubuyla karşılaştırılmıştır. Tedavinin 16. haftasında PASI 90 hedefine ulaşanların oranı risankizumab grubunda %75, ustekinumab grubunda %42, plasebo grubunda ise %5 bildirilmiştir. UltIMMa-2 çalışmasında ise benzer oranlar bildirilmiştir (sırasıyla %75, %48 ve %2). Risankizumab ve ustekinumab grubunda yan etkiler benzer oranda bildirilmesine rağmen, enfeksiyon oranı biyolojik tedavilerde plasebodan daha yüksek bildirilmiştir (95).

Risankizumab tedavisinin adalimumab tedavisiyle karşılaştırıldığı IMMvent çalışmasında 16. haftada risankizumab grubunda PASI 90 hedefine ulaşanların oranı %72 bildirilirken, adalimumab grubunda % 47 bildirilmiştir (96). IMMerge çalışmasında ise risankizumab ile sekukinumab tedavileri karşılaştırılmıştır. Sekukinumab tedavisinde etkinliğin daha erken ortaya çıktığı, 16. haftada etkinlik açısından farklılık olmadığı, 52. haftada ise risankizumabın sekukinumabtan daha etkili olduğu bildirilmiştir (97).

Şekil 3'te risankizumab tedavi sonrası bir olgumuzda izlenen iyileşme gösterilmiştir



Şekil 3. Risankizumab tedavisi öncesi (A) ve sonrası (B) bir olgumuzda psoriatik lezyonların dağılımı

(tedavi öncesi ve tedavi sonrası 7.ay görüntüleri)

Guselkumab

IL-23'ün p19 ünitesine bağlanan IgG1 lanbda monoklonal antikorudur. P19 ünitesi aynı zamanda IL-39'da da bulunmaktadır. Ancak etkinlik büyük oranda IL-23 inhibisyonundan kaynaklanmaktadır. Psoriazis hastalarının biyopsi örneklerinde, guselkumab tedavisi sonrasında T hücre ekspresyonu ve inflamatuvar CD11 dendritik hücre sayısının azaldığı gösterilmiştir. Orta-ağır şiddetli psoriazis hastalarında 10-300 mg dozlarında guselkumab lineer bir farmakokinetik göstermektedir. Maksimum plazma konsantrasyonuna (100 mg guselkumab enjeksiyonu sonrasında) 5-5,5 günde ulaşmaktadır. Standart tedavi rejiminde stabil konsantrasyonlara 20. haftada ulaşılmaktadır. Biyoyararlanım oranı yaklaşık %50 bildirilmiştir. Yarılanma ömrü ise 15-18 gün arasındadır. Yaşlılarda doz ayarlaması gerekmemektedir. Risankizumaba benzer şekilde başlıca hücre içi katabolizma ile elimine edilmektedir, karaciğer veya renal yetmezlikten etkilenmemektedir.

Sitokrom p450 enzim sistemiyle etkileşimi oldukça düşük düzeydedir (98). Önerilen doz rejimi 0, 4 ve sonrasında 8 haftada bir 100 mg şeklindedir. Psoriatik artrit tedavisinde de etkilidir. Guselkumab tedavisinde en sık izlenen yan etkiler arasında üst solunum yolu enfeksiyonları, tinea ve Herpes simpleks enfeksiyonları, artralji, diyare ve gastroenterit yer almaktadır. Guselkumabın etkinliği başlıca üç tane faz III çalışmada gösterilmiştir: VOYAGE-1, VOYAGE-2 ve NAVIGATE.

VOYAGE-1 çalışmasında orta-ağır plak psoriazisi olan 837 hasta guselkumab (0, 4 ve her 8 haftada bir 100mg), plasebo, sonrasında guselkumab (16, 20 ve her 8 haftada bir 100 mg) veya adalimumab (0. hafta 40mg, 1. haftada 40mg, sonrasında iki haftada bir 40 mg) gruplarına randomize edilmiştir. Guselkumab grubunda 16. haftada PASI 90 hedefine ulaşanların oranı adalimumaba veya plasebo grubundan daha yüksek (sırasıyla %73, %50 ve %3) bulunmuştur. 48 hafta sonunda guselkumab grubunda etkinlik daha yüksek bulunmuştur. Yan etkiler açısından farklılık izlenmemiştir (99). VOYAGE-2 çalışmasında ise guselkumab, plasebo sonrası guselkumab ve adalimumab grupları aynı doz rejimlerinde karşılaştırılmıştır. İlk çalışmaya benzer şekilde 16. haftada guselkumab adalimumab ve plasebodan üstün bulunmuştur. Tedavinin 28. haftasında guselkumab tedavisine devam etmiş veya guselkumab tedavisinden plaseboya geçilmiştir. Guselkumab ile tedaviye devam edilen grupta, tedavi kesilen gruba kıyasla daha fazla etkinlik izlenmiştir. Guselkumab tedavisine devam edilen grupta PASI 90 hedefine ulaşanların oranı %89, guselkumab tedavisi kesilenlerin ise %37'si bu hedefe ulaşmıştır (100). Bir diğer faz III çalışması olan NAVIGATE çalışmasında guselkumab tedavisinin ustekinumab tedavisi başarısız olan olgularda etkin olduğu gösterilmiştir (101). ECLIPSE çalışmasında guselkumab tedavisinin uzun dönem etkinliği sekukinumab tedavisinden üstün bulunmuştur. Orta-ağır şiddetli plak psoriazis olguları (n=1048) guselkumab (0, 4 ve her 8 haftada bir 100 mg) ve sekukinumab (0, 1, 2, 3, 4 ve her 4 haftada bir 300 mg) gruplarına randomize edilmiştir. Guselkumab grubunda 48. haftada olguların %84'ü PASI 90 hedefine ulaşırken, sekukinumab grubunda bu oranın %70'te kaldığı görülmüştür. Ancak sekukinumab grubunda etkinliğin daha hızlı başladığı izlenmiştir. Her iki tedavide hastalar tarafından iyi tolere edilmiştir ve yan etki sayısı benzer bulunmuştur. Sekukinumab grubunda 3 olguda Crohn hastalığı izlenirken, guselkumab grubunda 1 olguda izlenmiştir. Guselkumab grubunda

melanom dışı deri kanseri 6 olguda izlenirken, sekukinumab grubunda 2 olguda izlenmiştir (102).

Şekil 4'te guselkumab tedavi sonrası bir olgumuzda izlenen iyileşme gösterilmiştir.



Şekil 4. Guselkumab tedavisi öncesi (A) ve sonrası (B) bir olgumuzda psoriatik lezyonların dağılımı

(tedavi öncesi ve tedavi sonrası 2.hafta görüntüleri)

Guselkumab tedavinin iksekizumab tedavisi ile karşılaştırıldığı 24 haftalık IXORA-R çalışmasında, 12.hafta da PASI 100 hedefine ulaşan hastaların oranı iksekizumab grubunda %41, guselkumab grubunda ise %25 bildirilmiştir. Tedavinin 24. haftasında ise PASI 100 hedefine ulaşanların oranı benzer (%50& %52) bulunmuştur. Bu çalışmanın sonucunda iksekizumab grubunda daha hızlı iyileşme olduğu sonucuna varılmıştır (103).

Ustekinumab

IL-12 ve IL-23'ü hedefleyen insan monoklonal antikoru olan ustekinumab orta-ağır psoriazisi olan yetişkinlerde 12 yaş üzeri çocuklarda endikedir. Kilo tabanlı bir doz rejimine sahiptir. Standart doz rejimi 100 kg altındakiler için 0 ve 4.haftada

45 mg, sonrasında 12 haftada bir 45mg şeklindedir. 100 kg üzeri hastalar için 45 mg yerine 90 mg önerilmektedir. Faz III çalışmasında 45 veya 90 mg ustekinumab ile tedavi edilenlerde 12.haftada PASI 75 hedefine ulaşanların oranı plasebodan yüksek bulunmuştur (%67, %66 & %3). Ciddi yan etki oranı plaseboyla benzer bildirilmiştir (104). Bu çalışmada ayrıca ustekinumab etkinliğinin zaman içerisinde devam ettiği bildirilmiştir. Başka bir çalışmada tedavinin iyi tolere edildiği ve 3 yıla kadar etkinlik gösterdiği ifade edilmiştir (105).

Tildrakizumab

IL-23'ün p19 ünitesine bağlanan IgG1 kappa monoklonal antikorudur. İlaç ve Gıda İdaresi tarafından 2018 yılında onaylanmıştır. Önerilen doz 0, 4 ve her 12 haftada bir 100 mg şeklindedir. reSURFACE-1 ve reSURFACE-2 çalışmalarında plasebo ve etanersepte üstün bulunmuştur. reSuRFACE-1 çalışmasında 200 mg ve 100 mg tildrakizumab ve plasebo karşılaştırılmıştır. Tedavinin 12.haftasında PASI 75 hedefi 200 mg grubunda %62, 100 mg grubunda %64, plasebo grubunda %6 bulunuştur. reSURFACE-2 çalışmasında ise etanersept grubu eklenmiştir. 200mg tildrakizumab grubunda PASI 75 hedefine ulaşanların oranı %66, 100 mg grubunda %61 etanersept grubunda ise %48 bulunmuştur. Yan etkiler açısından her iki çalışmada da gruplar arasında farklılık gösterilememiştir (106).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ETİK KURUL KARARI

Çalışmamız T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Tıp Fakültesi İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 07.04.2023 tarih ve 7/35nolu kararı ile onaylanmıştır. Çalışma Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirisi ve İyi Klinik Uygulamaları'na uyumlu şekilde gerçekleştirilmiştir

3.2. HASTALARIN TOPLANMASI

Bu çalışmaya 2010-2022 tarihleri arasında Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Deri ve Zührevi Hastalıklar kliniğinde takip edilen psoriazis olgularının dahil edilmesi planlandı. Belirtilen tarihler arasında klinik ve histopatolojik olarak psoriazis tanısı almış, ancak konvansiyonel tedavilere (topikal + sistemik) yanıt alınamamış veya kısmi yanıt alınmış, PASI 10 ve üzerinde olan, IL-17 (sekukinumab, iksekizumab) veya IL-23 inhibitörü (guselkumab ve risankizumab) kullanan hastalar dahil edildi. Belirtilen tarihler arasında IL-17 veya 23 inhibitörü kullanan 193 olguya ulaşıldı. 6.ay ve 12.ay takip verilerine ulaşılamayan veya laboratuvar parametreleri eksik olan 68 hasta çalışmaya dahil edilmedi. Çalışmamız 125 psoriazis hastası ile gerçekleştirildi.

3.3. ÇALIŞMAYA DAHİL EDİLME KRİTERLERİ

- Klinik ve histopatolojik olarak psoriazis tanısı olmak
- IL-17 veya IL-23 inhibitörü kullanmak
- 18 yaşından büyük olmak

3.4. ÇALIŞMADAN DIŞLANMA KRİTERLERİ

- 18 yaşından küçük olmak

3.5. ÇALIŞMA PROTOKOLÜ

Belirtilen tarihler içerisinde psoriazis nedeniyle IL-17 ve IL-23 inhibitörü kullanan olgular hastane veritabanı üzerinden retrospektif olarak tarandı. Yaş ve cinsiyet hasta dosyalarından elde edildi. IL-17 ve IL-23 tedavisi öncesinde, tedavinin 6. ve 12. ayındaki C-reaktif protein (CRP), kan üze azotu (BUN), kreatinin, aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), gama glutamil transferaz (GGT), hemoglobin, lökosit ve platelet seviyeleri kaydedildi. Referans değerleri CRP için 0-5 mg/dl, BUN için 16-48 mg/dl, kreatinin için 0,70-1,20 mg/dl, AST için <37 U/l, ALT için <42 U/l, GGT için <64 U/l, lökosit için 4-10 x 10^3/µl, platelet için 100-400 x 10^6/µl, hemoglobin erkekler için 12-16 g/dl, kadınlar için 11-15 g/dl şeklindeydi. Hepatit göstergeleri arasından aynı tarihlere ait Anti-HBs, HBsAg ve Anti-HCV sonuçları değerlendirildi. Tedavi grupları arasında laboratuvar değerleri ve hepatit göstergeleri karşılaştırılması amaçlandı.

IL-17 ve IL-23 inhibitörleri için tedavi protokolleri aşağıda belirtilmiştir:

- Sekukimumab: 0, 1, 2, 3 ve 4. haftalarda 300 mg/hafta başlangıç protokolünden sonra dört haftada bir 300 mg dozda subkutan yolla uygulanır.
- İksekizumab: 160 mg başlangıç dozunu takiben 2, 4, 6, 8, 10 ve 12 haftalarda 80 mg, daha sonra dört haftada bir 80 mg şeklinde subkutan yolla uygulanır.
- Guselkumab: 100 mg dozda, 0 ve 4. haftalarda uygulandıktan sonra 8 haftada bir subkutan yolla uygulanır.
- Risankizumab: 150mg dozda 0. hafta, 4. hafta ve ardından 12 haftada bir subkutan yolla uygulanır.

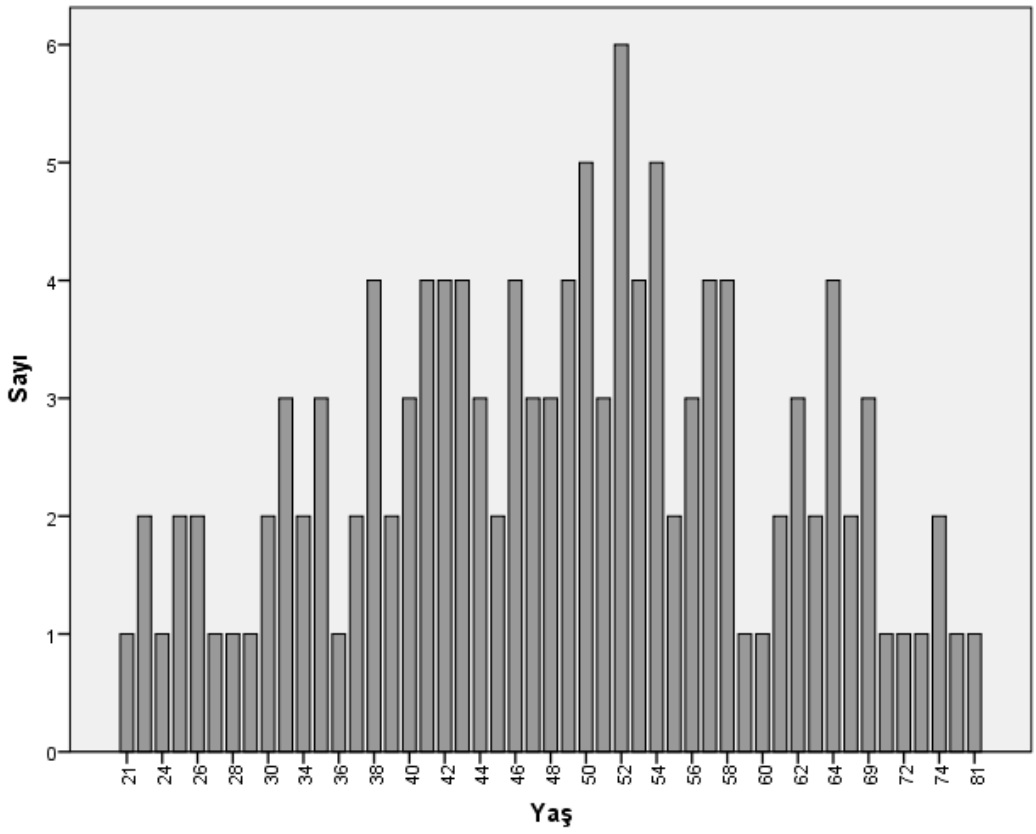
3.7. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel analizler SPSS versiyon 22.0 paket programı kullanılarak yapılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler sayı, yüzde, ortalama ve standart sapma, median (ortanca) şeklinde ifade edildi. Değişkenlerin normal dağılımına uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler *("Kolmogorov–Smirnov", "Shapiro-Wilk"* testleri) kullanılarak incelendi. Normal dağılım gösterme durumuna göre belirlenen sayısal değişkenler iki grup arasında *"Bağımsız Gruplarda T testi",* ikiden fazla grup arasında *"One-Way ANOVA"* testi ile, normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenler ise iki grup arasında *"Mann Whitney U testi"*, ikiden fazla grup arasında ise *"Kruskal Wallis testi"* ile analiz edildi. Nominal verilerin karşılaştırılmasında *"Ki-kare analizi"* ve *"Fisher's Exact test"* kullanıldı. Grup içi karşılaştırmalarda normal dağılım durumunda *"Eşlerde t testi"*, anormal dağılım durumunda *"Wilcoxon signed rank test"* kullanıldı. Korelasyon analizlerinde *"Pearson ve Spearman korelasyon testleri"* kullanıldı. İstatistiksel analizlerde p değeri 0.05'in altındaki karşılaştırmalar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. TANIMLAYICI ÖZELLİKLER

Çalışmaya dahil edilen 125 hastanın yaş ortalaması 48,5 ± 13,0 idi (21-81 yaş). Şekil 5'te hastaların yaş dağılımları gösterilmiştir.



Şekil 5. Olguların yaş dağılımları

Olguların %56,8'i erkek, %43,2'si kadındı. Erkek/kadın oranı 1,3/1 idi. Tedavi ajanları içerisinden, olguların %36'sı sekukinumab, %23,2'si risankizumab, %20,8'i guselkumab, %20'si iksekizumab kullanmaktaydı. Tablo 1'de hastaların yaş, cinsiyet ve tedavi dağılımları gösterilmiştir.

Tablo 1. Hastaların yaş, cinsiyet ve kullandığı tedavilerin dağılımı

Özellik (n=125)	Sayı (Yüzde)
Yaş*	48,5 ± 13,0
Cinsiyet	
Erkek	71 (56,8)
Kadın	54 (43,2)
Tedavi	
Risankizumab	29 (23,2)
Guselkumab	26 (20,8)
İksekizumab	25 (20,0)
Sekukinumab	45 (36,0)

**Ortalama ± SD*

Tedavi gruplarına göre değerlendirildiğinde risankizumab grubunun yaş ortalaması 45,8 ± 12, guselkumab grubunun 49,0 ± 15,1, iksekizumab grubunun 48,3 ± 12, sekukinumab grubunun ise 50,1 ± 12,5 idi. Erkek/kadın oranı risankizumab grubunda 0,9/1, guselkumab grubunda 1,8/1, iksekizumab grubunda 1,5/1, sekukinumab grubunda ise 1,2/1 idi (Tablo 2).

Tablo 2. Tedavi gruplarında yaş ve cinsiyet dağılımı

Özellik	Risankizumab (n=29)	Guselkumab (n=26)	İksekizumab (n=25)	Sekukinumab (n=45)
Yaş	45,8 ± 12,6	49,0 ± 15,1	48,3 ± 12,1	50,1 ± 12,5
Cinsiyet				
Erkek	14 (48,3)	17 (65,4)	15 (60,0)	25 (55,6)
Kadın	15 (51,7)	9 (34,6)	10 (40,0)	20 (44,4)

**Ortalama ± SD*

Hastaların 0, 6 ve 12. ayda değerlendirilen CRP, BUN, kreatinin, AST, ALT, GGT, hemoglobin seviyesi, lökosit ve platelet sayıları Tablo 3'te gösterilmiştir.

Tablo 3. Hastaların laboratuvar sonuçları

Özellik (n=125)	Median (min-max)
CRP (mg/dl)	
0.ay	2,2 (0,2-62,7)
6.ay	2,3 (0,2-37,0)
12.ay	2,6 (0,1-26,0)
BUN (mg/dl)*	
0.ay	27,4 ± 8,9
6.ay	28,6 ± 9,7
12.ay	28,0 ± 9,2
Kreatinin (mg/dl)*	
0.ay	0,82 ± 0,18
6.ay	0,83 ± 0,18
12.ay	0,81 ± 0,17
AST (U/l)	
0.ay	19 (9-79)
6.ay	19 (11-79)
12.ay	19 (8-49)
ALT (U/l)	
0.ay	19 (6-98)
6.ay	20 (7-87)
12.ay	19 (7-57)
GGT (U/l)	
0.ay	20 (7-72)
6.ay	21 (7-80)
12.ay	20 (7-64)
Hemoglobin (g/dl)*	
0.ay	14,3 ± 1,6
6.ay	14,3 ± 1,5
12.ay	14,3 ± 1,5
Lökosit (10^3/µl)	
0.ay	7,6 (3,8-17,0)
6.ay	7,7 (4,0-15,0)
12.ay	7,7 (4,0-19,0)
Platelet ($10^{6/}$µl)*	
0.ay	264 ± 71
6.ay	260 ± 63
12.ay	260 ± 63

**Ortalama ± SD*

Hastaların tedavi gruplarına göre değerlendirilen CRP, BUN, kreatinin, AST, ALT, GGT, hemoglobin seviyesi, lökosit ve platelet sayıları Tablo 4'te gösterilmiştir.

Tablo 4. Tedavi gruplarına göre laboratuvar sonuçlarının dağılımı

Özellik	Risankizumab (n=29)	Guselkumab (n=26)	İksekizumab (n=25)	Sekukinumab (n=45)
CRP (mg/dl)				
0.ay	1,5 (0,2-62,7)	2,2 (0,3-8,5)	2,1 (0,2-27,0)	4,1 (0,2-28,4)
6.ay	1,4 (0,2-18,0)	2,7 (0,6-9,6)	2,8 (0,2-37,0)	3,0 (0,2-21,1)
12.ay	1,8 (0,3-15,0)	2,9 (0,5-15,1)	2,8 (0,2-26,0)	3,2 (0,1-20,0)
BUN (mg/dl)*				
0.ay	23,4 ± 4,7	29,9 ± 13,0	28,0 ± 8,3	28,2 ± 7,9
6.ay	26,3 ± 5,2	30,7 ± 15,2	30,4 ± 8,7	28,0 ± 8,3
12.ay	25,6 ± 6,1	30,4 ± 14,2	30,0 ± 8,0	27,1 ± 7,6
Kreatinin (mg/dl)*				
0.ay	0,80 ± 0,20	0,82 ± 0,20	0,84 ± 0,12	0,82 ± 0,18
6.ay	0,82 ± 0,19	0,87 ± 0,21	0,84 ± 0,14	0,83 ± 0,18
12.ay	0,81 ± 0,17	0,86 ± 0,21	0,81 ± 0,13	0,80 ± 0,16
AST (U/l)				
0.ay	19 (9-55)	18,5 (12-32)	21 (12-38)	19 (12-79)
6.ay	17 (11-33)	20 (13-44)	22 (13-51)	19 (11-79)
12.ay	20 (8-32)	19,5 (13-50)	22 (12-33)	18 (13-49)
ALT (U/l)				
0.ay	17 (7-98)	21,5 (12-53)	19 (6-89)	21 (9-87)
6.ay	17 (9-51)	23,5 (9-52)	21 (8-48)	20 (7-87)
12.ay	19 (9-54)	21,5 (8-57)	23 (7-51)	18 (8-55)
GGT (U/l)				
0.ay	18 (9-63)	24,5 (7-72)	20 (8-62)	20 (9-57)
6.ay	19 (7-76)	26 (7-80)	21 (10-66)	20 (7-78)
12.ay	17 (7-54)	23,5 (9-54)	24 (8-49)	20 (7-64)
Hemoglobin (g/dl)*				
0.ay	14,2 ± 1,6	14,4 ± 1,9	14,1 ± 1,5	14,4 ± 1,4
6.ay	14,2 ± 1,6	14,3 ± 1,7	14,3 ± 1,5	14,3 ± 1,4
12.ay	14,2 ± 1,6	14,3 ± 1,8	14,3 ± 1,2	14,3 ± 1,5
Lökosit (10^3/µl)				
0.ay	7,7 (4,3-13,0)	7,5 (3,8-17,0)	8,3 (5,0-14,4)	7,4 (4,2-16,7)
6.ay	7,8 (4,0-12,6)	7,8 (4,0-15,0)	7,7 (4,9-13,5)	7,6 (4,1-14,8)
12.ay	8,0 (4,0-15,5)	7,8 (4,5-19,0)	7,7 (4,3-12,9)	7,4 (4,1-13,4)
Platelet ($10^{6/}$µl)*				
0.ay	258 ± 80	261 ± 55	272 ± 101	265 ± 55
6.ay	257 ± 85	264 ± 50	256 ± 66	262 ±52
12.ay	249 ± 80	272 ± 55	253 ± 61	263 ± 58

**Ortalama ± SD*

Hastaların 0, 6 ve 12. ayda Anti-HBs, HBsAg ve anti-HCV sonuçları değerlendirildi. Takipler sırasında HBsAg ve anti-HCV sonucu pozitif olan hasta

izlenmedi. Anti-HBs pozitifliği ise 0.ayda %52, 6.ayda %53,6, 12.ayda ise %54,4 idi. Takipler sırasında 12.ayda 4 hastanın (%3,2) Anti-HBs sonucu pozitife dönerken, 1 hastanın (%0,8) pozitiften negatife dönmüştü. Olguların %96'sında ise Anti-HBs sonucunda değişiklik olmadı (Tablo 5).

Tablo 5. Katılımcıların tanımlayıcı özellikleri

Özellik (n=125)		Sayı (yüzde)
Anti-HBs		
0.ay	Negatif	60 (48,0)
	Pozitif	65 (52,0)
6.ay	Negatif	58 (46,4)
	Pozitif	67 (53,6)
12.ay	Negatif	57 (45,6)
	Pozitif	68 (54,4)
Anti-HCV		
0.ay	Negatif	125 (100)
	Pozitif	0
6.ay	Negatif	125 (100)
	Pozitif	0
12.ay	Negatif	125 (100)
	Pozitif	0
HBSAg		
0.ay	Negatif	125 (100)
	Pozitif	0
6.ay	Negatif	125 (100)
	Pozitif	0
12.ay	Negatif	125 (100)
	Pozitif	0

4.2. GRUP İÇİ ANALİZLER

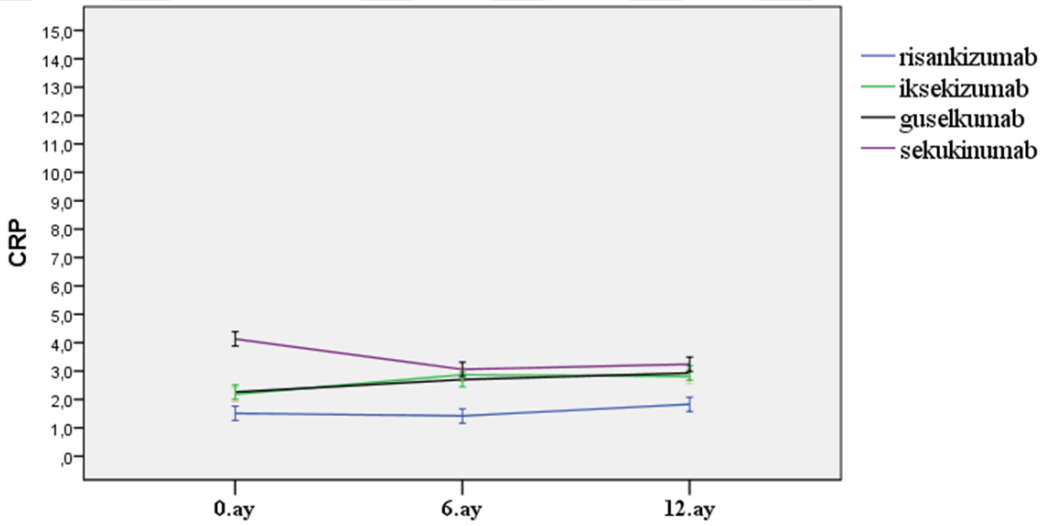
Olguların CRP değerleri grup içinde analiz edildi. Tüm hastalar birlikte dahil edildiğinde CRP değerlerinin hasta takiplerinde anlamlı farklılık göstermediği izlendi. Sekukinumab grubunda 6.ayda 0.aya göre anlamlı bir düşüş izlenmişti (p=0,010), 6-12.ay CRP değerleri açısından anlamlı farklılık izlenmezken (p=0,592), 12.ay değeri hala 0.ay değerinden daha düşüktü (p=0,042). Bununla birlikte risankizumab, guselkumab ve iksekizumab gruplarında CRP değerlerinde anlamlı bir farklılık izlenmedi (Tablo 6).

Tablo 6. CRP değerinin grup içi analizleri

CRP (mg/dl)	Total (n=125)	Risankizumab (n=29)	Guselkumab (n=26)	İksekizumab (n=25)	Sekukinumab (n=45)
0.ay	2,2 (0,2-62,7)	1,5 (0,2-62,7)	2,2 (0,3-8,5)	2,1 (0,2-27,0)	4,1 (0,2-28,4)
p değeri	0,884	0,909	0,058	0,088	***0,010***
6.ay	2,3 (0,2-37,0)	1,4 (0,2-18,0)	2,7 (0,6-9,6)	2,8 (0,2-37,0)	3,0 (0,2-21,1)
p değeri	0,133	0,265	0,684	0,253	0,592
12.ay	2,6 (0,1-26,0)	1,8 (0,3-15,0)	2,9 (0,5-15,1)	2,8 (0,2-26,0)	3,2 (0,1-20,0)
p değeri	0,404	0,364	0,248	0,554	***0,042***

**Tüm analizlerde Wilcoxon signed rank test kullanıldı*

Tedavi grupları içinde CRP seviyelerinin değişimi Şekil 6'da verilmiştir.



Şekil 6. Tedavi grupları içinde CRP seviyelerinin değişimi

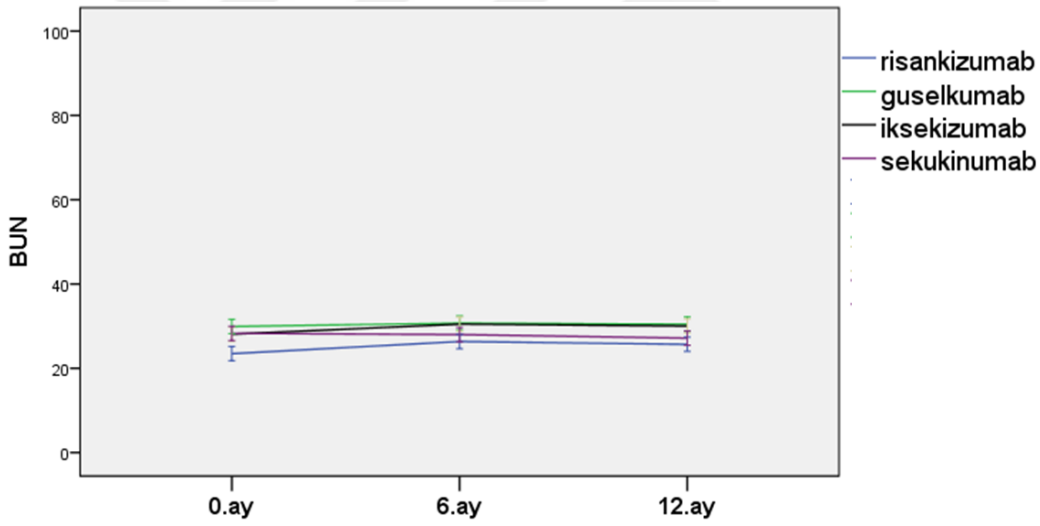
Olguların BUN seviyeleri grup içinde analiz edildi. Tüm hastalar birlikte değerlendirildiğinde, 6.ay BUN değerinin 0.ay (p=0,034) değerinden daha yüksek olduğu, ancak 6-12.ay ve 0-12.ay BUN seviyeleri arasında farklılık olmadığı izlendi. Benzer şekilde risankizumab grubunda 6.ay BUN değeri 0.ay (p=0,008) değerinden daha yüksekti, ancak 6-12.ay ve 0-12.ay BUN seviyeleri arasında farklılık yoktu. Diğer tedavi gruplarında BUN seviyelerinde anlamlı bir farklılık izlenmedi (Tablo 7).

Tablo 7. BUN seviyesinin grup içi analizleri

BUN (mg/dl)	Total (n=125)	Risankizumab (n=29)	Guselkumab (n=26)	İksekizumab (n=25)	Sekukinumab (n=45)
0.ay	27,4 ± 8,9	23,4 ± 4,7	29,9 ± 13,0	28,0 ± 8,3	28,2 ± 7,9
p değeri	***0,034***	***0,008***	0,528	0,085	0,762
6.ay	28,6 ± 9,7	26,3 ± 5,2	30,7 ± 15,2	30,4 ± 8,7	28,0 ± 8,3
p değeri	0,276	0,486	0,838	0,729	0,396
12.ay	28,0 ± 9,2	25,6 ± 6,1	30,4 ± 14,2	30,0 ± 8,0	27,1 ± 7,6
p değeri	0,344	0,104	0,720	0,228	0,235

**Tüm analizlerde Wilcoxon signed rank test kullanıldı*

Tedavi grupları içinde BUN seviyelerinin değişimi Şekil 7'de verilmiştir.



Şekil 7.Tedavi grupları içinde BUN seviyelerinin değişimi

Olguların kreatinin seviyeleri grup içinde analiz edildi. Tüm hastalar birlikte değerlendirildiğinde, 12.ay kreatinin değerinin 6.ay değerinden daha düşük (p=0,012) olduğu izlendi. Ancak 0-6.ay ve 0-12.ay arasında anlamlı farklılık izlenmedi. Guselkumab grubunda 6.ay kreatinin değeri 0.ay değerinden daha yüksekti (p=0,013). Sekukinumab grubunda 12.ay değeri 6.ay değerinden anlamlı

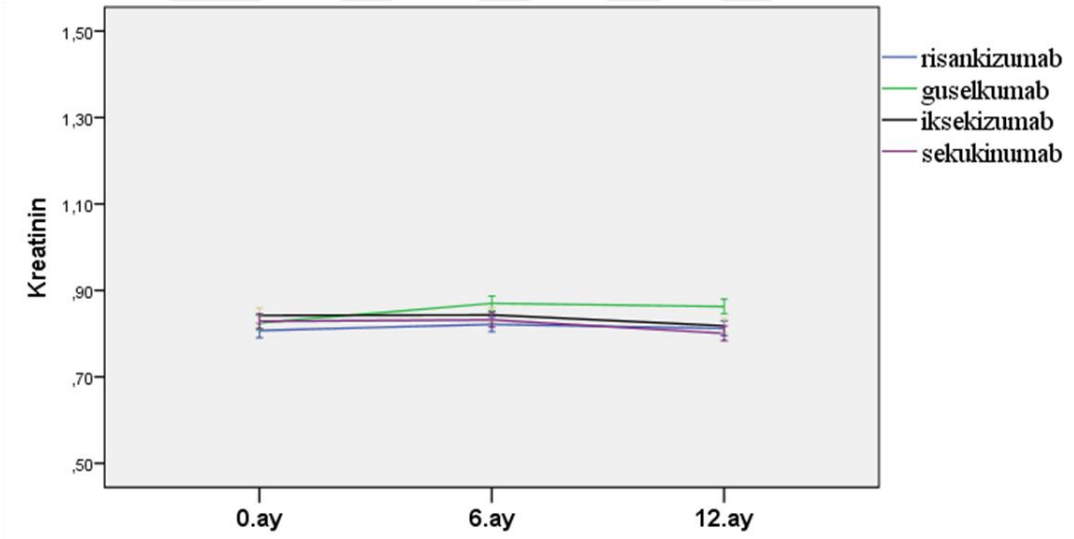
derecede daha düşüktü. Ancak diğer zaman noktalarında ve diğer tedavi gruplarında kreatinin değerlerinde anlamlı farklılık izlenmedi (Tablo 8).

Tablo 8. Kreatinin seviyesinin grup içi analizleri

Kreatinin (mg/dl)	Total (n=125)	Risankizumab (n=29)	Guselkumab (n=26)	İksekizumab (n=25)	Sekukinumab (n=45)
0.ay	0,82 ± 0,18	0,80 ± 0,20	0,82 ± 0,20	0,84 ± 0,12	0,82 ± 0,18
p değeri	0,086	0,467	***0,013***	0,949	0,800
6.ay	0,83 ± 0,18	0,82 ± 0,19	0,87 ± 0,21	0,84 ± 0,14	0,83 ± 0,18
p değeri	***0,012***	0,507	0,676	0,252	***0,015***
12.ay	0,81 ± 0,17	0,81 ± 0,17	0,86 ± 0,21	0,81 ± 0,13	0,80 ± 0,16
p değeri	0,491	0,758	0,075	0,184	0,058

**Tüm analizlerde eşlerde t testi kullanıldı*

Tedavi grupları içinde kreatinin seviyelerinin değişimi Şekil 8'de verilmiştir.



Şekil 8.Tedavi grupları içinde kreatinin seviyelerinin değişimi

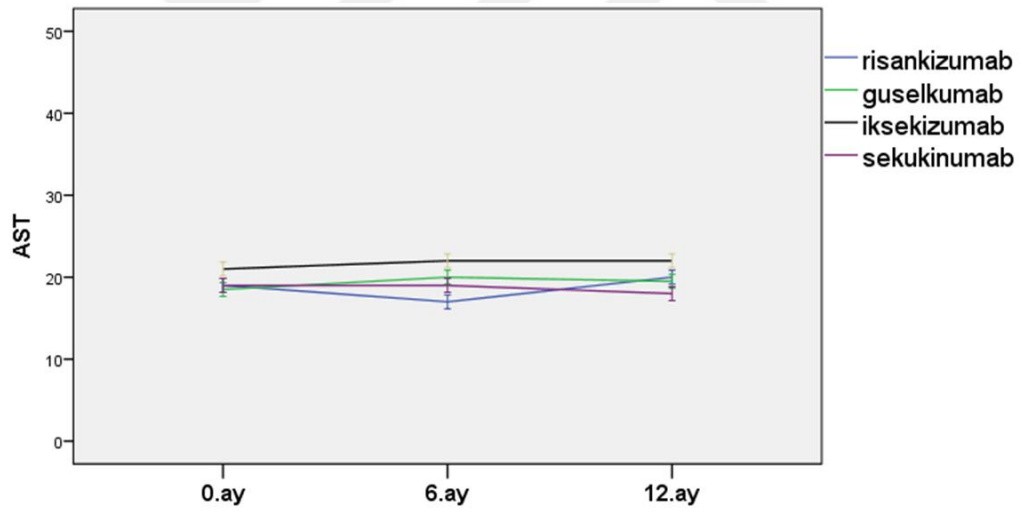
AST seviyesi grup içinde analiz edildi. Ancak hiçbir tedavi grubunda AST seviyelerinde zaman içerisinde anlamlı farklılık izlenmedi (Tablo 9).

Tablo 9. AST seviyesinin grup içi analizleri

AST (U/l)	Total (n=125)	Risankizumab (n=29)	Guselkumab (n=26)	İksekizumab (n=25)	Sekukinumab (n=45)
0.ay	19 (9-79)	19 (9-55)	18,5 (12-32)	21 (12-38)	19 (12-79)
p değeri	0,225	0,807	0,795	0,337	0,453
6.ay	19 (11-79)	17 (11-33)	20 (13-44)	22 (13-51)	19 (11-79)
p değeri	0,641	0,316	0,635	0,593	0,543
12.ay	19 (8-49)	20 (8-32)	19,5 (13-50)	22 (12-33)	18 (13-49)
p değeri	0,492	0,240	0,721	0,986	0,803

**Tüm analizlerde Wilcoxon signed rank test kullanıldı*

Tedavi grupları içinde AST seviyelerinin değişimi Şekil 9'da verilmiştir.



Şekil 9.Tedavi grupları içinde AST seviyelerinin değişimi

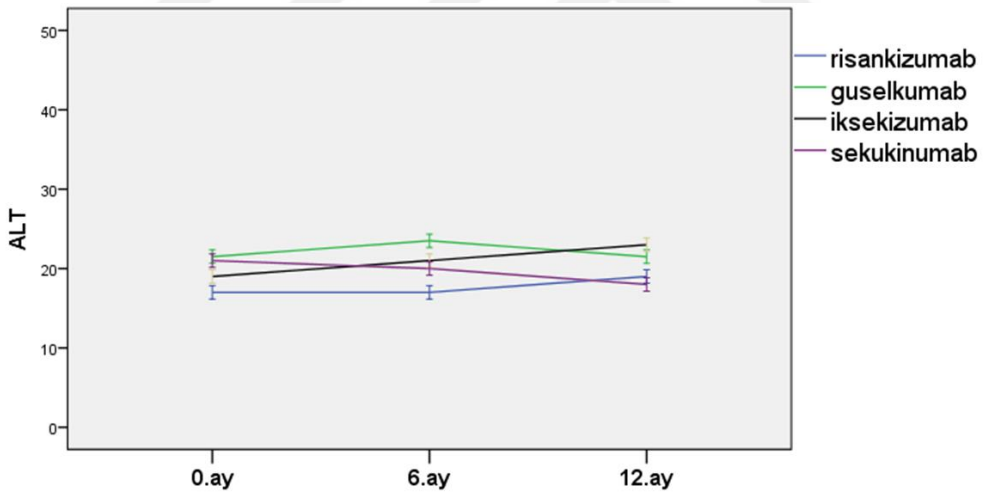
ALT seviyeleri grup içinde analiz edildi. Tüm hastalar birlikte değerlendirildiğinde zaman içerisinde ALT seviyelerinden belirgin farklılık olmadığı izlendi. Sekukinumab grubunda ise 12.ay ALT seviyesi 0.aydan (p=0,015) ve 6.aydan (p=0,005) anlamlı derecede daha düşüktü. Diğer gruplarda ve diğer zaman noktalarında anlamlı farklılık izlenmedi (Tablo 10).

Tablo 10. ALT seviyesinin grup içi analizleri

ALT (U/l)	Total (n=125)	Risankizumab (n=29)	Guselkumab (n=26)	İksekizumab (n=25)	Sekukinumab (n=45)
0.ay	19 (6-98)	17 (7-98)	21,5 (12-53)	19 (6-89)	21 (9-87)
p değeri	0,447	0,656	0,710	0,557	0,421
6.ay	20 (7-87)	17 (9-51)	23,5 (9-52)	21 (8-48)	20 (7-87)
p değeri	0,094	0,657	0,738	0,732	***0,005***
12.ay	19 (7-57)	19 (9-54)	21,5 (8-57)	23 (7-51)	18 (8-55)
p değeri	0,357	0,274	0,611	0,637	***0,015***

**Tüm analizlerde Wilcoxon signed rank test kullanıldı*

Tedavi grupları içinde ALT seviyelerinin değişimi Şekil 10'da verilmiştir.



Şekil 10.Tedavi grupları içinde ALT seviyelerinin değişimi

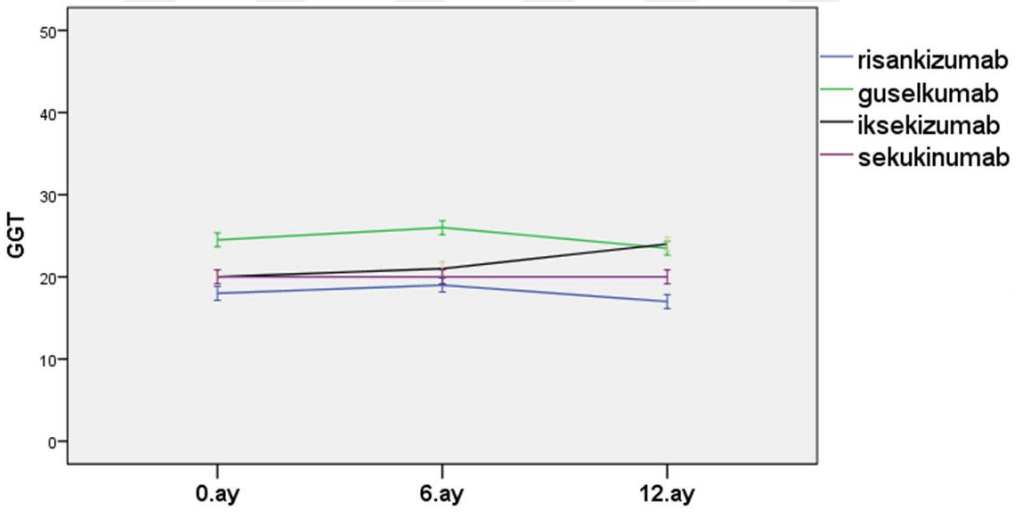
GGT seviyeleri grup içinde analiz edildi. Tüm hastalar birlikte değerlendirildiğinde GGT değerinde zaman içerisinde anlamlı farklılık izlenmedi. Ancak guselkumab grubunda 12.ay GGT değeri 6.ay değerinden (p=0,045) anlamlı derecede daha düşüktü. Diğer gruplarda ve zaman noktalarında anlamlı farklılık izlenmedi (Tablo 11).

Tablo 11. GGT seviyesinin grup içi analizleri

GGT (U/l)	Total (n=125)	Risankizumab (n=29)	Guselkumab (n=26)	İksekizumab (n=25)	Sekukinumab (n=45)
0.ay	20 (7-72)	18 (9-63)	24,5 (7-72)	20 (8-62)	20 (9-57)
p değeri	0,896	0,677	0,160	0,678	0,335
6.ay	21 (7-80)	19 (7-76)	26 (7-80)	21 (10-66)	20 (7-78)
p değeri	0,210	0,133	***0,045***	0,793	0,679
12.ay	20 (7-64)	17 (7-54)	23,5 (9-54)	24 (8-49)	20 (7-64)
p değeri	0,373	0,159	0,519	0,330	0,380

**Tüm analizlerde Wilcoxon signed rank test kullanıldı*

Tedavi grupları içinde GGT seviyelerinin değişimi Şekil 11'de verilmiştir.



Şekil 11.Tedavi grupları içinde GGT seviyelerinin değişimi

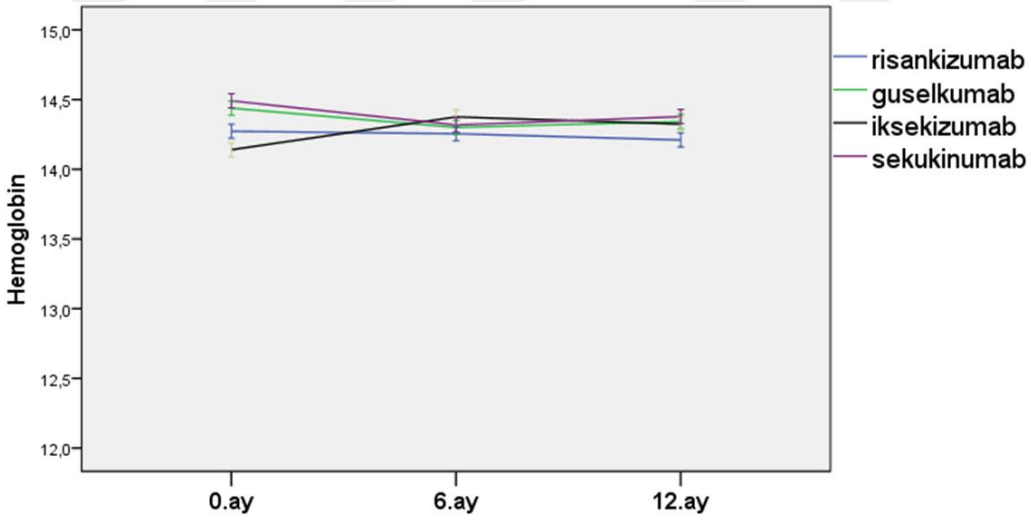
Hemoglobin seviyesi grup içinde analiz edildi. Ancak tedavi gruplarının hiçbirinde hemoglobin seviyesinde anlamlı farklılık izlenmedi (Tablo 12).

Tablo 12. Hemoglobin seviyesinin grup içi analizleri

Hemoglobin (g/dl)	Total (n=125)	Risankizumab (n=29)	Guselkumab (n=26)	İksekizumab (n=25)	Sekukinumab (n=45)
0.ay	14,3 ± 1,6	14,2 ± 1,6	14,4 ± 1,9	14,1 ± 1,5	14,4 ± 1,4
p değeri	0,393	0,907	0,066	0,053	0,067
6.ay	14,3 ± 1,5	14,2 ± 1,6	14,3 ± 1,7	14,3 ± 1,5	14,3 ± 1,4
p değeri	0,865	0,769	0,679	0,709	0,449
12.ay	14,3 ± 1,5	14,2 ± 1,6	14,3 ± 1,8	14,3 ± 1,2	14,3 ± 1,5
p değeri	0,573	0,717	0,419	0,268	0,286

*Tüm analizlerde eşlerde t testi kullanıldı

Tedavi grupları içinde hemoglobin seviyelerinin değişimi Şekil 12'de verilmiştir.



Şekil 12.Tedavi grupları içinde hemoglobin seviyelerinin değişimi

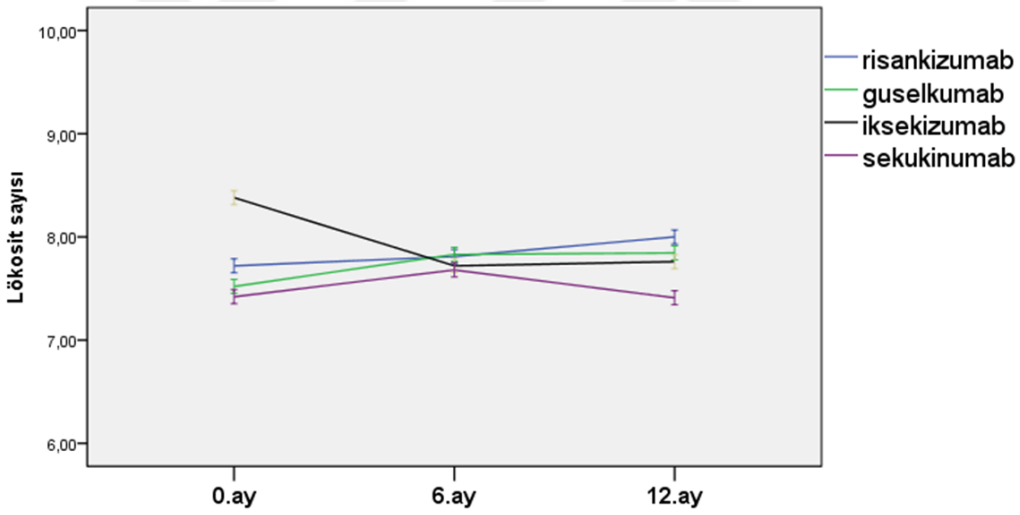
Lökosit sayısı grup içinde analiz edildi. Tüm hastalar birlikte değerlendirildiğinde lökosit sayısında anlamlı farklılık izlenmedi. İksekizumab grubunda 12.ay lökosit sayısı 0.aydan (p=0,010) anlamlı derecede daha düşük olduğu izlendi. Diğer tedavi grupları içerisinde anlamlı farklılık izlenmedi (Tablo 13).

Tablo 13. Lökosit sayısının grup içi analizleri

Lökosit (10^3/µl)	Total (n=125)	Risankizumab (n=29)	Guselkumab (n=26)	İksekizumab (n=25)	Sekukinumab (n=45)
0.ay	7,6 (3,8-17,0)	7,7 (4,3-13,0)	7,5 (3,8-17,0)	8,3 (5,0-14,4)	7,4 (4,2-16,7)
p değeri	0,310	0,439	0,424	0,098	0,991
6.ay	7,7 (4,0-15,0)	7,8 (4,0-12,6)	7,8 (4,0-15,0)	7,7 (4,9-13,5)	7,6 (4,1-14,8)
p değeri	0,483	0,681	0,713	0,554	0,373
12.ay	7,7 (4,0-19,0)	8,0 (4,0-15,5)	7,8 (4,5-19,0)	7,7 (4,3-12,9)	7,4 (4,1-13,4)
p değeri	0,212	0,545	0,069	***0,010***	0,276

**Tüm analizlerde Wilcoxon signed rank test kullanıldı*

Tedavi grupları içinde lökosit sayılarının değişimi Şekil 13'de verilmiştir.



Şekil 13.Tedavi grupları içinde lökosit sayılarının değişimi

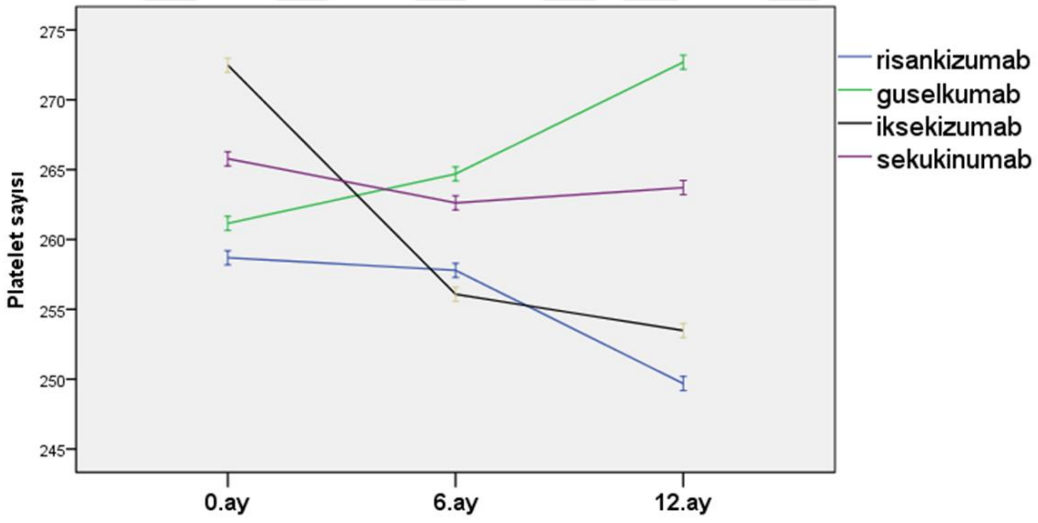
Platelet sayısı grup içinde analiz edildi. Tüm hastalar birlikte değerlendirildiğinde platelet sayısında anlamlı farklılık izlenmedi. Tedavi gruplar arasından guselkumab grubunda, 12.ay platelet sayısı 6.aydan (p=0,046) ve 0.aydan (p=0,041) anlamlı derecede yüksekti. Diğer tedavi gruplar içerisinde anlamlı farklılık izlenmedi (Tablo 14).

Tablo 14. Platelet sayısının grup içi analizleri

Platelet (10^6/µl)	Total (n=125)	Risankizumab (n=29)	Guselkumab (n=26)	İksekizumab (n=25)	Sekukinumab (n=45)
0.ay	264 ± 71	258 ± 80	261 ± 55	272 ± 101	265 ± 55
p değeri	0,350	0,919	0,574	0,300	0,414
6.ay	260 ± 63	257 ± 85	264 ± 50	256 ± 66	262 ±52
p değeri	0,898	0,264	***0,046***	0,671	0,798
12.ay	260 ± 63	249 ± 80	272 ± 55	253 ± 61	263 ± 58
p değeri	0,298	0,229	***0,041***	0,217	0,664

**Tüm analizlerde eşlerde t testi kullanıldı*

Tedavi grupları içinde platelet sayılarının değişimi Şekil 14'te verilmiştir.



Şekil 14.Tedavi grupları içinde platelet sayılarının değişimi

4.2. GRUPLAR ARASI ANALİZLER

Tedavi gruplarının yaşı ve cinsiyeti karşılaştırıldı. Ancak tedavi grupları arasında yaş (p=0,587) ve cinsiyet dağılımı (p=0,621) açısından anlamlı farklılık izlenmedi (Tablo 15).

Tablo 15. Tedavi grupları arasında yaş ve cinsiyetin karşılaştırılması

Özellik	Risankizumab (n=29)	Guselkumab (n=26)	İksekizumab (n=25)	Sekukinumab (n=45)	p değeri
Yaş	45,8 ± 12,6	49,0 ± 15,1	48,3 ± 12,1	50,1 ± 12,5	0,587†
Cinsiyet					
Erkek	14 (48,3)	17 (65,4)	15 (60,0)	25 (55,6)	0,621††
Kadın	15 (51,7)	9 (34,6)	10 (40,0)	20 (44,4)	

**Ortalama ± SD*
†One-Way ANOVA testi, ††Ki-kare testi

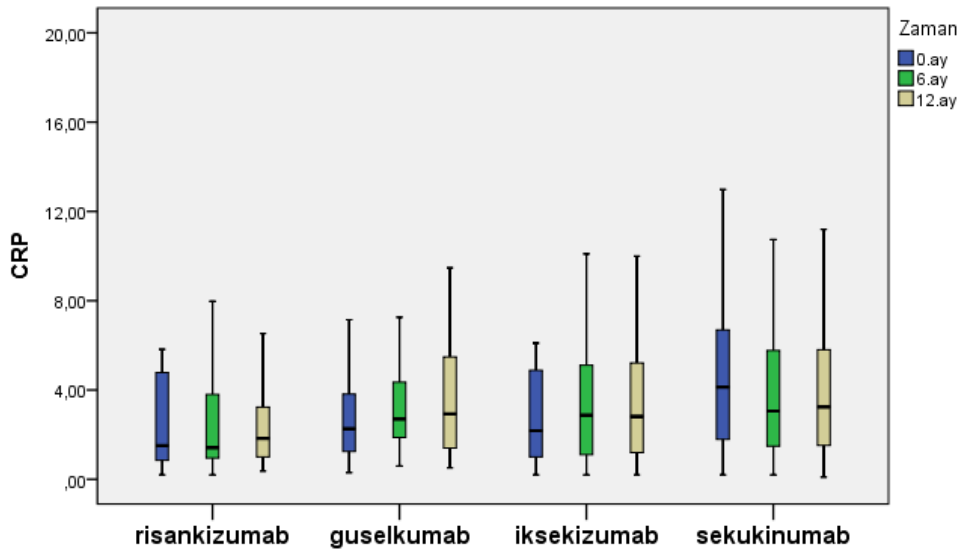
(Tablo 16).

Tablo 16. Tedavi grupları arasında CRP seviyelerinin karşılaştırılması

CRP (mg/dl)	Risankizumab (n=29)	Guselkumab (n=26)	İksekizumab (n=25)	Sekukinumab (n=45)	p değeri
0.ay	1,5 (0,2-62,7)	2,2 (0,3-8,5)	2,1 (0,2-27,0)	4,1 (0,2-28,4)	0,065
6.ay	1,4 (0,2-18,0)	2,7 (0,6-9,6)	2,8 (0,2-37,0)	3,0 (0,2-21,1)	0,393
12.ay	1,8 (0,3-15,0)	2,9 (0,5-15,1)	2,8 (0,2-26,0)	3,2 (0,1-20,0)	0,292

**Tüm analizlerde Kruskal Wallis testi kullanıldı.*

Şekil 15'de tedavi grupları arasında CRP seviyelerinin karşılaştırılması gösterilmiştir.



Şekil 15. Tedavi gruplar arasında CRP seviyelerinin karşılaştırılması

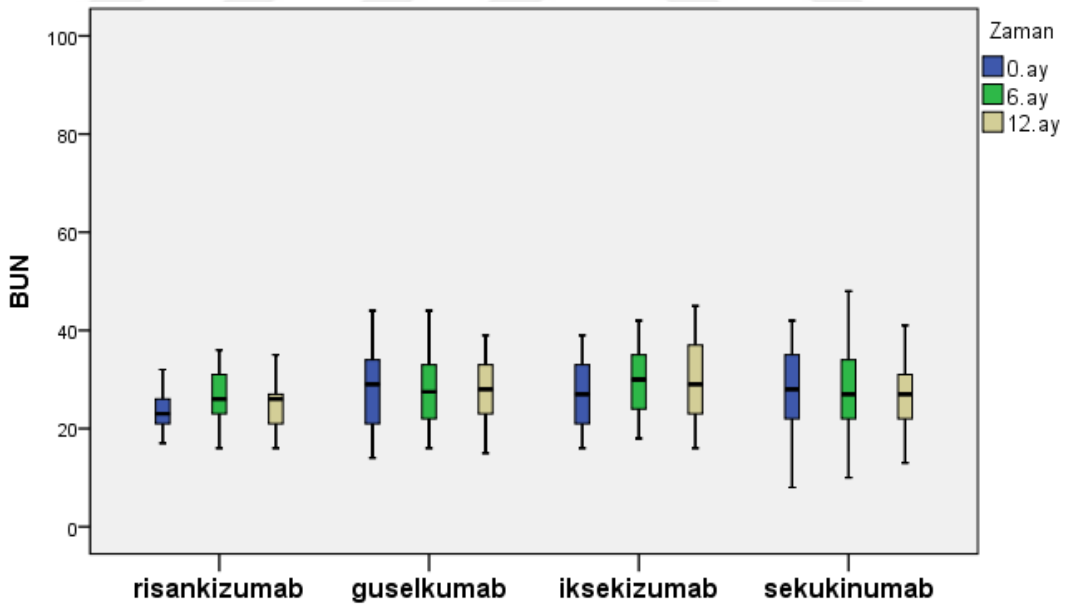
Tedavi gruplar arasında 0, 6 ve 12.ay BUN seviyeleri karşılaştırıldı. Tedavi grupları arasında 0.ay BUN seviyesinde anlamlı farklılık (p=0,041) izlendi. Post-hoc analizlerde, guselkumab grubunun BUN seviyesi risankizumab grubundan (p=0,046) anlamlı derecede daha yüksek olduğu izlendi. Ancak diğer gruplar arasında anlamlı farklılık izlenmedi (Tablo 17).

Tablo 17. Tedavi grupları arasında BUN seviyelerinin karşılaştırılması

BUN (mg/dl)	Risankizumab (n=29)	Guselkumab (n=26)	İksekizumab (n=25)	Sekukinumab (n=45)	p değeri
0.ay	23,4 ± 4,7	29,9 ± 13,0	28,0 ± 8,3	28,2 ± 7,9	***0,041***
6.ay	26,3 ± 5,2	30,7 ± 15,2	30,4 ± 8,7	28,0 ± 8,3	0,280
12.ay	25,6 ± 6,1	30,4 ± 14,2	30,0 ± 8,0	27,1 ± 7,6	0,158

**Tüm analizlerde One-Way ANOVA testi kullanıldı*

Şekil 16'da tedavi grupları arasında BUN seviyelerinin karşılaştırılması gösterilmiştir.



Şekil 16. Tedavi gruplar arasında BUN seviyelerinin karşılaştırılması

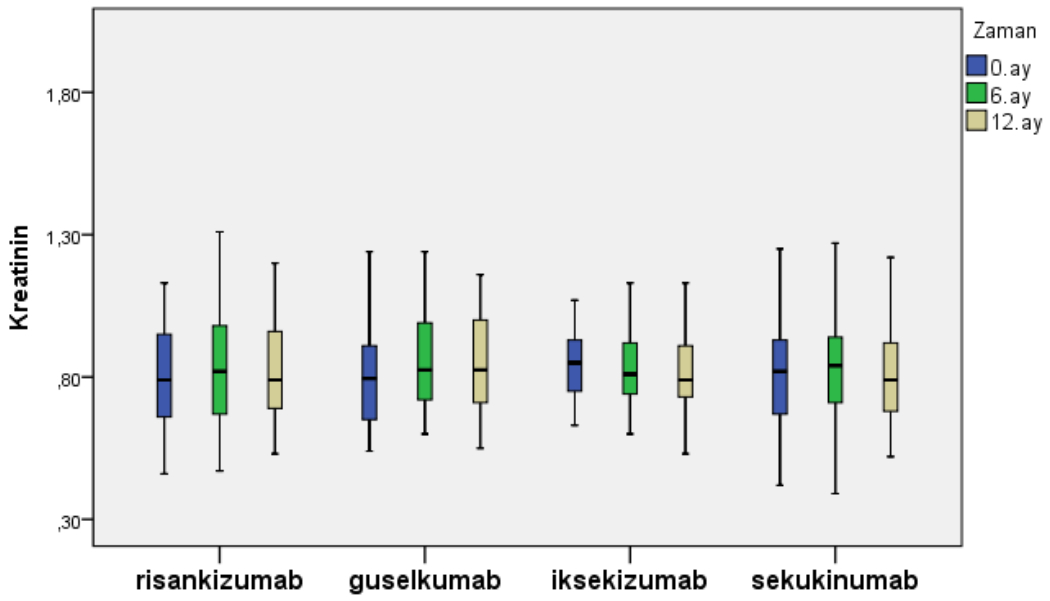
Tedavi grupları arasında 0, 6 ve 12.ay kreatinin seviyeleri karşılaştırıldı. Ancak anlamlı farklılık izlenmedi (Tablo 18).

Tablo 18. Tedavi grupları arasında kreatinin seviyesinin karşılaştırılması

Kreatinin (mg/dl)	Risankizumab (n=29)	Guselkumab (n=26)	İksekizumab (n=25)	Sekukinumab (n=45)	p değeri
0.ay	0,80 ± 0,20	0,82 ± 0,20	0,84 ± 0,12	0,82 ± 0,18	0,918
6.ay	0,82 ± 0,19	0,87 ± 0,21	0,84 ± 0,14	0,83 ± 0,18	0,787
12.ay	0,81 ± 0,17	0,86 ± 0,21	0,81 ± 0,13	0,80 ± 0,16	0,546

**Tüm analizlerde One-Way ANOVA testi kullanıldı*

Şekil 17'de tedavi grupları arasında kreatinin seviyelerinin karşılaştırılması gösterilmiştir.



Şekil 17. Tedavi gruplar arasında kreatinin seviyelerinin karşılaştırılması

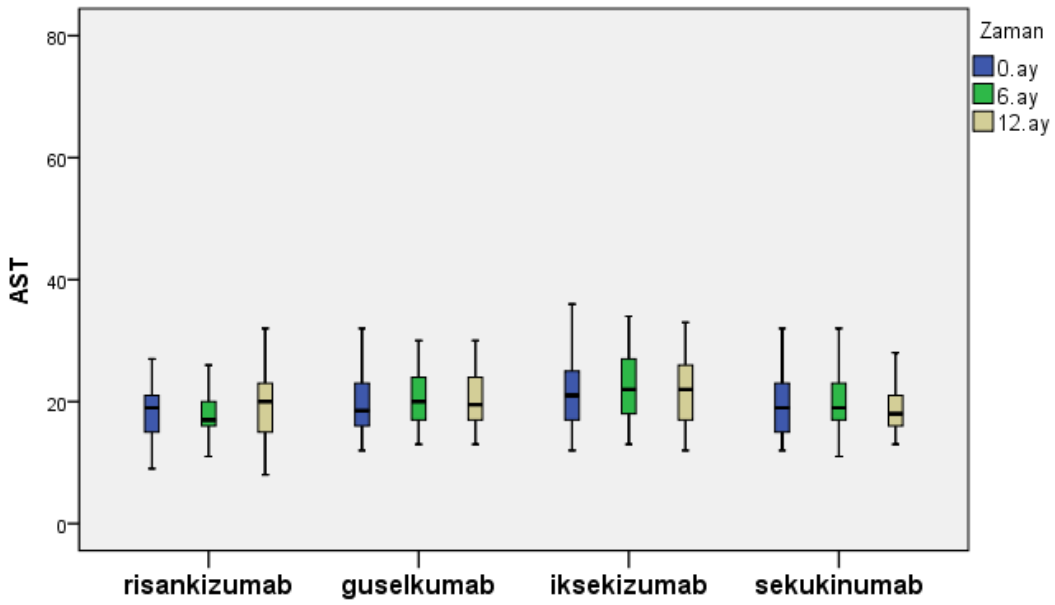
Tedavi grupları arasında 0, 6 ve 12.ay AST seviyeleri karşılaştırıldı. Ancak anlamlı farklılık izlenmedi (Tablo 19).

Tablo 19. Tedavi gruplar arasında AST seviyelerinin karşılaştırılması

AST (U/l)	Risankizumab (n=29)	Guselkumab (n=26)	İksekizumab (n=25)	Sekukinumab (n=45)	p değeri
0.ay	19 (9-55)	18,5 (12-32)	21 (12-38)	19 (12-79)	0,371
6.ay	17 (11-33)	20 (13-44)	22 (13-51)	19 (11-79)	0,077
12.ay	20 (8-32)	19,5 (13-50)	22 (12-33)	18 (13-49)	0,562

**Tüm analizlerde Kruskal Wallis testi kullanıldı.*

Şekil 18'de tedavi grupları arasında AST seviyelerinin karşılaştırılması gösterilmiştir.



Şekil 18. Tedavi gruplar arasında AST seviyelerinin karşılaştırılması

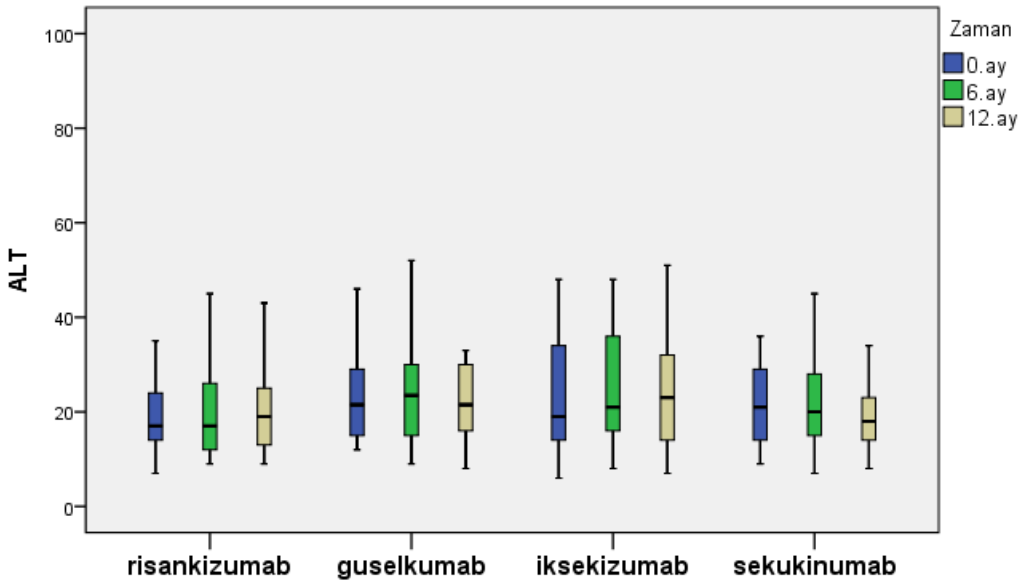
Tedavi grupları arasında 0, 6 ve 12.ay ALT seviyeleri karşılaştırıldı. Ancak anlamlı farklılık izlenmedi (Tablo 20).

Tablo 20. Tedavi grupları arasında ALT seviyelerinin karşılaştırılması

ALT (U/l)	Risankizumab (n=29)	Guselkumab (n=26)	İksekizumab (n=25)	Sekukinumab (n=45)	p değeri
0.ay	17 (7-98)	21,5 (12-53)	19 (6-89)	21 (9-87)	0,317
6.ay	17 (9-51)	23,5 (9-52)	21 (8-48)	20 (7-87)	0,253
12.ay	19 (9-54)	21,5 (8-57)	23 (7-51)	18 (8-55)	0,417

**Tüm analizlerde Kruskal Wallis testi kullanıldı.*

Şekil 19'da tedavi grupları arasında ALT seviyelerinin karşılaştırılması gösterilmiştir.



Şekil 19. Tedavi gruplar arasında ALT seviyelerinin karşılaştırılması

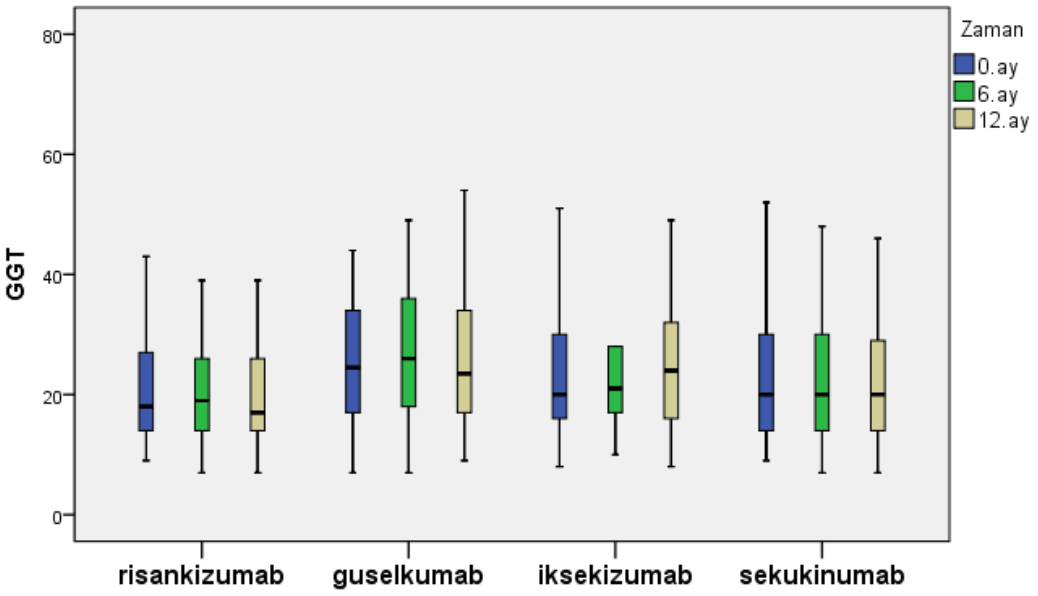
Tedavi grupları arasında 0, 6 ve 12.ay GGT seviyeleri karşılaştırıldı. Ancak anlamlı farklılık izlenmedi (Tablo 21).

Tablo 21. Tedavi grupları arasında GGT seviyelerinin karşılaştırılması

GGT (U/l)	Risankizumab (n=29)	Guselkumab (n=26)	İksekizumab (n=25)	Sekukinumab (n=45)	p değeri
0.ay	18 (9-63)	24,5 (7-72)	20 (8-62)	20 (9-57)	0,683
6.ay	19 (7-76)	26 (7-80)	21 (10-66)	20 (7-78)	0,229
12.ay	17 (7-54)	23,5 (9-54)	24 (8-49)	20 (7-64)	0,286

**Tüm analizlerde Kruskal Wallis testi kullanıldı.*

Şekil 20'de tedavi grupları arasında GGT seviyelerinin karşılaştırılması gösterilmiştir.



Şekil 20. Tedavi gruplar arasında GGT seviyelerinin karşılaştırılması

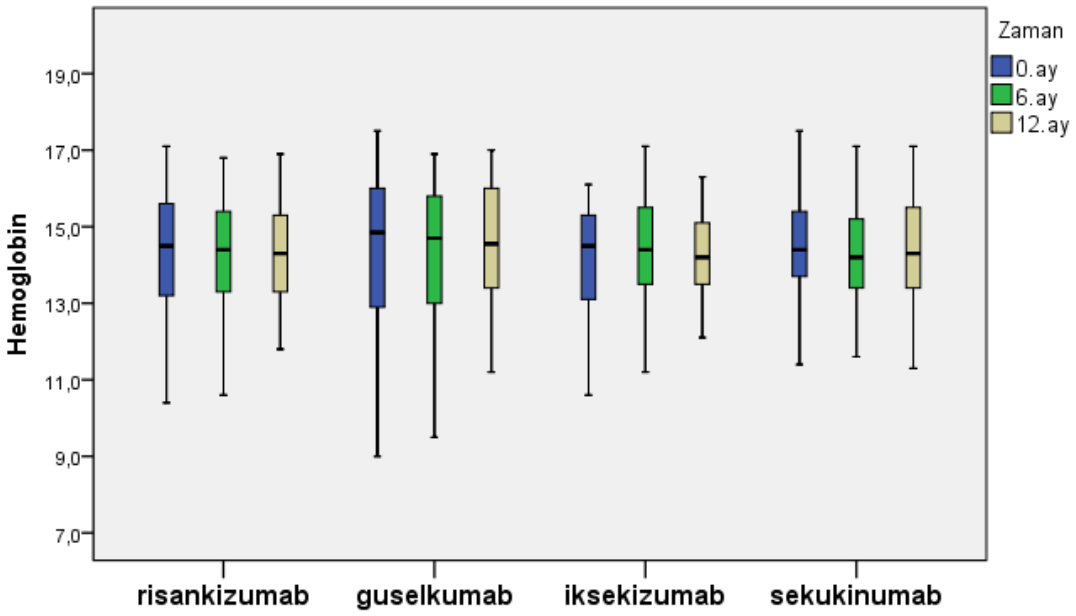
Tedavi grupları arasında 0, 6 ve 12.ay hemoglobin seviyeleri karşılaştırıldı. Ancak anlamlı farklılık izlenmedi (Tablo 22).

Tablo 22. Tedavi grupları arasında hemoglobin seviyelerinin karşılaştırılması

Hemoglobin (g/dl)	Risankizumab (n=29)	Guselkumab (n=26)	İksekizumab (n=25)	Sekukinumab (n=45)	p değeri
0.ay	14,2 ± 1,6	14,4 ± 1,9	14,1 ± 1,5	14,4 ± 1,4	0,824
6.ay	14,2 ± 1,6	14,3 ± 1,7	14,3 ± 1,5	14,3 ± 1,4	0,994
12.ay	14,2 ± 1,6	14,3 ± 1,8	14,3 ± 1,2	14,3 ± 1,5	0,977

*Tüm analizlerde One-Way ANOVA testi kullanıldı

Şekil 21'de tedavi grupları arasında hemoglobin seviyelerinin karşılaştırılması gösterilmiştir.



Şekil 21. Tedavi gruplar arasında hemoglobin seviyelerinin karşılaştırılması

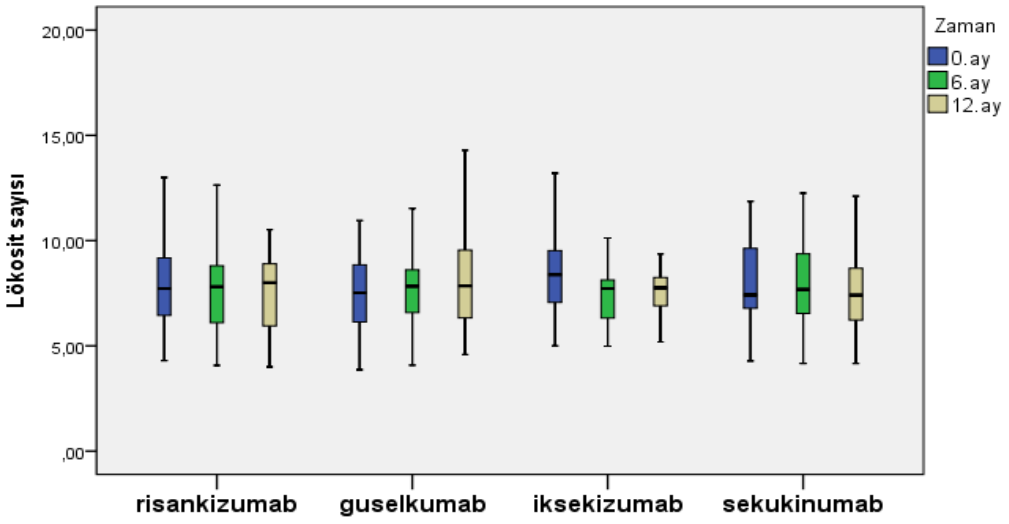
Tedavi grupları arasında 0, 6 ve 12.ay lökosit sayıları karşılaştırıldı. Ancak anlamlı farklılık izlenmedi (Tablo 23).

Tablo 23. Tedavi grupları arasında lökosit sayısının karşılaştırılması

Lökosit (10^3/µl)	Risankizumab (n=29)	Guselkumab (n=26)	İksekizumab (n=25)	Sekukinumab (n=45)	p değeri
0.ay	7,7 (4,3-13,0)	7,5 (3,8-17,0)	8,3 (5,0-14,4)	7,4 (4,2-16,7)	0,591
6.ay	7,8 (4,0-12,6)	7,8 (4,0-15,0)	7,7 (4,9-13,5)	7,6 (4,1-14,8)	0,936
12.ay	8,0 (4,0-15,5)	7,8 (4,5-19,0)	7,7 (4,3-12,9)	7,4 (4,1-13,4)	0,834

**Tüm analizlerde Kruskal Wallis testi kullanıldı.*

Şekil 22'de tedavi grupları arasında lökosit sayılarının karşılaştırılması gösterilmiştir.



Şekil 22. Tedavi gruplar arasında lökosit sayısının karşılaştırılması

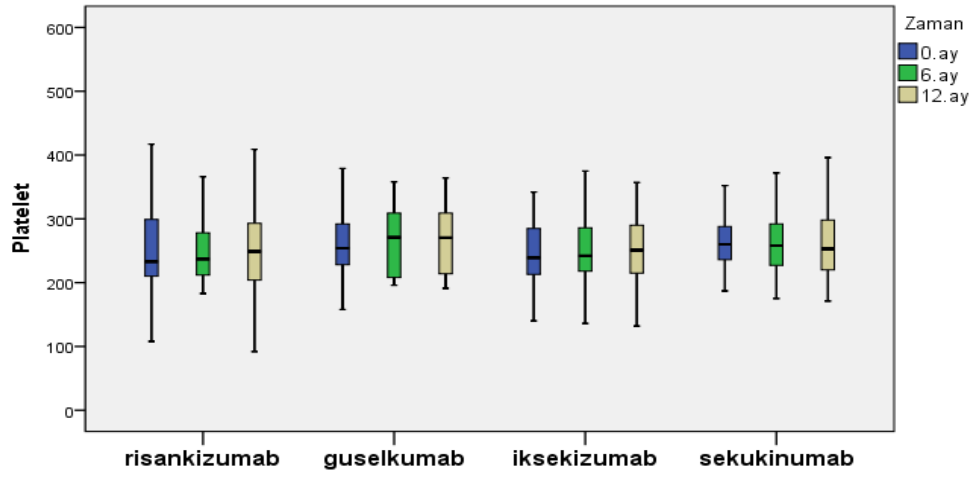
Tedavi grupları arasında 0, 6 ve 12.ay platelet sayıları karşılaştırıldı. Ancak anlamlı farklılık izlenmedi (Tablo 24).

Tablo 24. Tedavi grupları arasında Platelet sayısının karşılaştırılması

Platelet (10^6/µl)	Risankizumab (n=29)	Guselkumab (n=26)	İksekizumab (n=25)	Sekukinumab (n=45)	p değeri
0.ay	258 ± 80	261 ± 55	272 ± 101	265 ± 55	0,906
6.ay	257 ± 85	264 ± 50	256 ± 66	262 ±52	0,954
12.ay	249 ± 80	272 ± 55	253 ± 61	263 ± 58	0,538

**Tüm analizlerde One-Way ANOVA testi kullanıldı*

Şekil 23'de tedavi grupları arasında platelet sayılarının karşılaştırılması gösterilmiştir.



Şekil 23. Tedavi gruplar arasında platelet sayısının karşılaştırılması

Tedavi grupları arasında 0, 6 ve 12.aydaki Anti-HBs, HBsAg ve Ant-HCV sonuçları karşılaştırıldı, ancak anlamlı farklılık izlenmedi. Risankizumab grubunda 1 hastanın Anti-HBs sonucu 12.aya kadar olan takipler sırasında pozitiften negatife dönerken, guselkumab grubunda 1 hasta, sekukinumab grubunda ise 3 hastanın sonucu negatiften pozitife dönmüştü (Tablo 25).

Tablo 25. Tedavi grupları arasında Anti-HBs, HBsAg ve anti-HCV sonuçlarının karşılaştırılması

Özellik		**Risankizumab (n=29)**	**Guselkumab (n=26)**	**İksekizumab (n=25)**	**Sekukinumab (n=45)**	**p değeri**
Anti-HBs		N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	
0.ay	Negatif	15 (51,7)	12 (46,2)	14 (56,0)	19 (42,2)	0,696
	Pozitif	14 (48,3)	14 (53,8)	11 (44,0)	26 (57,8)	
6.ay	Negatif	16 (55,2)	11 (42,3)	14 (56,0)	17 (37,8)	0,342
	Pozitif	13 (44,8)	15 (57,7)	11 (44,0)	28 (62,2)	
12.ay	Negatif	16 (55,2)	11 (42,3)	14 (56,0)	16 (35,6)	0,250
	Pozitif	13 (44,8)	15 (57,7)	11 (44,0)	29 (64,4)	
Anti-HCV						
0.ay	Negatif	29 (100)	26 (100)	25 (100)	45 (100)	-
	Pozitif	0	0	0	0	
6.ay	Negatif	29 (100)	26 (100)	25 (100)	45 (100)	-
	Pozitif	0	0	0	0	
12.ay	Negatif	29 (100)	26 (100)	25 (100)	45 (100)	-
	Pozitif	0	0	0	0	
HBsAg						
0.ay	Negatif	29 (100)	26 (100)	25 (100)	45 (100)	-
	Pozitif	0	0	0	0	
6.ay	Negatif	29 (100)	26 (100)	25 (100)	45 (100)	-
	Pozitif	0	0	0	0	
12.ay	Negatif	29 (100)	26 (100)	25 (100)	45 (100)	-
	Pozitif	0	0	0	0	

**Tüm analizlerde Ki-kare testi kullanıldı*

5. TARTIŞMA

Biyolojik ajanların keşfi ile birlikte psoriazis tedavi seyrinde büyük değişiklikler olmuş, hastalık kontrolünde önemli gelişmeler yaşanmıştır. Biyolojik ajanlar içerisinden TNF-α inhibitörleri uzun süredir tek seçenek olarak kullanılması sonrasında, yakın zaman önce IL-17 ve IL-23 inhibitörleri psoriazis tedavisinde onay almış ve faz III çalışmalarında etkin ve güvenilir oldukları gösterilmiştir(22,107). Yeni tedaviler olması nedeniyle IL-17 ve özellikle de IL-23 inhibitörleri ile ilgili daha fazla güvenlik verisine ihtiyaç vardır. Ayrıca IL-17 ve IL-23 inhibitörleri arasında etkinlik ve güvenlik açısından avantajlı veya dezavantajlı olanların tanımlanması gerekmektedir. Çok sayıda faz III çalışmasında biyolojik tedavilerin etkinlikleri ve güvenilirlikleri gösterilmesine rağmen, IL-17 ve IL-23 inhibitörlerinin gerçek yaşam verileri hala eksiktir. Biyolojik tedaviler çok sayıda çalışmada karşılaştırılmıştır, ancak bu çalışmaların çoğu tedavilerin etkinliğine odaklanmaktadır. Yan etkiler içerisinde ise sıklıkla tedavinin kesilmesini gerektiren majör yan etkiler dikkate alınmaktadır (83,108,109). Çalışmamızda ise bu çalışmalardan farklı olarak psoriazis tedavisinde IL-17 ve IL-23 inhibitörlerinin laboratuvar parametreleri üzerindeki etkileri ve laboratuar parametreleri açısından herhangi bir güvenlik sinyali oluşturan durumun olup olmaması açısından değerlendirilmesi amaçlandı.

Çalışmamızda risankizumab, guselkumab, iksekizumab ve sekukinumab tedavileri arasında 6. ve 12.ay CRP, BUN, kreatinin, ALT, AST, GGT, hemoglobin, lökosit ve platelet seviyeleri açısından farklılık izlenmedi. Bu nedenle IL-17 ve IL-23 inhibitörleri arasında böbrek fonksiyonları, karaciğer fonksiyonları ve hematolojik parametreler açısından farklılık olmadığı düşünüldü. IL-17 ve IL-23 inhibitörlerini karşılaştıran çalışmalarda yan etkiler sıklıkla üst solunum yolu enfeksiyonları, enjeksiyon alanı reaksiyonları, tedavinin kesilmesini gerektiren majör yan etki veya majör kardiyovasküler olay şeklinde sınıflandırılmıştır. Laboratuvar parametrelerini değerlendiren çalışmalarda ise sadece tedavinin kesilmesini gerektiren laboratuvar değerleri olan vakalar belirtilmiştir. Bu nedenle dört farklı IL-17 ve IL-23 inhibitörünü laboratuvar parametreleri açısından değerlendiren bildiğimiz kadarıyla başka bir çalışma bulunmamaktadır. Diğer yan etkileri inceleyen çalışmalarda ise sıklıkla tedaviler arasında farklılık olmadığı bildirilmiştir. Warren ve ark'nın(97)

çalışmasında risankizumab ve sekukinumab karşılaştırılmış, yan etkiler açısından bulgularımızı destekler nitelikte iki tedavi arasında farklılık olmadığı ifade edilmiştir. Blauvelt ve ark'nın (110) çalışmasında iksekizumab ve guselkumab karşılaştırılmış, yan etkiler açısından iki tedavinin benzer olduğu bildirilmiştir. Ruggiero ve ark'nın (111) çalışmasında psoriazis tedavisinde risankizumab (n=32) ve guselkumab (n=36) karşılaştırılmıştır. Çalışmada ciddi yan etkiler, enjeksiyon alanı reaksiyonu, kandida enfeksiyonu, malignite ve kardiyovasküler olaylar dikkate alındığında tedavi grupları arasında farklılık olmadığı ifade edilmiştir. Bu çalışmada ayrıcı bulgularımıza benzer şekilde olgular arasında yaş ve cinsiyet açısından farklılık olmadığı ifade edilmiştir. Son ve ark'nın (112) yakın zaman önce yaptığı meta-analizde, guselkumab ve sekukinumab tedavileri karşılaştırılmıştır. Tedavi grupları arasında yan etkiler açısından farklılık izlenmemiştir. Herrera-Acosta ve ark'nın (113) çalışmasında iksekizumab ve sekukinumab tedavileri 1.yılda karşılaştırılmıştır. Çalışma sırasında sekukinumab grubunda bir hastada nötropeni geliştiği, iki hastada karaciğer transferaz enzimlerinin hafif şekilde yükseldiği, iksekizumab grubunda ise 3 hastada karaciğer enzimlerinin yükseldiği, ancak yan etkiler açısından iki tedavi grubu arasında farklılık olmadığı bildirilmiştir. Bakirtzi ve ark'nın (114) çalışmasında risankizumab kullanan 20 olgu ile iksekizumab kullanan 16 olgu karşılaştırılmıştır. Çalışmada güvenlik profili olarak baş ağrısı, ilaç bırakma oranı ve üst solunum yolu enfeksiyonu dikkate alınmıştır. 24 haftalık tedavi sonrasında iki tedavi grubu arasında yan etkiler açısından farklılık olmadığı bildirilmiştir.

Çalışmamızda grup içi analizlerde IL-17 ve IL-23 inhibitörlerinin hematolojik parametrelere etkisi değerlendirildi. Sekukinumab tedavisi sonrasında 12.ay CRP değerinde anlamlı bir azalma izlendi. Sistemik bir akut faz reaktanı olan CRP psoriaziste yükselmektedir (115). Sekukinumab ile inflamasyonun baskılanması sonucunda tedai sonrasında CRP seviyelerinde azalma izlenmiştir. Bununla birlikte, BUN, kreatinin, AST, ALT, GGT, hemoglobin, lökosit, platelet sayısı açısından 12.ayda kötüleşme izlenmedi. Benzer sonuçlar daha önce bildirilmiştir. Karataş ve ark'nın (116) yaptığı retrospektif çalışmada sekukinumab ile tedavi edilen psoriazis hastalarında 6.ay CRP, hemoglobin seviyesi, lökosit, platelet sayısı, AST, ALT, BUN ve kreatinin seviyesi değerlendirilmiş ve başlangıç seviyelerine kıyasla anlamlı değişiklik olmadığı bildirilmiştir. Çalışmamızda benzer sonuçlar daha uzun hasta takibi sonrasında bildirilmişti. McInnes ve ark'nın (117) çalışmasında psoriatik artrit

hastalarında sekukinumab tedavisi sonrasında CRP ve ESH değerlerinde 24. haftada azalma olduğu ifade edilmiştir. Benzer sonuçlar sekukinumab ile tedavi edilen ankilozan spondilit olgularında da bildirilmiştir (118). Çalışmamızda psoriazis hastalarının değerlendirilmesi nedeniyle başlangıç CRP değerlerinin normal veya normale yakın olması tedavi sonrasında CRP değerlerinde farklılık izlenmemesine neden olmuş olabilir.

Çalışmamızda iksekizumab ile tedavi edilen 25 olguda CRP, BUN, kreatinin, AST, ALT, hemoglobin seviyesi ve platelet sayısında 12.aya kadar anlamlı bir kötüleşmeye neden olmadığı izlendi. Bununla birlikte tedavi öncesi lökosit sayısı 8,3 x 10^3/µl'den 12.ayda 7,7 x 10^3/µl'ye azalmıştı. Ancak hiçbir hastada lökopeni görülmemişti. Leonardi ve ark'nın (119) kronik plak psoriazis olgularında iksekizumabın etkinliğini ve güvenliğini değerlendirdiği faz II çalışmasında 16.haftada nötrofil sayısında anlamlı bir farklılık olmadığını, ancak iki olguda nötropeni geliştiğini bildirmiştir.

IL-17 ve IL-23 nötrofillerin bir araya toplanması, fonksiyonları ve sağ kalımlarında görevlidir (120). Bu nedenle IL-17 ve IL-23 inhibitörlerinin nötropeni veya lökopeni yapabileceği düşünülmektedir. Ancak nötropeni insidansı oldukça düşük bildirilmiştir (121). Çalışmamızda lökosit sayılarında azalma diğer IL-23 ve IL-17 inhibitörlerinde izlenmezken sadece iksekizumab grubunda izlenmişti. Ek olarak, 125 hastanın değerlendirildiği çalışmamızda nötropeni veya lökopeni insidansının anlamlı olarak değerlendirilebilmesi zordu.

Guselkumab ile tedavi edilen 26 olguda CRP, BUN, kreatinin, AST, ALT, GGT, hemoglobin, lökosit sayısında 12.ayda tedavi öncesine kıyasla belirgin bir değişiklik olmamıştı. Tedavi öncesi platelet sayısı ise 261 x 10^3/µl'den 272 x 10^3/µl'ye artmıştı. Bulgularımız gulsekumab tedavisinin hematolojik parametrelerde bozulmaya yol açmadığı yönündeydi. Guselkumab tedavisinin hematolojik parametrelerdeki etkisinin minimal olduğu, hastaların %2,6'sında serum aminotransferazlarda yükselmeye neden olduğu (plaseboda %1,9), ancak hematolojik parametrelerde meydana gelen yükselmelerin kendini sınırlayıcı özellikte olduğu, ek tedavi veya gulselkumabın kesilmesini gerektirmediği bildirilmiştir (122,123).

Çalışmamızda risankizumab ile tedavi edilen 29 hastada CRP, BUN, kreatinin, AST, ALT, GGT, hemoglobin seviyesi, lökosit ve platelet sayısı açısından 12.ayda tedavi öncesine kıyasla farklılık olmadığı izlendi. Risankizumab tedavisinin orta-ağır şiddetli psoriaziste etkili ve güvenilir olduğu bildirilmiştir. Kristensen ve ark'nın (124) çalışmasında risankizumab ile tedavi edilen 483 aktif psoriazis hastasında ALT ve AST artışı olguların sadece %2,7 ve %2,1'inde görülmüştür. Plasebo ile karşılaştırıldığında ise yan etkiler açısından anlamlı farklılık izlenmediği ifade edilmiştir

Biyolojik ajanlar immünsupresif ajanlar olduğu için, HBV reaktivasyonu hakkındaki endişeler devam etmektedir. Bu nedenle biyolojik tedavi öncesinde HBV taraması (HBsAg, Anti-HBc ve anti-HBs) ve karaciğer fonksiyon testlerinin değerlendirilmesi önerilmektedir(5). Özellikle HBsAg pozitif hastalarda biyolojik tedaviler HBV reaktivasyonu ve ilaç ilişkili karaciğer hasarı riskini arttırmaktadır (125,126). Çalışmamızda hiçbir hastada HBsAg pozitifliği yoktu. Bu nedenle hiçbir hastada HBV reaktivasyonu izlenmedi. Ancak, risankizumab grubunda bir olguda tedavi sonunda Anti-HBs negatifleşmişti. Bu durumun risankizumaba bağlı immünsupresyonla ilişkili olduğu düşünüldü. Çalışmamızda bilinen hepatit B veya C hastası bulunmamaktaydı. Ancak hepatit hastalarında psoriazis tedavisi için antiviral tedavi sonrasında IL-23 ve IL-17 inhibitörlerinin kullanımı ile reaktivasyon oranının düşük olduğu bildirilmiştir. Ancak antiviral tedavi veya profilaksi kullanılmadığında reaktivasyon oranı belirgin şekilde artmaktadır(5,125).

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları vardı. Çalışmaya dahil edilen hasta sayısı kısmen azdı. Retrospektif dizaynda olan çalışmamız bu dizaynın sahip olduğu kısıtlılıklara bağlı olarak neden-sonuç ilişkisinin değerlendirilebileceği bir çalışma dizaynında değildi. Son olarak IL-17 ve IL-23 kullanan hasta sayılarının eşit olmaması istatistiksel olarak sonuçlarımızı etkilemiş olabilir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Psoriazis tedavisinde IL-17 ve IL-23 inhibitörleri yakın zamanda kullanım onayı almasına rağmen, etkinlikleri nedeniyle orta-ağır şiddetli psoriazis tedavisinde giderek daha sık tercih edilmektedir. Faz III çalışmalarında güvenlik profilleri değerlendirilmesine rağmen, sıklıkla enjeksiyon alanı reaksiyonu, üst solunum yolu enfeksiyonu veya majör yan etkiler dikkate alınmıştır. Görece yeni tedaviler olması nedeniyle biyolojik ajanlarla ilişkili daha fazla güvenlik verisine ihtiyaç vardır. Çalışmamızda bildiğimiz kadarıyla ilk defa dört farklı IL-17 ve IL-23 inhibitörünün laboratuvar parametreleri üzerindeki etkisi değerlendirilmiştir. Risankizumab, guselkumab, iksekizumab ve sekukinumab tedavileri arasında CRP, BUN, kreatinin, AST, ALT, GGT, hemoglobin seviyesi, platelet ve lökosit sayıları açısından 12 aylık tedavi sonrasında farklılık izlenmemiştir. Bulgularımız IL-17 ve IL-23 inhibitörlerinin bir yıl sonunda böbrek fonksiyonları, karaciğer fonksiyonları, lökopeni ve trombositopeni açısından benzer bir yan etki profiline sahip olabileceğine işaret etmekteydi. Ancak, iksekizumab grubunda lökosit sayılarında 12.ayda anlamlı ancak küçük bir azalma izlendi. Hiçbir hastada lökopeni gelişmemişti. IL-17 ve IL-23 inhibitörü kullanan olguların daha uzun süre takip edildiği, daha fazla hasta ile yapılacak olan prospektif çalışmalarla bu tedavilerin laboratuvar parametrelerine etkisi daha kapsamlı şekilde aydınlatılabilir.

7. KAYNAKLAR

1. Yamanaka K, Yamamoto O, Honda T. Pathophysiology of psoriasis: A review. J Dermatol. 2021;48(6):722-31.

2. Armstrong AW, Read C. Pathophysiology, Clinical Presentation, and Treatment of Psoriasis: A Review. JAMA. 2020;323(19):1945-60.

3. Hawkes JE, Chan TC, Krueger JG. Psoriasis pathogenesis and the development of novel targeted immune therapies. J Allergy Clin Immunol. 2017;140(3):645–53.

4. Schön MP, Erpenbeck L. The Interleukin-23/Interleukin-17 axis links adaptive and innate immunity in psoriasis. Front Immunol. 2018;9:1323.

5. Thatiparthi A, Martin A, Liu J, Egeberg A, Wu JJ. Biologic Treatment Algorithms for Moderate-to-Severe Psoriasis with Comorbid Conditions and Special Populations: A Review. Am J Clin Dermatol. 2021;22(4):425-442.

6. Kamata M, Tada Y. Efficacy and Safety of Biologics for Psoriasis and Psoriatic Arthritis and Their Impact on Comorbidities: A Literature Review. Int J Mol Sci. 2020;21(5):1690.

7. Ten Bergen LL, Petrovic A, Krogh Aarebrot A, Appel S. The TNF/IL-23/IL-17 axis-Head-to-head trials comparing different biologics in psoriasis treatment. Scand J Immunol. 2020;92(4):12946.

8. Dapavo P, Siliquini N, Mastorino L, et al. Efficacy, safety, and drug survival of IL-23, IL-17, and TNF-alpha inhibitors for psoriasis treatment: a retrospective study. J Dermatolog Treat. 2022;33(4):2352-7.

9. Loft ND, Vaengebjerg S, Halling AS, Skov L, Egeberg A. Adverse events with IL-17 and IL-23 inhibitors for psoriasis and psoriatic arthritis: a systematic review and meta-analysis of phase III studies. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2020;34(6):1151-60.

10. Yang K, Oak ASW, Elewski BE. Use of IL-23 Inhibitors for the Treatment of Plaque Psoriasis and Psoriatic Arthritis: A Comprehensive Review. Am J Clin Dermatol. 2021;22(2):173-92.

11. Griffiths CEM, Barker JN. Pathogenesis and clinical features of psoriasis. Lancet. 2007; 370: 263–71.

12. Griffiths CEM, Armstrong AW, Gudjonsson JE, Barker JNWN. Psoriasis. Lancet. 2021;397(10281):1301-15.

13. Cantarutti A, Donà D, Visentin F, et al. Epidemiology of frequently occurring skin diseases in Italian children from 2006 to 2012: a retrospective, population-based study. Pediatr Dermatol. 2015; 32: 668–78.

14. Tollefson MM, Crowson CS, McEvoy MT, Maradit Kremers H. Incidence of psoriasis in children: a population-based study. J Am Acad Dermatol. 2010; 62: 979–87.

15. Vena GA, Altomare G, Ayala F, et al. Incidence of psoriasis and association with comorbidities in Italy: a 5-year observational study from a national primary care database. Eur J Dermatol. 2010; 20: 593–98.

16. Serdaroglu S, Parlak A, Engin B, et al. The prevalence of psoriasis and vitiligo in a rural area in Turkey. J Turk Acad Dermatol 2012; 6 (1): 1261–66.

17. López-Estebaranz JL, Sánchez-Carazo JL, Sulleiro S. Effect of a family history of psoriasis and age on comorbidities and quality of life in patients with moderate to severe psoriasis: Results from the ARIZONA study. J Dermatol 2016; 43:395.

18. Duffy DL, Spelman LS, Martin NG. Psoriasis in Australian twins. J Am Acad Dermatol. 1993; 29:428.

19. Sagoo GS, Tazi-Ahnini R, Barker JW, et al. Meta-analysis of genome-wide studies of psoriasis susceptibility reveals linkage to chromosomes 6p21 and 4q28-q31 in Caucasian and Chinese Hans population. J Invest Dermatol 2004; 122:1401.

20. Hasegawa H, Mizoguchi I, Chiba Y, et al. Expanding Diversity in Molecular Structures and Functions of the IL-6/IL-12 Heterodimeric Cytokine Family. Front Immunol 2016; 7:479.

21. Kamiya K, Kishimoto M, Sugai J, Komine M, Ohtsuki M. Risk Factors for the Development of Psoriasis. Int J Mol Sci. 2019;20(18):4347.

22. Rendon A, Schäkel K. Psoriasis Pathogenesis and Treatment. Int J Mol Sci. 2019;20(6):1475.

23. Di Meglio P, Villanova F, Nestle FO. Psoriasis. Cold Spring Harb Perspect Med. 2014;4(8):a015354.

24. Harden JL, Krueger JG, Bowcock AM. The immunogenetics of Psoriasis: A comprehensive review. J Autoimmun. 2015;64:66-73.

25. Liang Y, Sarkar MK, Tsoi LC, Gudjonsson JE. Psoriasis: a mixed autoimmune and autoinflammatory disease. Curr Opin Immunol. 2017;49:1-8.

26. Morizane S, Gallo RL. Antimicrobial peptides in the pathogenesis of psoriasis. J Dermatol. 2012;39(3):225-30.

27. Morizane S, Yamasaki K, Mühleisen B, et al. Cathelicidin antimicrobial peptide LL-37 in psoriasis enables keratinocyte reactivity against TLR9 ligands. J Invest Dermatol. 2012;132(1):135-43.

28. Gregorio J, Meller S, Conrad C, et al. Plasmacytoid dendritic cells sense skin injury and promote wound healing through type I interferons. J Exp Med. 2010;207(13):2921-30.

29. Hänsel A, Günther C, Ingwersen J, et al. Human slan (6-sulfo LacNAc) dendritic cells are inflammatory dermal dendritic cells in psoriasis and drive strong TH17/TH1 T-cell responses. J Allergy Clin Immunol. 2011;127(3):787-94.

30. Nestle FO, Turka LA, Nickoloff BJ. Characterization of dermal dendritic cells in psoriasis. Autostimulation of T lymphocytes and induction of Th1 type cytokines. J Clin Invest. 1994;94(1):202-9.

31. Matsuzaki G, Umemura M. Interleukin-17 family cytokines in protective immunity against infections: role of hematopoietic cell-derived and non-hematopoietic cell-derived interleukin-17s. Microbiol Immunol. 2018;62(1):1-13.

32. Gaffen SL. Structure and signalling in the IL-17 receptor family. Nat Rev Immunol. 2009;9(8):556-67.

33. Lee JS, Tato CM, Joyce-Shaikh B, et al. Interleukin-23-Independent IL-17 Production Regulates Intestinal Epithelial Permeability. Immunity. 2015;43(4):727-38.

34. Johnston A, Gudjonsson JE, Sigmundsdottir H, Love TJ, Valdimarsson H. Peripheral blood T cell responses to keratin peptides that share sequences with streptococcal M proteins are largely restricted to skin-homing CD8(+) T cells. Clin Exp Immunol. . 2004;138(1):83-93.

35. Diluvio L, Vollmer S, Besgen P, Ellwart JW, Chimenti S, Prinz JC. Identical TCR beta-chain rearrangements in streptococcal angina and skin lesions of patients with psoriasis vulgaris. J Immunol. 2006;176(11):7104-11.

36. Johnston A, Xing X, Wolterink L, et al. IL-1 and IL-36 are dominant cytokines in generalized pustular psoriasis. J Allergy Clin Immunol. 2017;140(1):109-120.

37. Bissonnette R, Fuentes-Duculan J, Mashiko S, et al. Palmoplantar pustular psoriasis (PPPP) is characterized by activation of the IL-17A pathway. J Dermatol Sci. 2017;85(1):20-26.

38. Wilsmann-Theis D, Schnell LM, Ralser-Isselstein V, et al. Successful treatment with interleukin-17A antagonists of generalized pustular psoriasis in patients without IL36RN mutations. J Dermatol. 2018;45(7):850-854.

39. Goldminz AM, Au SC, Kim N, Gottlieb AB, Lizzul PF. NF-κB: an essential transcription factor in psoriasis. J Dermatol Sci. 2013;69(2):89-94.

40. Mensah KA, Schwarz EM, Ritchlin CT. Altered bone remodeling in psoriatic arthritis. Curr Rheumatol Rep. 2008;10(4):311-7.

41. Lande R, Botti E, Jandus C, et al. The antimicrobial peptide ll37 is a T-cell autoantigen in psoriasis. Nat. Commun. 2014;5:5621.

42. Arakawa A, Siewert K, Stohr J, et al. Melanocyte antigen triggers autoimmunity in human psoriasis. J. Exp. Med. 2015;212:2203–12.

43. Fuentes-Duculan J, Bonifacio KM, Hawkes JE, et al. Autoantigens ADAMTSL5 and LL37 are significantly upregulated in active psoriasis and localized with keratinocytes, dendritic cells and other leukocytes. Exp. Dermatol. 2017;26:1075-82.

44. Cheung KL, Jarrett R, Subramaniam S, et al. Psoriatic T cells recognize neolipid antigens generated by mast cell phospholipase delivered by exosomes and presented by CD1A. J. Exp. Med. 2016;213:2399-12 .

45. Davidson A, Diamond B. Autoimmune diseases. N. Engl. J. Med. 2001;345:340-50.

46. Nair RP, Stuart PE, Nistor I, et al. Sequence and haplotype analysis supports HLA-C as the psoriasis susceptibility 1 gene. Am. J. Hum. Genet. 2006;78:827–51.

47. Mallon E, Bunce M, Savoie H, et al. HLA-C and guttate psoriasis. Br. J. Dermatol. 2000;143:1177-82.

48. Allen MH, Ameen H, Veal C, et al. The major psoriasis susceptibility locus psors1 is not a risk factor for late-onset psoriasis. J. Investig. Dermatol. 2005;124:103–6.

49. Tsoi LC, Spain SL, Ellinghaus E, et al. Enhanced meta-analysis and replication studies identify five new psoriasis susceptibility loci. Nat. Commun. 2015;6:7001.

50. Andres RM, Hald A, Johansen C, Kragballe K, Iversen L. Studies of jak/stat3 expression and signalling in psoriasis identifies STAT3-SER727 phosphorylation as a modulator of transcriptional activity. Exp. Dermatol. 2013;22:323-8.

51. Di Meglio P, Di Cesare A, Laggner U, et al. The IL23R R381Q gene variant protects against immune-mediated diseases by impairing IL-23-induced TH17 effector response in humans. PLoS ONE. 2011;6:17160.

52. Ghoreschi K, Laurence A, O'Shea JJ. Selectivity and therapeutic inhibition of kinases: To be or not to be? Nat. Immunol. 2009;10:356–60.

53. Nair RP, Duffin KC, Helms C, et al. Genome-wide scan reveals association of psoriasis with IL-23 and NF-κB pathways. Nat. Genet. 2009;41:199–204.

54. Huffmeier U, Uebe S, Ekici AB, et al. Common variants at TRAF3IP2 are associated with susceptibility to psoriatic arthritis and psoriasis. Nat. Genet. 2010;42:996-9.

55. Fahlen A, Engstrand L, Baker BS, Powles A, Fry L. Comparison of bacterial microbiota in skin biopsies from normal and psoriatic skin. Arch. Dermatol. Res. 2012;304:15–22.

56. Takemoto A, Cho O, Morohoshi Y, Sugita T, Muto M. Molecular characterization of the skin fungal microbiome in patients with psoriasis. J. Dermatol. 2015;42:166–70.

57. Rakkhit T, Panko JM, Christensen TE, et al. Plaque thickness and morphology in psoriasis vulgaris associated with therapeutic response. Br J Dermatol. 2009; 160: 1083–89.

58. Rachakonda TD, Dhillon JS, Florek AG, Armstrong AW. Effect of tonsillectomy on psoriasis: a systematic review. J Am Acad Dermatol. 2015; 72: 261–75.

59. Martin BA, Chalmers RJ, Telfer NR. How great is the risk of further psoriasis following a single episode of acute guttate psoriasis? Arch Dermatol. 1996; 132: 717–18.

60. Twelves S, Mostafa A, Dand N, et al. Clinical and genetic differences between pustular psoriasis subtypes. J Allergy Clin Immunol. 2019; 143: 1021–26.

61. Singh RK, Lee KM, Ucmak D, et al. Erythrodermic psoriasis: pathophysiology and current treatment perspectives. Psoriasis. 2016; 6: 93–104.

62. Lebwohl M. Psoriasis. Lancet 2003; 361: 1197–204.

63. Chisholm A, Nelson PA, Pearce CJ, et al. Motivational interviewingbased training enhances clinicians' skills and knowledge in psoriasis: findings from the Pso Well. Br J Dermatol. 2017; 176: 677–86.

64. Amatore F, Villani AP, Tauber M, Viguier M, Guillot B, Psoriasis Research Group of the French Society of Dermatology. French guidelines on the use of systemic treatments for moderate-to-severe psoriasis in adults. J Eur Acad Dermatol Venereol 2019; 33: 46.

65. Strober B, Ryan C, van de Kerkhof P, et al. Recategorization of psoriasis severity: Delphi consensus from the International Psoriasis Council. J Am Acad Dermatol. 2020; 82: 117–22.

66. Menter A, Strober BE, Kaplan DH, et al. Joint AAD-NPF guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with biologics. J Am Acad Dermatol. 2019; 80: 1029–72.

67. Menter A, Korman NJ, Elmets CA, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. Section 3. Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with topical therapies. J Am Acad Dermatol. 2009; 60: 643–59.

68. Morita A. Current developments in phototherapy for psoriasis. J Dermatol. 2018; 45: 287–92.

69. Sidbury R, Davis DM, Cohen DE, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 3. Management and treatment with phototherapy and systemic agents. J Am Acad Dermatol 2014; 71: 327–49.

70. Jani M, Barton A, Warren RB, Griffiths CE, Chinoy H. The role of DMARDs in reducing the immunogenicity of TNF inhibitors in chronic inflammatory diseases. Rheumatology. 2014; 53: 213–22.

71. Warren RB, Mrowietz U, von Kiedrowski R, et al. An intensified dosing schedule of subcutaneous methotrexate in patients with moderate to severe plaque-type psoriasis (METOP): . a 52 week, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet. 2017; 389: 528–3.

72. Ellis CN, Fradin MS, Messana JM, et al. Cyclosporine for plaquetype psoriasis. Results of a multidose, double-blind trial. N Engl J Med. 1991; 324: 277–84.

73. Dogra S, Jain A, Kanwar AJ. Efficacy and safety of acitretin in three fixed doses of 25, 35 and 50 mg in adult patients with severe plaque type psoriasis: a randomized, double blind, parallel group, dose ranging study. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2013; 27: 305–11.

74. Mrowietz U, Szepietowski JC, Loewe R, et al. Efficacy and safety of LAS41008 (dimethyl fumarate) in adults with moderate-to-severe chronic plaque psoriasis: a randomized, double-blind, Fumaderm. Br J Dermatol. 2017; 176: 615–23.

75. Papp K, Reich K, Leonardi CL, et al. Apremilast, an oral phosphodiesterase 4 (PDE4) inhibitor, in patients with moderate to severe plaque psoriasis: . results of a

phase III, randomized, controlled trial (Efficacy and Safety Trial Evaluating the Effects of Apremilast in Psoriasis [ESTEEM] 1). J Am Acad Dermatol 2015; 73: 37–49.

76. Armstrong AW, Puig L, Joshi A, et al. Comparison of Biologics and Oral Treatments for Plaque Psoriasis: A Meta-analysis. JAMA Dermatol. 2020;156(3):258-69.

77. Kalb RE, Fiorentino DF, Lebwohl MG, et al. Risk of serious infection with biologic and systemic treatment of psoriasis: results from the psoriasis longitudinal assessment and registry (PSOLAR). JAMA Dermatol. 2015;151(9):961-9.

78. Kimball AB, Rothman KJ, Kricorian G, et al. OBSERVE-5: observational postmarketing safety surveillance registry of etanercept for the treatment of psoriasis final 5-year results.J Am Acad Dermatol. 2015;72(1):115-22.

79. Menter A, Thaçi D, Wu JJ, et al. Long-term safety and effectiveness of adalimumab for moderate to severe psoriasis: results from 7-year interim analysis of the ESPRIT registry. Dermatol Ther. 2017;7(3):365-381.

80. Mariette X, Matucci-Cerinic M, Pavelka K, et al. Malignancies associated with tumour necrosis factor inhibitors in registries and prospective observational studies: a systematic review and meta-analysis. Ann Rheum Dis. 2011;70(11):1895- 904.

81. Berg SH, Balogh EA, Ghamrawi RI, Feldman SR. A review of secukinumab in psoriasis treatment. Immunotherapy. 2021;13(3):201-16.

82. Langley RG, Elewski BE, Lebwohl M, et al. ERASURE Study Group; FIXTURE Study Group. Secukinumab in plaque psoriasis--results of two phase 3 trials. N Engl J Med. 2014;371(4):326-38.

83. Thaçi D, Blauvelt A, Reich K, et al. Secukinumab is superior to ustekinumab in clearing skin of subjects with moderate to severe plaque psoriasis: CLEAR, a randomized controlled trial. J Am Acad Dermatol. 2015; 73:400.

84. Blauvelt A, Reich K, Tsai TF, et al. Secukinumab is superior to ustekinumab in clearing skin of subjects with moderate-to-severe plaque psoriasis up to 1 year: Results from the CLEAR study. J Am Acad Dermatol. 2017; 76:60.

85. Reich K, Körber A, Mrowietz U, et al. Secukinumab 2-weekly vs. 4-weekly dosing in patients with plaque-type psoriasis: results from the randomized GAIN study. Br J Dermatol. 2021; 184:849.

86. Augustin M, Reich K, Yamauchi P, et al. Secukinumab dosing every 2 weeks demonstrated superior efficacy compared with dosing every 4 weeks in patients with psoriasis weighing 90 kg or more: results of a randomized controlled trial. . Br J Dermatol 2022; 186:942.

87. Shelton SK, Bai SR, Jordan JK, Sheehan AH. Ixekizumab: A Review of Its Use for the Management of Moderate to Severe Plaque Psoriasis. Ann Pharmacother. 2019;53(3):276-84.

88. Griffiths CE, Reich K, Lebwohl M, et al. Comparison of ixekizumab with etanercept or placebo in moderate-to-severe psoriasis (UNCOVER-2 and UNCOVER-3): results from two phase 3 randomised trials. Lancet. 2015; 386:541.

89. Gordon KB, Blauvelt A, Papp KA, et al. Phase 3 Trials of Ixekizumab in Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis. N Engl J Med 2016; 375:345.

90. Lebwohl M, Strober B, Menter A, et al. Phase 3 Studies Comparing Brodalumab with Ustekinumab in Psoriasis. N Engl J Med. 2015; 373:1318.

91. Papp KA, Reich K, Paul C, et al. A prospective phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study of brodalumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis. Br J Dermatol. 2016; 175:273.

92. Gordon KB, Foley P, Krueger JG, et al. Bimekizumab efficacy and safety in moderate to severe plaque psoriasis (BE READY): a multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised withdrawal phase 3 trial. Lancet. 2021;397(10273):475-86.

93. Reich K, Papp KA, Blauvelt A, et al. Bimekizumab versus ustekinumab for the treatment of moderate to severe plaque psoriasis (BE VIVID): efficacy and safety from a 52-week, multicentre, double-blind, active comparator and placebo controlled phase 3 trial. Lancet. 2021;397(10273):487-98.

94. Blair HA. Risankizumab: A Review in Moderate to Severe Plaque Psoriasis. Drugs. 2020;80(12):1235-1245.

95. Gordon KB, Strober B, Lebwohl M, et al. Efficacy and safety of risankizumab in moderate-to-severe plaque psoriasis (UltIMMa-1 and UltIMMa-2): results from two double-blind, randomised, placebo-controlled and ustekinumab-controlled phase 3 trials. . Lancet 2018; 392:650.

96. Reich K, Gooderham M, Thaçi D, et al. Risankizumab compared with adalimumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis (IMMvent): a randomised, double-blind, active-comparator-controlled phase 3 trial. Lancet. 2019; 394:576.

97. Warren RB, Blauvelt A, Poulin Y, et al. Efficacy and safety of risankizumab vs. secukinumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis (IMMerge): results from a phase III, randomized, open-label, efficacy-assessor-blinded clinical trial. . Br J Dermatol 2021; 184:50.

98. Al-Salama ZT, Scott LJ. Guselkumab: A Review in Moderate to Severe Plaque Psoriasis. Am J Clin Dermatol. 2018;19(6):907-18.

99. Blauvelt A, Papp KA, Griffiths CE, et al. Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the continuous treatment of patients with moderate to severe psoriasis: . Results from the phase III, double-blinded, placebo- and active comparator-controlled VOYAGE 1 trial. J Am Acad Dermatol. 2017; 76:405.

100. Reich K, Armstrong AW, Foley P, et al. Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the treatment of patients with moderate to severe psoriasis with randomized withdrawal and retreatment: . Results from the phase III, double-blind, placebo- and active comparator-controlled VOYAGE 2 trial. J Am Acad Dermatol. 2017; 76:418.

101. Langley RG, Tsai TF, Flavin S, et al. Efficacy and safety of guselkumab in patients with psoriasis who have an inadequate response to ustekinumab: results of the randomized, double-blind, phase III NAVIGATE trial. Br J Dermatol. 2018; 178:114.

102. Reich K, Armstrong AW, Langley RG, et al. Guselkumab versus secukinumab for the treatment of moderate-to-severe psoriasis (ECLIPSE): results from a phase 3, randomised controlled trial. Lancet. 2019; 394:831.

103. Blauvelt A, Leonardi C, Elewski B, et al. A head-to-head comparison of ixekizumab vs. guselkumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: 24-week efficacy and safety results from a randomized, double-blinded trial. Br J Dermatol.2021; 184:104.

104. Leonardi CL, Kimball AB, Papp KA, et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1). . Lancet 2008; 371:1665.

105. Kimball AB, Gordon KB, Fakharzadeh S, et al. Long-term efficacy of ustekinumab in patients with moderate-to-severe psoriasis: results from the PHOENIX 1 trial through up to 3 years. Br J Dermatol. 2012; 166:861.

106. Reich K, Papp KA, Blauvelt A, et al. Tildrakizumab versus placebo or etanercept for chronic plaque psoriasis (reSURFACE 1 and reSURFACE 2): results from two randomised controlled, phase 3 trials. Lancet. 2017; 390:276.

107. Bakshi H, Nagpal M, Singh M, Dhingra GA, Aggarwal G. Treatment of Psoriasis: A Comprehensive Review of Entire Therapies. Curr Drug Saf. 2020;15(2):82-104.

108. Wan MT, Alvarez J, Shin DB, et al. Head-to-head trials of systemic psoriasis therapies: a systematic review of study design and maximum acceptable treatment differences. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2019;33(1):42-55.

109. Reich K, Pinter A, Lacour JP, et al. Comparison of ixekizumab with ustekinumab in moderate-to-severe psoriasis: 24-week results from IXORA-S, a phase III study. Br J Dermatol. 2017;177(4):1014-23.

110. Blauvelt A, Papp K, Gottlieb A, et al. A head-to-head comparison of ixekizumab vs. guselkumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: 12-week efficacy, safety and speed of response from a randomized, double-blinded trial. Br J Dermatol. 2020;182(6):1348-58.

111. Ruggiero A, Fabbrocini G, Cinelli E, Megna M. Real world practice indirect comparison between guselkumab and risankizumab: Results from an Italian retrospective study. Dermatol Ther. 2022;35(1):15214.

112. Song GG, Lee YH. Relative efficacy and safety of secukinumab and guselkumab for the treatment of active psoriatic arthritis: A network meta-analysis. Int J Clin Pharmacol Ther. 2021;59(6):433-41.

113. Herrera-Acosta E, Garriga-Martina GG, Suárez-Pérez JA, et al. Comparative study of the efficacy and safety of secukinumab vs ixekizumab in moderate-to-severe psoriasis after 1 year of treatment: Real-world practice. Dermatol Ther. 2020;33(3):13313.

114. Sotiriou E, Bakirtzi K, Papadimitriou I, et al. A head-to-head comparison of risankizumab and ixekizumab for genital psoriasis: a real-life, 24-week, prospective study. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2022;36(5):359-61.

115. Beygi S, Lajevardi V, Abedini R. C-reactive protein in psoriasis: a review of the literature. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2014;28(6):700-11.

116. Karataş A, Gerçek AN, Öz B, et al. The effect of secukinumab treatment on hematological parameters in ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis. Eur J Rheumatol. 2020;7(4):169–72.

117. McInnes IB, Sieper J, Braun J, et al. Efficacy and safety of secukinumab, a fully human anti-interleukin-17A monoclonal antibody, in patients with moderate-to-severe psoriatic arthritis:. A 24-week, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase II proof-of-concept trial. Ann Rheum Dis. 2014;73:349–56.

118. Braun J, Deodhar A, Landewé R, et al. Impact of baseline C-reactive protein levels on the response to secukinumab in ankylosing spondylitis: 3-year pooled data from two phase III studies. RMD Open. 2018;4:000749.

119. Leonardi C, Matheson R, Zachariae C, et al. Anti-interleukin-17 monoclonal antibody ixekizumab in chronic plaque psoriasis. N Engl J Med. 2012;366(13):1190-9.

120. McCarthy MK, Zhu L, Procario MC, Weinberg JB. IL-17 contributes to neutrophil recruitment but not to control of viral replication during acute mouse adenovirus type 1 respiratory infection. Virology. 2014;456-457:259-67.

121. Deodhar A, Mease PJ, McInnes IB, et al. Long-term safety of secukinumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis, psoriatic arthritis, and ankylosing

spondylitis: integrated pooled clinical trial and post-marketing surveillance data. . Arthritis Res Ther. 2019;21(1):111.

122. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012-. Guselkumab. [Updated 2018 Jun 26]. . Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548270/.

123. Ritchlin CT, Helliwell PS, Boehncke WH, et al. Guselkumab, an inhibitor of the IL-23p19 subunit, provides sustained improvement in signs and symptoms of active psoriatic arthritis: . 1 year results of a phase III randomised study of patients who were biologic-naïve or TNFα inhibitor-experienced. RMD Open. 2021;7(1):001457.

124. Kristensen LE, Keiserman M, Papp K, et al. Efficacy and safety of risankizumab for active psoriatic arthritis: 24-week results from the randomised, double-blind, phase 3 KEEPsAKE 1 trial. Ann Rheum Dis. 2022;81(2):225-31.

125. Piaserico S, Messina F, Russo FP. Managing psoriasis in patients with HBV or HCV infection: practical considerations. Am J Clin Dermatol. 2019;20(6):829–45.

126. Kaushik SB, Lebwohl MG. Psoriasis: which therapy for which patient: focus on special populations and chronic infections. J Am Acad Dermatol. 2019;80(1):43–53.