

PSORİAZİSTE SİSTEMİK TEDAVİ:Ne zaman? Nasıl?

Prof Dr Hayriye Sarıcaoğlu
Uludağ Üniv Tıp Fak BURSA 2014



Tedaviye genel yaklaşım

- ▶ **Tetikleyici faktörleri dışlamak**
Fokal enfeksiyonlar, ilaçlar ve psikolojik stres
Alkol tüketimi, sigara alışkanlığı ve obezite
Endokrin bozukluklar
- ▶ **Klinik form**
- ▶ **Hastalık şiddetini değerlendirmek**
PAŞİ, DYKİ, VYA
- ▶ **Daha önceki tedavilere yanıt**
- ▶ **Komorbiditeler**

Psoriaziste Sistemik Tedavi

- ▶ %10'dan fazla tutulum
%10'dan az(yaşam kalitesine negatif etki)
Şiddetli el- ayak tutulumu
Saçlı deri, genital bölge,yüz
- ▶ Ps. Püstüloza
- ▶ Ps. Eritrodermisi
- ▶ Ps. Artrit- tırnak tutulumu
- ▶ Topikal tedaviye ve Fototerapiye yanıtsızlık

Psoriasis Patogenezi

- ▶ **Psoriasis inflamatuvar epitelyal bir hastalıktır**
- ▶ Psoriasis immün fonksiyonlarda ve keratinosit biyolojisinde yer alan genlerdeki polimorfizmin neden olduğu poligenik bir hastalıktır
- ▶ **Yardımcı T hücre tip 1 (Th 1) hastalığı**
Th1 sitokin (IFN- γ ve IL-2) miktarı artmış
- ▶ Lezyonlu derideki ölçümler ve hayvan çalışmalarında IL-12, IL-23 ve IL-15'in de hastalığa katılımı gösterilmiştir

Psoriaziste Sistemik Tedavi

- ▶ **Metotreksat (Emthexate, Metoject, Metoart)**
- ▶ **Siklosporin (Sandimmun, Drosporin)**
- ▶ **Asitretin (Neotigason)**
- ▶ **Biyolojik ajanlar**

Metotreksatın etki mekanizmaları

- ▶ Hücre çoğalmasında azalma
- ▶ İnflamatuvar hücre kemotaksisinde supresyon
- ▶ Monosit/makrofaj aktivasyonunun inhibisyonu
- ▶ Bazofillerden histamin salınımının inhibisyonu
- ▶ Lenfosit fonksiyonlarının inhibisyonu

Kalb RE, et al Methotrexate and psoriasis:....J Am Acad Dermatol
2009;60:824-37.



**SK 26 y.K. Saçlı deride psoriyazis plakları
Sağ el işaret parmağında 5 aydan beri
yüksük tırnak, subungual hiperkeratoz , onikoliz**

**metotreksat
2.5 mg/ hafta 1L toplam 6 defa**

Metotreksatın yan etkileri

Hastaların %73'ünde yan etki görülmüştür

- ▶ Yan etkiler yüksek doza bağılı olarak artar
- ▶ Tedavinin başlangıcında olur
- ▶ Yaşlı ve genel durumu bozuk olanlarda daha fazla görülür
- ▶ Haftada bir gün ve bölünmüş dozlar yan etkilerin azalmasını sağlar

Metotreksatın yan etkileri

- ▶ **Pansitopeni –Hepatotoksisite**

Hb, lökosit, trombosit

Karaciğer fonksiyon testleri bozukluğu(%8–67)

- ▶ **Bulantı ve kusma (%10–30)..... *H2 blokerler***

- ▶ Geçici iştahsızlık, karın ağrısı, diyare, dispeptik yakınmalar, birlikte NSAİ alanlarda mide ülseri

- ▶ Oral ülserasyon ve ağrı yüksek dozla ilişkilidir

- ▶ Deride ülserasyonlar....*Topikal anestezikler ve düşük potensli steroidler*

Risk faktörleri

Karaciğer toksisitesi

Hastanın ileri yaşta olması,
Renal fonksiyon bozukluğu, diyabet, obezite,
Önceden arsenik, vit A, alkol gibi hepatotoksik
ajanların kullanılmış olması
Kronik hepatit B ve C enfeksiyonu

Kİ toksisitesi

Yaşlılık, kreatinin klirensinin düşük olması, birlikte NSAİ
kullanılması
Miyelosüpresyon ilk 7-10 günde ortaya çıkar

Dermatolojik dozlarda kanser riskini arttırmaz

Akciğer, meme, serviks kanserleri ve metastazlı SCC bildirilmiştir

Yüksek doz (3 gr veya 4 yıldan uzun süre)

Pulmoner yan etkiler

Psoriasis tedavi dozunda böbrek hasarı olmaz
İdrarın alkalileştirilmesi ve bol sıvı alınması
önerilmektedir

- ▶ Reversibl oligospermi
- ▶ Metotreksat osteopatisi

Tedavi sırasında laboratuvar kontrolleri

İlk ay **haftada bir kere** bir sonraki dozu vermeden önce testler yapılır

İkinci, üçüncü ayda aylık , 4 aydan sonra daha uzun aralarla testler tekrarlanmalıdır

Haftalık doz bir günde tek doz halinde veya 3'e bölünmüş olarak verilebilir.

İlaç etkileşimleri

I. Plazma proteinlerine bağlanmayı engelleyen ilaçlar:

*salisilatlar, NSAİ
sulfonamidler
fenitoin
kloramfenikol .*

*tetrasiklin
TMP-SMX
probenesid,*

II. Renal tübüler transportu azaltan ilaçlar:

*salisilatlar, NSAİ
probenesid
penisilin
sulfonamidler*

*organik asitler
furosemid
askorbik asit*

III. Hepatotoksik olduğu bilinen ilaçlar ve alkol

IV. Folik asit metabolizmasını bozan ilaçlar:

TMP, sulfonamidler, dapson

Siklosporin

- ▶ T hücre inhibisyonu
 - ▶ Siklofilin + cysA kompleksi
 - ▶ Kalsinörin inhibisyonu
 - ▶ Sinyal yolu inhibisyonu
 - ▶ Sitokin baskılanması
-
- ▶ Yanıt ikinci haftada başlar
 - ▶ Teratojenik değil
 - ▶ Emzirme önerilmemekte

Siklosporin Takip

- ▶ Üre,kreatinin,TA
- ▶ İdrar analizi
- ▶ Hemogram, lipit profili
- ▶ Mg, K, ürik asit
- ▶ İlk ay 15 günde bir, sonra ayda ve 3 ayda bir tekrar

Siklosporin hangi hastalarda kullanılmaz

- ▶ Anormal böbrek fonksiyonları
- ▶ Hipertansiyon, obezite
- ▶ Malignite
- ▶ Canlı aşı uyg. sırasında
- ▶ PUVA >200 seans tedavi hikayesi
- ▶ ACE inhibitörleri ve tiazid grb diüretik kullanan

Cys A Kons. arttıran ve azaltan İlaçlar

Kalsiyum kanal

Antibiyotik

- Klaritromisin
- Eritromisin

Diğer ilaçlar

- ▶ Allopurinol
- ▶ Bromikriptin
- ▶ Danazol
- ▶ Metoklopromide

Antifungaller

Antibiyotikler

- ▶ Nafsilin
- ▶ Rifampin

Diğer ilaçlar

- ▶ Oktreotid
- ▶ Tiklopidin

Antikonvulzanlar

- ▶ Karbamezepin
- ▶ Fenobarbital
- ▶ Fenitoin

Asitretin (Neotigason)

Anormal hücre çoğalmasını azaltır
T-hücre cevabını düzenler

- ▶ İdame tedavide de etkili
- ▶ Tek başına etkinliği en azdır
- ▶ Kronik plak psoriaziste kombine tedavi
- ▶ **Püstüler psoriaziste asitretinle hızlı ve yüksek yanıt**
- ▶ Psoriatik tırnak ve psoriatik artritte çok az etkilidir

Asitretin

Tedavi öncesi değerlendirme:

Kontrendikasyon açısından ayrıntılı anamnez

- ▶ KC Fonksiyon testleri
- ▶ Serum kolesterol ve trigliserid düzeyleri
- ▶ Gebelik testi
- ▶ Spinal grafi(uzun süre tedavi planlanıyorsa, tedavinin ilk 3 ayında)

Tedavi esnasında değerlendirme:

- ▶ Mukokutanöz yan etki takibi
- ▶ Serum kolesterol, trigliserid, karaciğer enzim takibi (ilk 6 hafta 2 haftada bir, sonra her 6 – 12 haftada bir)
- ▶ Serum kreatinini (yaşlı veya hafif – orta böbrek disfonksiyonu olan hastalarda)
- ▶ 2 yılda bir hiperostoz açısından anamnez ve spinal grafi
- ▶ Gebelik testi

Asitretin

Kontrendikasyonları

- ▶ Orta-şiddetli karaciğer fonksiyon bozukluğu
- ▶ Şiddetli böbrek disfonksiyonu
- ▶ Gebelik ve laktasyon
- ▶ Tedavi esnasında ve sonraki 3 yıl kontrasepsiyon sağlayamayacak potansiyeldeki doğurgan kadınlar
- ▶ Kontrol altına alınmayan hiperlipidemi (özellikle hipertrigliseridemi)
- ▶ Retinoidlerle etkileşen ilaç kullanımı
- ▶ Eşlik eden hepatotoksik ilaç kullanımı
- ▶ Kontrolsüz diabet
- ▶ Alkol bağımlılığı

Yan etkiler

Mukokutanöz yan etkiler:

- ▶ **Keilit** (İlacın etkin düzeyde olduğunu göstermesi açısından gerekli bir yan etki)
- ▶ Göz, burun ve oral mukoza kuruluğu
- ▶ Epistaksis
- ▶ Kserozis
- ▶ Kırılgan tırnaklar
- ▶ Saç dökülmesi
- ▶ Deride yanma ve hassasiyet
- ▶ Başlangıç döneminde (genellikle ilk 4 hafta) psoriaziste alevlenme
- ▶ Retinoid dermatiti (kontROLSÜZ psoriazise benzer bir tablo)
- ▶ Periungual piyojenik granulomlar (uzun süre kullanımda)

Özetle;

- ▶ Psoriatik artrit, eritrodermi, tırnak tutulumu : Metotreksat
- ▶ Eritrodermi : Siklosporin, MTX
- ▶ Aktif, punktat-guttat lezyonlar : Siklosporin
- ▶ Palmoplanter hiperkeratozik : Asitretin
- ▶ Püstüler psoriazis : Asitretin

Biyolojik ajanlar

- Sadece Psoriasis nedeniyle olan bağışıklık mekanizmalarını etkiler
- Daha az böbrek, karaciğer ve hematolojik yan etki
- Teratojenik değil
- Maliyeti yüksek

- ▶ **ETANERSEPT (Enbrel)**
- ▶ **INFLIKSIMAB(Remicade)**
- ▶ **ADALIMUMAB(Humira)**
- ▶ **USTEKİNUMAB (Stelara)**

Biyolojik Ajanlar Kimlere uyguluyoruz?

Aşağıdakilerden en az biri:

- Şiddetli ve hayatı tehdit eden psoriasis olanlar
(6 aydan fazla süredir şiddetli)
- Standart tedaviye cevapsız
- İlaça bağlı toksisite gelişen ve alternatif standart tedavi alamayan
- Siklosporin, metotreksat kullanımını engelleyen ciddi komorbiditesi olanlar
- Hastalığı sadece tekrarlayan yatışlarla kontrol edilebilen
- Psoriatik artriti, anti-TNF ajanlarla tedavi kriterlerine uyanlar

Tüberküloz ;

- ▶ TNF- α blokan tedavi adayı olan hastalar PPD testi yapılır ve Göğüs hastalıkları konsültasyonu istenir (bireysel, aile anamnezi, yaşam koşulları)
- ▶ İmmunsupresif hastalarda PPD testi > 5 mm pozitif kabul edilir
Test negatif olanlarda enfeksiyon ekarte edilemeyebilir
- ▶ PPD testi > 5 mm olanlarda tedaviden 3 hafta önce ve takiben 9 ay boyunca INH ile koruma gerekli

Psoriazis polikliniđi Sistemik Tedaviler

	Kadın	Erkek	Toplam
▶ Metotreksat	149	157	306
▶ Siklosporin	91	96	187
▶ Asitretin	19	25	14
▶ Adalimumab	56	62	119
▶ İnfliximab	40	50	90
▶ Etanercept	26	22	48

SONUÇ

- ▶ Psoriazisin klinik şekli, eşlik eden hast. hastanın tercihi, doktor tercihi ve lokal imkanlara dayanır
- ▶ Kliniğimizde şiddetli ve klasik tedavilere dirençli olgularda bütün sistemik tedaviler başarıyla kullanılmakta; 2003 yılından beri biyolojik ajan tedavisi uygulanmaktadır
- ▶ **Düzenli kontroller oldukça önemlidir**
- ▶ **PSORİAZİS TEDAVİSİ SABIR VE TUTARLILIK GEREKTİRİR**

TEŞEKKÜRLER..



Kontrendike kombinasyonlar

- ▶ **Asitretin ve siklosporin** kombinasyonu asitretinle siklosporini inaktive eden sitokrom p450 sisteminin inhibe olması nedeniyle **siklosporin birikim riski** taşır
- ▶ Siklosporin ve foto(kemo)terapi kombinasyonu.. **SCC riski**
- ▶ Metotreksat ve PUVA kombinasyonu..... **SCC riski**
- ▶ Kömür katranı ve PUVA kombinasyonu.... **fotoksik yanıt**
- ▶ Siklosporin ve metotreksat **immunosüpresyon artar**
- ▶ Metotreksat ve asitretin .. **şiddetli hepatotoksisite** yakın izlem gerekir

.....ROTASYONEL TEDAVİ