



T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

PROF. DR. CEMİL TAŞCIOğLU SAğLIK UYGULAMA VE

ARAŞTIRMA MERKEZİ

DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI KLİNİğİ

**PSÖRİASİS HASTALARINDA IL-17 VE IL-23 İNHİBİTÖR
TEDAVİLERİNİN ETKİNLİK, GÜVENLİK, İLAÇTA SAğKALIM
VE İNFLAMATUVAR PARAMETRELER ÜZERİNE ETKİSİNİN
RETROSPEKTİF İNCELENMESİ**

Dr. Esra Yıldırım Bay

İSTANBUL / 2023



T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

PROF. DR. CEMİL TAŞCIOĞLU SAĞLIK UYGULAMA VE

ARAŞTIRMA MERKEZİ

DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

**PSÖRİASİS HASTALARINDA IL-17 VE IL-23 İNHİBİTÖR
TEDAVİLERİNİN ETKİNLİK, GÜVENLİK, İLAÇTA SAĞKALIM
VE İNFLAMATUVAR PARAMETRELER ÜZERİNE ETKİSİNİN
RETROSPEKTİF İNCELENMESİ**

Dr. Esra Yıldırım Bay

Tez danışmanı: Doç. Dr. İlteriş Oğuz Topal

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL / 2023

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bana bilgi ve tecrübelerini aktaran, akademik yönden gelişmem için fırsatlar sunarak bana destek olan, tez danışmanım ve saygıdeğer hocam Doç. Dr. İlteriş Oğuz Topal'a,

Bilgilerini esirgmeden paylaşan ve bize kucak açan değerli uzmanlarım Doç. Dr. Ezgi Aktaş'a, Başasistan Dr. Ralfi Singer'e, Dr. Ayşe Seza Kunter'e ve kliniğimiz bünyesinde birlikte çalıştığım tüm uzmanlarıma, bu süreçteki destek ve yardımları için Bakırçay Üniversitesi Çiğli Eğitim Araştırma Hastanesi Dermatoloji Kliniğinden Uzm. Dr. Sinan Doğan'a,

Dört yıllık asistanlık serüvenimde birlikte büyüyüp geliştiğim; tüm sevincimi, üzüntümü paylaştığım, geriye dönüp baktığımda her zaman iyi ki dedirtecek çok sevdiğim asistan doktor arkadaşlarıma; özellikle birlikteyken çoğalıp, güç aldığım canım eşkıdemim Elif Moustafa'ya, tüm asistanlık ve tez sürecimde elinden gelen her desteği karşılıksız veren kıdemlim, canım arkadaşım Uzm. Dr. İlayda Uysal'a, bilgisiyile geleceğe ışık saçacak canım arkadaşım Servet Topal'a, ne zaman zorlansam her zaman cevabını bir şekilde bulacağını bildiğim kıdemlim Uzm. Dr. Onur Gündoğdu'ya,

Huzurlu bir çalışma ortamı sunan kliniğimiz hemşirelerinden Sevtap Dedeli ve Filiz Yazgan nezdinde tüm hemşire, sekreter ve personele,

Beni yetiştiren, her zor süreçte ve yol ayrımında aldığım kararlara saygı duyup beni destekleyen, her zaman elimden tutan ve arkamda duran, varlıklarıyla övündüğüm çok kıymetli ve güzel aileme,

Tanıştığımız günden bu yana her zorluğu birlikte aştığımız, sevgi ve desteğini esirgemeyen, yaratıcı fikir ve düşünce yapısıyla çevresine ilham olan, en güzel yol arkadaşı ve biricik eşim Mesut Bay'a,

Sonsuz teşekkür ve saygılarımı sunuyorum.

Dr. Esra Yıldırım Bay

İstanbul, 2023

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
SİMGELER VE KISALTMALAR	vi
TABLO LİSTESİ	viii
ŞEKİL LİSTESİ	x
ÖZET	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. PSÖRİASİS VULGARİS.....	3
2.1.1. Tarihçe	3
2.1.2. Epidemiyoloji	3
2.1.3. Etiyoloji ve Patogenez	4
2.1.3.1. Genetik faktörler	4
2.1.3.2. İmmünolojik faktörler	5
2.1.3.3. Tetikleyici faktörler	6
2.1.3.3.1. Travma	6
2.1.3.3.2. Enfeksiyonlar	7
2.1.3.3.3. İlaçlar	7
2.1.3.3.4. Psikojenik faktörler	7
2.1.3.3.5. Endokrinolojik faktörler	8
2.1.3.3.6. Alkol ve sigara	8

2.1.3.3.7. Diyet, obezite ve kardiyometabolik hastalıklar	8
2.1.4. Klinik Özellikler	10
2.1.4.1. Plak psöriasis (vulgaris)	10
2.1.4.2. Guttat psöriasis	10
2.1.4.3. İnvers psöriasis	10
2.1.4.4. Püstüler psöriasis	10
2.1.4.5. Eritrodermik psöriasis	10
2.1.5. Tanı	11
2.1.6. Histopatoloji	12
2.1.7. Ayırıcı Tanı	12
2.1.8. Psöriasis Şiddet Değerlendirmesi ve Skorlaması	13
2.1.8.1. Psöriasis alan ve şiddet indeksi.....	13
2.1.8.2. Vücut yüzey alanı	13
2.1.8.3. Doktorun global değerlendirme	14
2.1.8.4. Dermatoloji yaşam kalite indeksi	14
2.1.8.5. VAS (Visual analogue scale) pruritus değeri	14
2.1.9. Tedavi	14
2.1.9.1. Topikal tedaviler	15
2.1.9.1.1. Topikal kortikosteroidler	16
2.1.9.1.2. Vitamin D3 analogları	16
2.1.9.1.3. Retinoidler	16
2.1.9.1.4. Kalsinörin inhibitörleri	16

2.1.9.1.5. Nemlendiriciler	16
2.1.9.1.6. Keratolitikler	16
2.1.9.1.7. Antralin	16
2.1.9.2. Fototerapi	16
2.1.9.3. Konvansiyonel sistemik tedaviler	17
2.1.9.3.1. Metotreksat	17
2.1.9.3.2. Retinoidler	17
2.1.9.3.3. Siklosporin	17
2.1.9.4. Biyolojik tedaviler	18
2.1.9.4.1. TNF- α inhibitörleri	18
2.1.9.4.2. IL-12/23 inhibitörü	19
2.1.9.4.3. IL-17A inhibitör tedavileri	19
2.1.9.4.4. IL-23 inhibitör tedavileri	20
2.2. İLAÇTA ETKİNLİK, GÜVENLİK, SAĞKALIM	21
2.3. PSÖRİASİSTE İNFLAMATUVAR PARAMETRELER	22
3. GEREÇ VE YÖNTEM	24
3.1. ÇALIŞMA GRUBUNUN OLUŞTURULMASI	24
3.2. ÇALIŞMANIN YÖNTEMİ	24
3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	26
4. BULGULAR	27
4.1. Demografik ve Hastalığa İlişkin Özellikler	27
4.2. Etkinlik Verileri	32

4.3. Güvenlik, İlaçta Sağkalım ve İlaç Kesimini Öngören Risk Faktörleri	42
4.4. Sistemik İnflamasyon İndeksi ve C-reaktif Protein Verileri	49
5. TARTIŞMA	53
5.1. Demografik Özellikler ve Hastalık Değerlendirmeleri	53
5.2. Etkinlik Değerlendirmeleri	55
5.2.1. PAŞİ Verileri	55
5.2.2. DYKİ ve VASP Verileri	60
5.3. Grupların Güvenlik Verileri	63
5.4. İlaçta Sağkalım ve İlaç Kesimini Öngören Risk Faktörleri	66
5.5. Biyolojik İlaçlar ve İnflamatuvar Parametreler	71
6. SONUÇLAR	73
7. KAYNAKLAR	76
EKLER	88
Ek-1	88
Ek-2	91
Ek-3	95
Ek-4	99

SİMGELER VE KISALTMALAR

AMP: Antimikrobiyal peptit

BİYO-DENEYİMLİ: Biyolojik-deneyimli hastalar

BİYO-NAİF: Biyolojik-naif olan hastalar

CARD14: Caspase recruitment domain family member 14

CLA: Kutanöz lenfositle ilişkili antijen

CRP: C-reaktif protein

DYKİ: Dermatoloji yaşam kalite indeksi

ERAP1: Endoplazmik retikulum aminopeptidaz 1

GYÇ: Gerçek yaşam çalışması

HIV: Human immunodeficiency virus

HLA: Human Leucocyte Antigen (insan lökosit antijenleri)

IFN: İnterferonlar

Ig: İmmünoglobulin

IL: İnterlökin

INH: İzoniazid

İYE: İdrar yolu enfeksiyonu

KCFT: Karaciğer fonksiyon testleri

KST: Kortikosteroidler

MetS: Metabolik sendrom

NF: Nükleer faktör

PAŞİ: Psöriasis alan ve şiddet indeksi

pDH: Plasmositoid dendritik hücreler

PsA: Psöriatik artrit

PSORS: Psoriasis susceptibility loci (psoriasis yatkınlık bölgeleri)

PSÖ: Psöriasis Semptom Ölçeği

RKÇ: Randomize kontrollü çalışmalar

TNF- α : Tümör nekrotizan faktör

ÜSYE: Üst solunum yolu enfeksiyonu

VASP: Visual Analogue Scale skin pruritus

VKİ: Vücut kitle indeksi

VYA: Vücut yüzey alanı

YE: Yan etki

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Psöriaste hastalık şiddet değerlendirmesi ve tedavi.....	15
Tablo 2. Grupların demografik özellikleri	27
Tablo 3. Grupların hastalık ve hastalığa ait özellikleri	28
Tablo 4. Grupların ek sistemik hastalık açısından karşılaştırılması	29
Tablo 5a. Grupların önceden kullandıkları psöriasis tedavileri ve tedaviye ait özellikleri	30
Tablo 5b. Geçiş yapılan tedaviler ve daha önce kullanılan biyolojik tedavi sayıları	31
Tablo 6a. Grupların PAŞİ ortalaması, PAŞİ 50, 75, 90 ve 100 yanıtlarının haftalara göre değişimi	34
Tablo 6b. Grupların PAŞİ açısından, haftalara göre karşılaştırmalı bağımsız grup, alt grup analizleri	35
Tablo 7. IL-17 ve IL-23 inhibitör gruplarının PAŞİ 90 ve 100 yanıtlarının haftalara göre kıyaslanması	37
Tablo 8. Grupların ortalama DYKİ değerleri ve haftalara göre değişim karşılaştırması	38
Tablo 9. Grupların ortalama VASP değerleri ve haftalara göre değişim karşılaştırması	41
Tablo 10. Gruplarda 52 hafta boyunca gelişen yan etkiler ve güvenlik verilerinin karşılaştırılması	43
Tablo 11. Grupların tedavi seyirleri, tedavi süreleri, ilaç bırakma nedenleri..	44
Tablo 12. İlaç etken gruplarında 52. hafta ilaçta kalım oranları (%)	45
Tablo 13. IL-17 ve IL-23 inhibitör gruplarının 52. hafta ilaçta kalım oranları (%)	46

Tablo 14. İlaç kesilmesi risk faktörleri tek değişkenli Cox regresyon analizi	47
Tablo 15. İlaç kesilmesi risk faktörleri çok değişkenli Cox regresyon analizi (Model: tek değişkenli analizde $p<0,250$ olan değişkenler).....	48
Tablo 16a. CRP değerinin haftalara göre değişimi ve grupların karşılaştırılması	49
Tablo 16b. CRP'nin gruplar ve haftalara göre bağımlı grup alt grup analizleri	50
Tablo 17a. Sİİ değerinin haftalara göre değişimi ve grupların karşılaştırılması.....	50
Tablo 17b. Sİİ'nin gruplar ve haftalara göre bağımlı grup alt grup analizleri	51
Tablo 18. PAŞİ, CRP, Sİİ değerlerinin haftalara göre % değişimlerinin korelasyon analizi	52

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Gruplardaki PAŞİ ortalamalarının haftalara göre değişimi.....	35
Şekil 2. 52 hafta boyunca, PAŞİ 100'e ulaşan hasta oranının gruplara göre karşılaştırılması.....	36
Şekil 3. Grupların haftalara göre PAŞİ 90 yanıt oranlarının karşılaştırılması	36
Şekil 4. Grupların 52. haftadaki PAŞİ 90 ve 100 yanıt oranlarının karşılaştırılması.....	37
Şekil 5. Grupların DYKİ değerinin haftalara göre değişim grafiği	39
Şekil 6. 52 hafta boyunca, DYKİ 0' a ulaşan hasta oranının gruplara göre karşılaştırılması	40
Şekil 7. Grupların VASP değerinin haftalara göre değişim grafiği	41
Şekil 8. 52 hafta boyunca, VASP 0' a ulaşan hasta oranının gruplara göre karşılaştırılması	42
Şekil 9. 52. haftada tedaviye devam eden, tedavisi kesilen ve takipten çıkan olgu oranlarının gruplara göre karşılaştırılması.....	45
Şekil 10. 52. haftada tedavi gruplarında ilaçta sağkalımın gruplara göre karşılaştırılması	46
Şekil 11. Grupların CRP değerinin haftalara göre değişim grafiği	51
Şekil 12. Grupların Sİİ değerinin haftalara göre değişim grafiği	52
Şekil 13. Risankizumab tedavi öncesi ve tedavinin 28. haftası	58
Şekil 14. Guselkumab tedavi öncesi ve tedavinin 16. haftası	59
Şekil 15. İksekizumab tedavi öncesi ve tedavinin 8. haftası.	59
Şekil 16. Sekukinumab tedavi öncesi ve tedavinin 8. haftası.	60

ÖZET

Amaç: Psöriasis, hastaların hayat kalitesini belirgin şekilde bozan, sistemik inflamatuvar bir hastalıktır. Psöriasis patogeneğinde interlökin (IL)-23/Th17 sitokin-hücre aksının önem kazanmasıyla, tedavide biyolojik ajan yolculuğu yönünü IL-17 ve IL-23 inhibitörlerine çevirmiştir. IL-17 ve IL-23 inhibitörleri faz III ve gerçek yaşam çalışmalarında etkili ve güvenli olarak raporlanmasına rağmen, elde edilen veriler IL-17 ve IL-23 inhibitörlerini karşılaştırma açısından kısıtlı kalmaktadır. Bu çalışmada, orta-şiddetli psöriasis için ülkemizde kullanımı mevcut olan guselkumab, risankizumab, sekukinumab, iksekizumab tedavilerinden birini almış hastaların, 1 yıllık gerçek yaşam verileri incelenerek; tedavilerin etkinlik, güvenlik, ilaçta sağkalım süreleri ve inflamatuvar parametreler üzerine etkilerinin araştırılıp karşılaştırılması ve ilaç kesilmesini öngören belirleyici değişkenlerin ortaya çıkarılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya Kasım 2021 - Kasım 2022 tarihleri arasında Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi Dermatoloji Kliniği ve Bakırçay Üniversitesi Çiğli Eğitim Araştırma Hastanesi Dermatoloji Kliniği psöriasis polikliniklerinde orta-şiddetli psöriasis tanısı ile takip edilen, endikasyon dahilinde standart doz guselkumab, risankizumab, sekukinumab, iksekizumab tedavilerinden birini almış ve/veya almakta olan, 18 yaş ve üzeri psöriasis hastaları dahil edildi. Çalışma retrospektif, gerçek yaşam kohort çalışması olarak tasarlandı. Çalışmada her ilaç grubunda 25 kişi olmak üzere toplam 100 hasta vardı. Tüm hastaların bir yıllık (52 hafta) dosya verileri retrospektif olarak değerlendirilip demografik özellikleri, ilaçta etkinlik, güvenlik, sağkalım, C-reaktif protein (CRP) ve sistemik inflamasyon indeksi (Sİİ) parametreleri takip haftalarına göre analiz edilerek karşılaştırıldı. İlaç kesilmesini öngören faktörler araştırıldı.

Bulgular: Demografik özellikler gruplar arasında benzerdi. 52. haftada guselkumab, risankizumab ve iksekizumab grubunun psöriasis alan ve şiddet indeksi (PAŞİ) ortalaması, sekukinumab alan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulundu ($p:0,001$). 52. haftada PAŞİ 50, 75, 90 ve 100'e

ulaşan hastaların oranı, sekukinumab için en düşüktü (sırasıyla p:0.004, p:0.012, p:0.001, p:0.008). Dermatoloji yaşam kalite indeksi (DYKİ) ortalaması 52. haftada guselkumab ve risankizumab grubunda, sekukinumabtan anlamlı düşükken (sırasıyla p:0.001, p<0.001); iksekizumab ile aralarında anlamlı fark yoktu (p:0.027). 52. haftada visual analogue scale skin pruritus (VASP) ortalaması, sekukinumab grubunda risankizumaba göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti (p:0.003). 52. haftada DYKİ 0 ve VASP 0'a ulaşan oranı sekukinumab grubunda diğeri gruplara göre anlamlı düşüktü (p<0.001, p<0.001).

Yan etki oranları tüm tedavi gruplarında benzerdi. Ancak iksekizumab grubunda enjeksiyon yeri reaksiyonu diğeri gruplara göre anlamlı yüksekti (p:0.012). 52. haftada ilaçta sağkalım guselkumab grubunda, iksekizumab ve sekukinumab gruplarına göre; risankizumab ve iksekizumab gruplarında sekukinumab grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı (p:0.010, p<0.001, p<0.001, p:0.015). Sekukinumab en düşük ilaçta sağkalıma sahipti.

Tek değışkenli Cox regresyon analizinde ailede 1. derece akrabalarda psöriasis öyküsü varlığı (p:0.046) ve başlangıç PAŞİ değıerinin yüksek olması (p:0.010); çok değışkenli Cox regresyon analizinde ise ilkökul mezunu olmak (p:0.026), ailede 2. derece akrabalarda psöriasis öyküsü varlığı (p:0.012) ve anti tümör nekrotizan faktör (TNF)- α tedavisinden geğıiş yapmak (p:0.007) ilaç kesilmesini öngören faktörler olarak tanımlandı. Başlangıç ve takip haftalarında CRP ve Sİİ değıerlerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p:0.282, p:0.679, p:0.798, p:0.936, p:0.828).

Sonuç: Çalışmamız psöriasteste 24-28. haftadan 52. haftaya kadar olan dönemde IL-23 inhibitörleriyle, IL-17 inhibitörlerinden daha yüksek PAŞİ 90 ve 100 yanıtlarına ulaşıldığını göstermiştir. Risankizumab IL-17 inhibitörleri kadar hızlı etkili bulunmuş, PAŞİ 100 yanıtları açısından 12-16. haftadan 52. haftaya kadar en yüksek yanıtın risankizumab grubunda olduğı görülmüştür. Tüm gruplarda PAŞİ, DYKİ ve VASP ortalamaları, takip haftalarında başlangıca göre düşmekle birlikte, risankizumab kaşıntıyı geçirmedi, hayat

kalitesini iyileştirmede ve cilt lezyonlarını temizlemede en yüksek etkinlikteki grup olarak saptanmıştır. Bu oranı sırasıyla guselkumab, iksekizumab ve sekukinumab izlemiştir. IL-23 inhibitörleri daha yüksek tedavide sağkalım oranlarına sahip bulunmuş ve ilaçta kalımın %43,1 ile en düşük sekukinumab grubunda olduğu belirlenmiştir. Daha önce kullanılan biyolojik tedavi sayısının ilaçta kalımı etkilemese de anti-TNF alfa tedavilerinden geçiş yapılmasının ilacı kesmede risk faktörü olduğu tespit edilmiştir. Çalışmamızda ciddi yan etkiler izlenmemiş olup, bu tedavilerin olumlu güvenlik profiline sahip oldukları saptanmıştır. Tüm biyolojik ajanların inflamasyonu baskılayarak CRP, SIİ indeksinde düşmeye neden oldukları görülmüştür. Psöriasis tedavisinde inflamasyona neden olan sitokinler ve bunlara yönelik tedavilerin keşfedilmesi tedavi seçeneklerinin artmasını sağlamıştır. Biyolojik tedaviler inflamasyonu baskılamakta ve yaşam kalitesinde düzelmeyi sağlamaktadır. Ancak her hasta için baskın patogenetik mekanizmanın bilinmemesi ve eşlik eden çevresel faktörlerin de bulunması nedeniyle tedaviye karar verirken hastaya spesifik seçenekler belirlenmelidir. Çalışmamız guselkumab, risankizumab, iksekizumab ve sekukinumabın gerçek yaşam verilerinin karşılaştırılmasına olanak sağlayarak tedavi seçimine ve bireyselleştirilmesine yardımcı olabilir. Bu verilerin doğrulanması için daha büyük örneklem grubunda yapılacak prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: psöriasis, IL-17, IL-23, etkinlik, güvenlik, sağkalım

ABSTRACT

RETROSPECTIVE ANALYSIS OF EFFICACY, SAFETY, DRUG SURVIVAL AND INFLAMMATORY PARAMETERS OF IL-17 AND IL-23 INHIBITOR TREATMENTS IN PSORIASIS PATIENTS

Aim: Psoriasis is a systemic inflammatory disease that significantly impairs the life quality of the patients. The biological agent journey in treatment has turned to interleukin (IL)-17 and IL-23 inhibitors, with the understanding of the importance of the IL-23/Th17 cytokine-cell axis in the pathogenesis of psoriasis. Although IL-17 and IL-23 inhibitors have been reported as effective and safe in phase III and real-life studies, the data obtained are limited for comparing IL-17 and IL-23 inhibitors. In this study, it was aimed to investigate and compare the efficacy, safety, drug survival times and inflammatory parameters by retrospectively examining the 1-year real-world data of patients who received one of the treatments such as guselkumab, risankizumab, secukinumab, ixekizumab, which are available in our country for moderate-to-severe psoriasis, and to reveal the determinant variables.

Materials and Methods: The study was conducted between November 2021 and November 2022 at Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu City Hospital Dermatology Clinic and Bakırçay University Çiğli Training and Research Hospital Dermatology Clinic follow-up outpatient clinics. Psoriasis patients aged 18 years and older, followed up with the diagnosis of moderate-severe psoriasis, who received and/or were taking one of the standard doses of guselkumab, risankizumab, secukinumab, ixekizumab within the indications, were included in the study. In the study, there were a total of 100 patients, 25 in each drug group. File data of all patients for one year (52 weeks) were evaluated retrospectively, and demographic characteristics, drug efficacy, safety, survival, c-reactive protein (CRP) and systemic inflammation index (SII) parameters were analyzed and compared according to follow-up weeks. Factors predicting drug discontinuation were investigated.

Results: Demographic characteristics were similar between groups. At 52 weeks, the mean psoriasis area and severity index (PASI) of the guselkumab, risankizumab, and ixekizumab groups was statistically significantly lower than the group receiving secukinumab. The rates of patients achieving PASI 75, 90, and 100 at week 52 was highest for risankizumab. The rates of patients achieving PASI 75, 90, and 100 was the lowest for secukinumab statistically significant. While the mean dermatology quality of life index (DLQI) was lower than secukinumab in the guselkumab and risankizumab groups at week 52, there was no significant difference between them and ixekizumab. At 52 weeks, the mean visual analogue scale skin pruritus (VASP) was statistically significantly higher in the secukinumab group compared to risankizumab.

Adverse effects rates were similar in all treatment groups. However, injection site reaction was significantly higher in the ixekizumab group than in the other groups. At 52 weeks, drug survival was statistically significantly higher in the guselkumab group than in the ixekizumab and secukinumab groups. At 52 weeks, drug survival was statistically significantly higher in the risankizumab and ixekizumab groups compared to the secukinumab group. Secukinumab had the lowest drug survival.

In univariate Cox regression analysis, a family history of psoriasis in first-degree relatives and a high initial PASI value; In the multivariate Cox regression analysis, being a primary school graduate, having a family history of psoriasis in second degree relatives, and switching from anti-TNF- α therapy were defined as the factors predicting drug discontinuation. There was no statistically significant difference between the groups in CRP and SII values at baseline and follow-up weeks.

Conclusion: Our study showed that higher PASI 90 and 100 responses were achieved with IL-23 inhibitors than with IL-17 inhibitors in the period from week 24-28 to week 52 in psoriasis. Risankizumab was found to be as fast-acting as IL-17 inhibitors. In terms of PASI 100 responses, from week 12-16 to week 52, the highest response was seen in the risankizumab group.

Although the mean of PASI, DYKI, and VASP in all treatment groups decreased from baseline at each follow-up week; risankizumab was found to be the group with the highest efficacy in relieving itching, improving quality of life, and clearing skin lesions. This rate was followed by guselkumab, ixekizumab and secukinumab, respectively. IL-23 inhibitors had higher on drug survival rates. The lowest drug survival rate at 52 weeks was observed in the secukinumab group with a rate of 43.1%. Although the number of biological treatments used previously did not affect drug retention, it was determined that switching from anti-TNF- α treatments that was a risk factor for discontinuing the drug. Serious side effects were not observed in our study, and it was observed that these treatments had a positive safety profile. It was observed that all biological agents suppressed inflammation and caused a decrease in CRP and SII values. In the treatment of psoriasis, the discovery of inflammatory cytokines and treatments for them has led to an increase in treatment options. Biological treatments suppress inflammation and improve quality of life. However, because the dominant pathogenetic mechanism is not known for each patient and there are accompanying environmental factors, patient-specific options should be determined when deciding on treatment. Our study may help individualize treatment and choice treatment by enabling the comparison of real-life data of guselkumab, risankizumab, ixekizumab, and secukinumab. Prospective studies with larger sample groups are needed to confirm these data.

Keyword: psoriasis, IL-17, IL-23, efficacy, safety, survival

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Psöriasis toplumun %2 ile %3'ünde görülen, eritemli-skuamlı plaklarla karakterize, poligenik kalıtılan, sistemik inflamatuvar bir hastalıktır (1–3). Psöriasisin metabolik sendrom (MetS), ateroskleroz, kardiyovasküler hastalıklar, psöriatik artrit (PsA), hepatosteatoz gibi pek çok komorbidite ile ilişkilendirilmesi sistemik inflamatuvar bir hastalık olarak kabul edilmesinin önemli nedenlerindendir. Hastalığın inflamatuvar doğasının verilen sistemik tedavilerle azaltılıp azaltılamayacağı merak konusu olmuş ve bu konu ile ilgili pek çok çalışma yapılmıştır. Aynı zamanda inflamasyon azalmasını gösterilebilecek ucuz, pratik laboratuvar parametreleri de araştırılmaya devam etmektedir. Sistemik inflamasyon indeksi (Sİİ) (nötrofil X trombosit / lenfosit), kronik inflamasyon hakkında fikir verebileceği düşünüerek kullanıma girmiş, tam kan sayımının üç ana parametresini içeren yeni bir tam kan hücresi indeksidir (4).

Psöriasis patogenezi tam olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte, son dönemde patogeneze esas sorumlu tutulan IL-23/Th17 sitokin-hücre aksıdır. Bu nedenle tedavide IL-17 ve IL-23 inhibitörleri ön plana çıkmıştır (5,6). IL-17 inhibisyonu yapan sekukinumab ve iksekizumab orta-şiddetli psöriasis tedavisinde etkili ve güvenli bulunan, IL17-A'ya karşı geliştirilen monoklonal immünoglobulin (Ig) G tipinde antikorlardır (7,8). IL-23 inhibisyonu yapan guselkumab ve risankizumab ise faz III çalışmalarında, orta-şiddetli psöriasis için etkili ve güvenli olarak raporlanan, IL-23'ün p19 alt birimine bağlanarak inhibisyon yapan IgG1 yapıda monoklonal antikorlardır (9,10).

Gerçek yaşam verilerinin analizi, klinik karar verme sürecine dahil edilebilecek uzun vadeli tedavi eğilimlerini ölçmek için önemlidir. Klinik deneylerle kıyaslandığında gerçek yaşam pratiğinde, hastaların daha fazla biyolojik-konvansiyonel tedavi kullanım öyküsü, daha fazla komorbiditesi olabilir. Bu nedenle gerçek yaşam pratiğinde genellikle klinik deneylerin dışında bırakılan, daha karmaşık daha dirençli hastalarla karşılaşma olasılığımız yüksektir. Gerçek yaşamda biyolojik kullanım eğilimlerini değerlendirmeye, ilaçta etkinlik, güvenlik, sağkalım ve ilaç kesilmesini

öngören faktörlerin belirlenmesine ihtiyaç vardır.

Psöriasis hastalarında aynı tedaviye aynı yanıtın alınmadığı, kullanılan biyolojik tedavilerin etkinliğinde zamanla kayıplar yaşandığı ve tedaviye devam edilemediği gözlemlenmektedir. İlaçta sağkalım, tedaviye başlama ve tedavinin kesilmesi arasındaki süreyi ölçer. Biyolojik tedavilerde sağkalım, gerçek yaşamdaki terapötik etkinlik, güvenlik, hasta yaşam kalitesiyle ilişkilendirilebilir. Gerçek yaşamda psöriasis tedavisinde biyolojik ilaç sağkalım süreleri ve ilaç kesilmesini öngören faktörlere ilişkin veriler sınırlıdır (11,12).

IL-17 ve IL23 inhibitörlerinin gerçek yaşam verileriyle etkinlik ve güvenlik profilleri klinik deneylerdekinin doğrular niteliktedir. Ancak bu ajanların birbiri ile karşılaştırılması çok az sayıda çalışmanın konusu olmuştur. Bu çalışmada, orta-şiddetli psöriasis için ülkemizde kullanımı mevcut olan guselkumab, risankizumab, sekukinumab, iksekizumab tedavilerinden birini almış hastaların, 1 yıllık gerçek yaşam verileri incelenerek; tedavilerin etkinlik, güvenlik, ilaçta sağkalım süreleri ve inflamatuvar parametreler üzerine etkilerinin araştırılıp karşılaştırılması ve ilaç kesilmesini öngören belirleyici değişkenlerin ortaya çıkarılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. PSÖRIASİS VULGARİS

Psöriasis sistemik inflamatuvar, keratinosit hiperproliferasyonuyla giden poligenik bir hastalıktır (1–3). En sık görülen alt tipi plak psöriasis olup; simetrik, keskin sınırlı, eritemli, sedef renkli skuamli plaklarla karakterizedir. Hastalık relaps ve remisyonlarla seyretmekte ve hastaların yaşam kalitesinde belirgin azalmaya sebep olmaktadır (11,13).

2.1.1. Tarihçe

Yunanca'da kaşıntılı ve kepekli hastalıklar anlamına gelen “psora” teriminden köken aldığı düşünülen hastalığa ait bilgiler Hipokrat dönemine (MÖ 460-377) uzanmaktadır.

Göz kapağı ve skrotumda dermatit benzeri bir tabloyu tanımlamak için ‘psöriasis’ terimini kullanan kişinin Galen (M.S. 133-200) olduğu tahmin edilmektedir. Robert Willian (1809) hastalığın tipik özelliklerinden bahsetmesine rağmen, lepradan ayrımını yaparak psöriasisi günümüzdeki şekliyle tanımlayan Ferdinand Hebra (1841) olmuştur (13,14).

2.1.2. Epidemiyoloji

Dermatoloji polikliniklerine başvuran hastaların %6-8'ini psöriasis hastaları oluşturmaktadır (15). Hastalığın prevalansı etnik, coğrafik ve çevresel faktörlere bağlı olarak %0.2 - %4.8 arasında değişmekte olup, ortalama %2 olarak raporlanmıştır. Hastalık en sık beyaz ırkı etkilemektedir ve prevalansı kuzey ülkelerinde tropikal bölgelere göre daha yüksek bildirilmiştir (13,16). Ülkemizde yapılan bir çalışmada ise prevalans %1.3 olarak bulunmuştur (17).

Psöriasis, erkek ve kadında eşit sıklıkta görülür, ancak kadınlarda daha erken yaşta başlama eğilimindedir. Hastalık her yaşta ortaya çıkabilmekle birlikte 20-30 yaş ve 50-60 yaş olmak üzere iki pik bildirilmiştir. Bimodal dağılım temelinde, tip I (< 40 yaş, erken başlangıçlı) ve tip II (≥ 40 yaş, geç başlangıçlı) psöriasis olarak ayrılmaktadır (13,18).

2.1.3. Etiyoloji ve Patogenez

Psöriasis etiyojijisinde otoimmün, genetik, immünolojik ve çevresel faktörler gibi intrensek ve ekstrensek birçok faktör suçlanmaktadır. Hastalığın etiopatogenezi tam olarak bilinmemekle birlikte önceki yıllarda keratinosit hiperproliferasyonu üzerinde durulmaktayken, günümüzde moleküler mekanizmaların aydınlatılmasında önemli ilerlemeler kaydedilmiş; bu proliferasyona sebep olabilecek immün sistem disregülasyonu ve çok sayıda sitokini de içeren daha kompleks ilişkiler ağı ön plana çıkmıştır (1,2,19).

2.1.3.1. Genetik faktörler

Psöriasisin genetik ile ilişkisi aile ve ikizlerle yapılan epidemiyolojik çalışmalar, HLA (insan lökosit antijenleri) ve genom asosiyasyon çalışmaları ile gösterilmiştir (20,21). Bir araştırmaya göre, her iki ebeveynde de psöriasis varsa, çocuklarda psöriasis gelişme riski %41 iken, bir ebeveynde hastalık varsa risk %14 olarak bulunmuştur (22,23).

Psöriasisin gelişiminde etkili olan genetik faktörlerin; hastalığın başlangıç yaşına, klinik tipine, şiddetine ve tedavi cevabına etkisi olabileceği düşünülmektedir. Farklı kromozomal bölgelerde, psöriasis yatkınlık bölgeleri (PSORS1-15) gösterilmiştir. Hastalık kalıtımının %35-50'sinden sorumlu olan 6p21 kromozomundaki PSORS1 gen bölgesidir. Bu bölgede bulunan HLA-Cw6 alleli, tip 1 erken başlangıçlı psöriasisle en çok ilişkilendirilen gendir. Ayrıca guttat psöriasis, geniş vücut yüzey alanı tutulumu, köbner pozitifliği gibi klinik durumlar ile birlikteliği daha sıktır. Aminopeptidazı kodlayan ERAP1'in, HLA-Cw6 aleli ile sinerjistik olarak etkileşime girdiği düşünülmektedir. HLA-B13, HLA-B17, HLA-B39, HLA-B57, HLA-Cw7, HLA-DR4 ve HLA-DR7 psöriasisle ilişkili diğer haplotiplerdir (2,22,24).

Caspase recruitment domain family member 14 (CARD14) (eski adıyla PSORS2), nükleer faktör (NF)- κ B aktivasyonunda önemli bir proteini kodlayan gendir. CARD14 mutasyonu NF- κ B yolağının yukarı düzenlenmesine neden olur. Bir çalışma CARD14 mutasyonunun, TNF- α

inhibitörlerine yanıtta önemli bir etkiye sahip olabileceğini göstermiştir (22,25).

Suçlanan genlerin çoğu, özellikle TNF- α , NF- κ B, interferonlar (IFN) ve IL-23/Th17 gibi sinyal yollarında rolleri olan immünolojik proteinleri kodlar. Cilde özgü proteinleri kodlayan nispeten az sayıda gen psöriasis ile ilişkilendirilmiştir (22,24).

2.1.3.2. İmmünolojik faktörler

Genetik yatkınlığı olan bireylerde doğal ve adaptif immün yanıtta bozulmanın, psöriatik inflamasyonun gelişmesine ve sürdürülmesine yol açtığı kabul edilmektedir. Psöriasis patogeneğinde doğal bağışıklık hücreleri (dendritik hücreler, makrofajlar, nötrofiller), adaptif bağışıklık hücreleri (B ve T hücreleri) ve yerleşik deri hücreleri (keratinositler, melanositler ve endotel hücreleri) arasında yoğun bir etkileşim vardır.

Keratinositler derideki doğal immün yanıtın bir parçası olarak görev alır; IL-1, IL-17, IL-23, IFN- γ sentezler ve immün sistemin diğer elemanlarıyla etkileşim halinde bulunurlar. Keratinositlerden katelisidin (LL-37) ve beta-defensin isimli iki temel antimikrobiyal peptit (AMP) sentezlenir ve bu peptitlerin kemotaktik özellikleri bulunmaktadır.

Psöriasis lezyonlarını başlatmada plasmositoid dendritik hücreler (pDH) sorumlu tutulmaktadır. Bir uyarıcı veya hasara yanıt olarak keratinositlerden salınan LL37, hasarlı hücrelerden salınan self-nükleotitler ile kompleks yaparak; Toll-like reseptör (TLR) aracılığı ile pDH'leri uyarır. Aktive olan pDH, IFN- α ve TNF- α üretir. IFN- α ile myeloid dendritik hücreler (mDH) olgunlaşarak, bölgesel lenf nodlarına göç ederler. Burada IL-1 ve IL-12 vasıtasıyla naif T hücreleri Th1'e, IL-23 vasıtasıyla naif T hücreleri ise Th17 yönünde farklılaşma gösterir. Th17, IL-17'nin başlıca kaynağıdır. IL-17; CD4+, CD8+ hücrelerinden IL-22 salgılanmasına neden olur ve keratinosit hiperproliferasyonunu artırır, diferansiyasyonu ise azaltır. Bu süreçte bazal tabakadaki hücreler 3-4 gün gibi kısa bir sürede çekirdeklerini kaybetmeden stratum korneuma ulaşırlar (26–28).

Psöriasisli olgularda, immün sistem hücreleri tarafından üretilen TNF- α ve reseptörünün sentezi artmıştır. TNF- α 'nın başlıca kaynağı mDH, makrofaj, mast hücreleri, Th1 ve Th17 hücreleridir. TNF- α proinflamatuvar sitokin sentezini, langerhans hücre proliferasyonu ve göçünü, endotelden vasküler endotelyal büyüme faktörü sentezini, hepatositlerden akut faz reaktan yanıtını artırır (8,29,30).

IL-17 majör olarak Th17 hücrelerinden, ayrıca psöriatik lezyonlardaki $\gamma\delta$ T hücreleri, nötrofiller ve mast hücreleri tarafından da üretilmektedir. IL-17, keratinositleri kemokin salgılaması için uyarır ve olay yerine nötrofiller, Th17 hücreleri, dendritik hücreler ve lenfoid hücreler çağırılır. IL-22 üretimi ile keratinosit proliferasyonu artırılmaktadır. Bu nedenle IL-17'nin psöriaste potansiyel ana sitokin olabileceği öne sürülmüştür (8,29,30).

IL-23, makrofajlar ve mDH'den salınarak; Th17 hücrelerinin farklılaşmasını ve çoğalmasını destekler. IL-23'ün psöriatik lezyonlardaki en önemli etkisinin, Th17 hücrelerinin patojenik fenotipinin stabilizasyonu, efektör ve hafıza T hücreleri tarafından IL-17 üretiminin artırılması olduğu düşünülmektedir. IL-23 salınımının kontrolü durumunda, IL-17 üretiminin bir üst basamaktan kontrol edilerek, psöriatik lezyon oluşumunun önüne geçilebileceği öne sürülmektedir (31–33).

2.1.3.3. Tetikleyici faktörler

Travma, radyasyon, iritan kimyasallar gibi dış tetikleyiciler; ilaçlar, enfeksiyonlar, sigara, alkol, diyet, obezite, hormonal faktörler ve psikojenik stres gibi sistemik tetikleyiciler genetik olarak yatkın kişilerde psöriasisin ortaya çıkmasında, remisyonadaki hastalığın alevlenmesinde rol oynayabilmektedir (34).

2.1.3.3.1. Travma: Deride hasara yol açabilecek kaşıma, sürtünme, yanık, donma, fiziksel ve kimyasal pek çok etkenin, lezyonsuz deride psöriatik lezyonları ortaya çıkarması 'köbner fenomeni' olarak adlandırılmaktadır. Travma ile cilt lezyonlarının ortaya çıkması arasındaki gecikme süresi genellikle 2-6 haftadır (34).

2.1.3.3.2. Enfeksiyonlar: Bakteriler (*Streptokokkus pyogenes*, *Stafilokokkus aerous*), virüsler (insan immünyetmezlik virüsü (HIV), papilloma virüs, retrovirüsler), mantarlar (*malassesia*, *kandida albicans*) gibi birçok mikroorganizma psöriasisin tetiklenmesi ve şiddetlenmesi ile ilişkilendirilmiştir. Özellikle streptokokkal enfeksiyonlar sonrasında en sık guttat psöriasis görülür. Streptokokkal süperantijenlerin kutanöz lenfositlerle ilişkili antijen (CLA) ve IL-23 reseptör ekspresyonunu artırdığı öne sürülmüştür (2,34).

2.1.3.3.3. İlaçlar: Psöriasisi tetiklediği ya da şiddetlendirdiği kabul gören ilaçlar β -blokerler, lityum, antimalaryaller, interferonlar, imikimod, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, terbinafin, tetrasiklin, nonsteroidal anti-inflamatuar ilaçlardır. Mekanizmaları tam olarak açıklanamamış olmakla birlikte, bazı ilaçların keratinosit hiperproliferasyonunu ve IL-23/IL-17 aksını etkilediği bilinmektedir.

Psöriasis TNF- α , IL-23 ve IL-17'yi hedefleyen biyolojik tedaviler sırasında da tetiklenebilir ve bu olay “paradoksal reaksiyon” olarak kabul edilir. Paradoksal reaksiyonların aşırı IFN- α üretimi, değişen lenfosit göçü ve sitokin üretimindeki dengesizliğe bağlı olduğu düşünülmektedir (34,35).

2.1.3.3.4. Psikojenik faktörler: Psikojenik stres psöriasisin başlaması ve alevlenmesinde tetikleyici bir faktör olarak kabul edilir. Etkilenen hastalarda artmış kortizol yanıtı gösterilmiştir. Stres algılandığında, deri inflamatuvar sitokinler salarak, immün disregülasyon ve nörojenik inflamasyon aktivasyonuna yol açabilir.

Stres ile psöriasis arasındaki ilişkiyi objektif olarak göstermek zor olsa da; yapılan kesitsel çalışmalarda hastaların %54'ünün, psöriasis başlangıcı ve alevlenmesinden önce meydana gelen önemli/büyük olayları hatırlayabildiğini ortaya koymuştur. Başka bir çalışmada hastaların %46'sı, hastalıklarının strese karşı verilen bir reaksiyon olduğuna inandıklarını ifade etmiştir. Ancak literatürdeki çalışmaların çoğu anket, kesitsel ve retrospektif çalışmalara

dayanmaktadır. Bu yüzden nedensel bir ilişkinin kanıtı olarak yorumlanması konusunda çelişkiler devam etmektedir (36).

2.1.3.3.5. Endokrinolojik faktörler: Hastalığın gebelikte iyileşip postpartum dönemde kötüleşmesi, patogeneizde hormonların rol oynadığını düşündürmektedir (37).

D vitamininin cilt üzerinde antiproliferatif etkileri bulunmaktadır. Topikal D3 vitamin analoglarının psöriasis lezyonlarını iyileştirdiği bilinmesine rağmen, D vitamini düşüklüğü ile psöriasis tetiklenmesi ya da D vitamin takviyesi ile lezyonlarda iyileşme arasındaki ilişki kanıtlanamamıştır. Hipokalseminin ise hem hastalığı şiddetlendirdiği, hem de püstüler psöriasisi tetiklediği öne sürülmektedir (38,39).

2.1.3.3.6. Alkol ve sigara: Sigara ve alkol tüketimi psöriasis ile ilişkilendirilmiştir. Sigara içmek reaktif oksijen ürünlerini arttırarak, oksidatif stresi tetikleyebilir. Nikotin ve dioksin gibi sigara yan ürünlerinin IL-12, IL-17 ve IL-23 üreten T hücrelerini aktive edebileceği, proinflamatuvar sitokin üretimini indükleyebileceği öne sürülmüştür (40). Bir çalışmada sigara içmenin hem kadınlarda hem de erkeklerde psöriasis için bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Aynı çalışmada artan paket yılı veya sigara içme süresi ile psöriasis riskinde artış dikkati çekmektedir (41).

Psöriasis hastalarında genel popülasyona göre alkol tüketiminin daha fazla olduğu gözlenmiştir. Ancak bir sistematik incelemede alkol tüketiminin gerçekten bir risk faktörü olup olmadığını belirlemek için yeterli kanıt olmadığı sonucuna varılmıştır (42). Yine de alkol kötüye kullanımı, psöriasis şiddeti ve azalan tedavi etkinliği ile pozitif korelasyon göstermektedir (34).

2.1.3.3.7. Diyet, obezite ve kardiyometabolik hastalıklar: Çoklu doymamış yağ asitleri, folik asit, antioksidanlardan zengin diyet ve yeme alışkanlıklarının düzenlenmesinin cilt lezyonlarını hafifleteceği ve diğer metabolik riskleri azaltarak hastaların yaşam kalitesini artırabileceği düşünülmektedir (34,43).

Randomize kontrollü çalışmalarda (RKÇ) psöriasis ve diyet ile ilgili çelişkili sonuçlar mevcuttur. Diyete bağlı disbiyozun, psöriasis patogenezi ile ilişkili sitokin dengesizliklerini indükleyeceği öne sürülmektedir (34,43).

Adipoz dokunun hem immün hem endokrin görevleri vardır. TNF- α , IL-6, leptin ve adiponektin gibi proinflamatuvar adipokinler adipoz dokuda üretilir (44). Obezite, adipoz dokunun büyümesi olarak tanımlanabilir ve bu durum adipokin dengesizliğine neden olabilir (45). Obezite, psöriasisin başlangıcı ve alevlenmesi ile güçlü ilişkilidir ayrıca normal vücut ağırlığına kıyasla psöriasis başlangıcı için iki kat risk artışına neden olmaktadır (46). Obezitenin psöriasis semptomlarını kötüleştirdiği ve biyolojik ajanlarla tedavide daha düşük yanıtlara yol açtığı gözlemlenmektedir (34,46).

Psöriasis hastalığı ile abdominal obezite, hipertansiyon, aterojenik dislipidemi, tip 2 diyabet, insülin direnci ve alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığı gibi MetS komponentleri arasındaki güçlü ilişki çeşitli gözlemsel çalışmalarla gösterilmiştir. Psöriasisli hastalarda, psöriasis olmayan kontrollere göre MetS riskinde en az iki kat artış mevcuttur (47). Psöriasisle eşlik eden komorbid hastalıkların patogenezi bilinmemektedir; ancak paylaşılan inflamatuvar yollar, hücresel araçlar, genetik yatkınlık ve ortak risk faktörlerinin katkıda bulunan unsurlar olduğu varsayılmaktadır (48).

Kardiyometabolik hastalık, şiddetli psöriasis hastalarında daha yaygındır. Majör kardiyovasküler olaylar, şiddetli ve/veya uzun süreli psöriasisi olan hastalar için bir risk faktörü olarak belirtilmiştir. Psöriasisli hastalarda Th1, Th17 aracılı inflamasyon, artmış oksidatif stres, endotel hücre disfonksiyonu özellikle vasküler inflamasyonu arttırabilir ve aterojeneze katkıda bulunabilir (48). Dendritik hücre ve T lenfosit regülasyonunda görev yapan proteinlerin sentezinden sorumlu olan bazı genlerin ateroskleroz gelişiminden sorumlu sinyal yolları ve yağ asidi metabolizmasında görevli oldukları anlaşılmıştır (49).

2.1.4. Klinik Özellikler

Psöriasis deri, tırnak tutulumundan psöriyatik artrite geniş bir klinik yelpazede ve farklı klinik şiddetlerde karşımıza çıkmaktadır. Psöriasisin en sık görülen alt tipi plak psöriasis olup; simetrik, keskin sınırlı, eritemli, sedef renkli skuamli plaklarla karakterizedir (38,50,51).

Psöriasisin farklı yerleşim yerleri, farklı morfoloji ve görünümüne göre beş tipi tanımlanmıştır:

2.1.4.1. Plak psöriasis (vulgaris): En sık görünen ve kolayca tanınan bilateral diz-dirsek, lumbosakral bölgeler ve saçlı deride yerleşmeye eğilimli, tüm vücutta izlenebilen, çapı 1 cm'den büyük, eritemli, skuamli, infiltrate plaklar şeklinde izlenir. Lezyonlar ortadan kısmi iyileşme göstererek anüler şekil alabilir.

2.1.4.2. Guttat psöriasis: Genellikle çocuklar ve adolesanlarda gövde ve ekstremitelerde görülen, ani başlangıçlı, çapı 1 cm'den küçük, eritemli, skuamli, infiltrate papüller ile karakterizedir. Sıklıkla öncesinde streptokokkal veya viral üst solunum yolu enfeksiyonu (ÜSYE) öyküsü bulunmaktadır.

2.1.4.3. İnvers psöriasis: Aksilla, inguinal, meme altları, intergluteal alan gibi kıvrım bölgelerinde görülen formdur. Nem nedeniyle skuamın az olduğu pembe-kırmızı keskin sınırlı plaklarla karakterizedir.

2.1.4.4. Püstüler psöriasis (palmopantar püstüloz, akrodermatitis continua ve jeneralize püstüler psöriasis): Steril sarı-kahverenkli püstüller ve sonrasında gelişen deskuamasyonla karakterizedir. El ve ayakların distal ucunda yerleşimli püstüller “Hallopeau'nun akrodermatitis kontinuası”, el içi ve ayak tabanında lokalize püstüller “palmopantar püstüloz”, tüm vücutta yaygın püstüller ise “jeneralize püstüler psöriasis” olarak isimlendirilir. Jeneralize tipinde ateş, halsizlik gibi sistemik belirtiler ve lökositoz izlenebilir. Fatal olabilen bir tablo olması sebebiyle önem taşımaktadır.

2.1.4.5. Eritrodermik psöriasis: Vücut yüzey alanının en az %80'inde eritem ve skuamın görüldüğü psöriasis tipidir. Sistemik tedavilerin ani

kesilmesi, sistemik hastalık, topikal iritan maruziyeti sonrasında ortaya çıkabilir. Ateş, lenfadenopati gibi sistemik semptomlar eşlik edebilir. Termoregülasyon bozuklukları, elektrolit dengesizliği, protein kaybı ve yüksek debili kalp yetmezliği görülebilir (38,50–52).

Tırnak psöriasisinde matriks tutulumuna bağlı pitting, lökonişi gelişirken; tırnak yatağı tutulumuna bağlı yağ damlası, onikoliz, subungal hiperkeratoz, splinter hemoraji gelişmektedir (52).

Psöriatik artrit, psöriasis hastalarının %5-30'unda görülür. Psöriatik tırnak tutulumu sıklıkla eşlik eder. Hastaların yaklaşık yarısında HLA-B27 pozitifliği izlenmektedir. Oligoartiküler tutulumun ön planda olduğu seronegatif spondiloartropati grubundadır. Nadir de olsa mutilan artrit yapabildiği akılda tutulmalıdır. Distal interfalangeal (İF) ve proksimal İF eklemlerin tutulup, metakarpofalangeal eklemlerin tutulmaması romatoid artritten ayırımında yardımcı olabilir (52).

2.1.5. Tanı

Plak psöriasisinde tipik morfoloji ve yerleşim yerine göre tanı çoğu zaman kolayca konmaktır. Anamnez, fizik muayene, mum lekesi, son zar ve auspitz gibi psöriasis fenomenleri tanıda yardımcı olabilmektedir. Klinik ile kolay bir şekilde tanınmasına rağmen farklı bölgelerde yerleşen, atipik görünümlü diğer tiplerin tanısını koymakta zorluklar yaşanabilmekte ve histopatolojik örnekleme gerekmektedir.

Tanı koyduracak spesifik bir laboratuvar bulgu yoktur. Hastalardan tam kan sayımı, böbrek testleri, karaciğer fonksiyon testleri (KCFT), glukoz testi ve kan lipid profili; eşlik eden komorbid hastalıklar nedeniyle belli aralıklarla istenmelidir. Hastalarda hipoalbuminemi, hipokalsemi, hiperürisemi, nötrofilik lökositoz, sedimentasyon ve CRP yüksekliği, KCFT yükselmeler gözlenebilir.

Sistemik tedavi planlanan hastalardan hamilelik testi, hepatit serolojisi, tüberkülin deri testi, postero-anterior akciğer grafisi istenmelidir. Artrit durumunda romatoid faktör negatifliği tanıda yardımcı olabilir (38,52,53).

2.1.6. Histopatoloji

Psöriasisin histopatolojik bulguları; lezyonun başlangıç veya aktif dönemde olmasına, lokalizasyonuna ve klinik tipine bağlı olarak değişir. Psöriasis lezyonlarının histopatolojik incelemesinde; hiperkeratoz, parakeratoz, düzenli (psöriasiform) akantoz, granüler tabakada kayıp veya incelme, polimorf nüveli lökositlerin fokal ekzositozu, stratum korneumda toplanan nötrofillerin oluşturduğu “Munro mikroabseleri”, stratum spinosumda toplanan nötrofillerin oluşturduğu “Kogoj’un spongiyiform püstülleri”, rete sırtlarında uzama, suprapapiller tabakada incelme, dilate ve kıvrımlı kapillerler izlenir (38,53).

2.1.7. Ayırıcı Tanı

Saçlı deri lezyonlarında seboreik dermatit, tinea kapitis, kontakt dermatit, pemfigus foliaceus, pityriasis rubra pilaris ile ayırıcı tanıya girer (38,52,53).

Gövde ve ekstremiteler lezyonlarının ayırıcı tanısında; liken planus, mikozis fungoides, parapsoriasis, pityriasis rosea, kontakt ve numuler dermatitler, seboreik dermatit, pityriasis rubra pilaris, sifiliz gibi hastalıklar düşünülür (38,52,53).

Jeneralize püstüler psöriasisin ayırıcı tanısına subkorneal püstüler dermatoz, impetigo, akut jeneralize ekzantematöz püstüloz girerken; lokalize püstüler psoriasis ise dermatofitozlar, enfekte ekzemalar ve diğer palmoplantar püstüler dermatozlarla ayırıcı tanıya girer (38,52,53).

Palmoplantar psöriasisin ayırıcı tanısında; keratodermalar, fungal enfeksiyonlar, kontakt dermatitler, Reiter sendromu, liken simpleks kronikus, sifilizin ikinci dönem psöriasiform papülleri bulunur (38,52,53).

Tırnak tutulumu; en sık onikomikoz olmak üzere, kontakt dermatit, pityriasis rubra pilaris, liken planus, alopesi areata gibi hastalıklarla karışabilir (38,52,53).

Guttat psöriasis ile ayırıcı tanıya giren hastalıklar; pityriasis rosea, pityriasis likenoides kronika, lenfomatoid papüloz, parapsoriasis, sekonder sifiliz ve ilaç erüpsiyonlarıdır (38,52,53).

Eritrodermik psöriasis; öncelikle ilaç reaksiyonları, pityriasis rubra pilaris, Sezary sendromu, kontakt dermatitler olmak üzere tüm eritrodermiye neden olabilen hastalıklarla ayırıcı tanıya girer (38,52,53).

İnverse psöriasis; eritrazma, seboreik dermatit, kandida veya bakteriyel intertrigo, nekrolitik migratuar eritem ve Hailey-Hailey hastalığı ile karışır (38,52,53).

2.1.8. Psöriasis Şiddet Değerlendirmesi ve Skorlaması

Psöriasiste tedavi seçeneklerinin belirlenmesi ve tedavi cevabının değerlendirilebilmesi için öncelikle hastalığın şiddetinin belirlenmesi esastır. Hastalığın şiddetini her yönüyle değerlendiren tek bir araç yoktur. Bu yüzden farklı araçlar ve şiddet skorları kullanılmaktadır (54,55).

2.1.8.1. Psöriasis alan ve şiddet indeksi (PAŞİ)

Skorun hesaplanması için vücudun dört bölümü (baş, kollar, gövde ve bacaklar) değerlendirilir. Her bölüm, ilgili cilt alanının yüzdesine göre ayrı ayrı puanlanır. Tüm bölgelere eritem, skuam ve endürasyon şiddetine göre 0-4 arası puan verilir. Sonrasında bu puanlar bölgelere ait katsayılarla çarpılır ve tüm sonuçlar toplanarak PAŞİ skoru elde edilir. Genellikle $PAŞİ \leq 10$: hafif-orta, $PAŞİ > 10$: şiddetli psöriasis olarak sınıflandırılmaktadır (55,56).

2.1.8.2. Vücut yüzey alanı (VYA)

Tutulan vücut alanlarının yüzde olarak dağılımlarını gösterir. Klinik pratikte sıkça kullanılan bir parametredir. VYA yanık hesaplamasında kullanılan 9'lar kuralına göre hesaplanmaktadır (55).

2.1.8.3. Doktorun global değerlendirmesi (DGD)

Psöriatik lezyonların eritem, endürasyon, deskuamasyon özelliklerini değerlendirerek; hiç lezyon yok (0), neredeyse hiç lezyon yok (1), hafif (2), orta (3), şiddetli (4) ve çok şiddetli (5) şeklinde kategorize eden bir ölçektir. Tedavi başarısı ölçümünde 0 ve 1 değerleri anlamlı kabul edilmektedir (56,57).

2.1.8.4. Dermatoloji yaşam kalite indeksi (DYKİ)

Hastanın cilt durumunu ve cilt hastalığıyla ilişkili sorunları değerlendiren 10 sorudan oluşmaktadır, her bir soru 0-3 puan ve toplam skor 0 ile 30 arasında değişmekte olup, daha düşük skorlar daha iyi dermatoloji yaşam kalitesini göstermektedir. Ülkemizde DYKİ'nin psöriasis için geçerlilik ve güvenilirlik çalışması, Öztürkcan ve ark. (58) tarafından yapılmıştır.

2.1.8.5. VAS (Visual analogue scale) pruritus değeri (VASP)

0 ile 10 arasında hastanın kaşıntı şiddetine göre verdiği öznel cevaptan oluşmaktadır. 0: kaşıntı yok, 1-2: hafif kaşıntı, 3-6: orta derecede kaşıntı, 7-8: şiddetli kaşıntı ve 9-10: çok şiddetli kaşıntı anlamına gelmektedir (59).

2.1.9. Tedavi

Psöriasis, görülme sıklığı, iş gücü kaybına yol açması ve hastalarda psikososyal sorunlar oluşturması nedeniyle ciddi hastalık yüküne yol açmaktadır. Türkiye'de gerçekleştirilen çok merkezli TURPSO çalışmasında, hastaların %24,2'sinin orta-şiddetli psöriasisle sahip olduğu belirlenmiştir (60).

Hastalık şiddeti, lezyonların anatomik dağılımı, komorbiditeler, artrit varlığı, stigmatizasyon ve diğer psikolojik sıkıntılar hastaların yaşam kalitesini etkilemektedir (61). Etkin tedavinin yaşam kalitesinde iyileşme sağladığını gösteren yayınlar mevcuttur (62).

Hastalık şiddetinin değerlendirilmesi ve verilmesi gereken tedavi seçenekleri Tablo 1'de belirtilmiştir.

Tablo 1: Psöriaste Hastalık Şiddet Değerlendirmesi ve Tedavi

Hafif şiddette plak psöriasis

$PA\dot{S}\dot{I} \leq 10 / VYA \leq 10 / DYK\dot{I} \leq 10 / DGD \leq 2$

Hafif şiddette plak psöriaste ilk tercih topikal tedavidir; dirençli olgularda fototerapi eklenebilmektedir.

Orta-şiddette plak psöriasis

$PA\dot{S}\dot{I} \leq 10 / VYA \leq 10 / DYK\dot{I} > 10$ ve $DGD > 2$ ise yani $PA\dot{S}\dot{I}$ skoru ve VYA 10'dan az olmasına rağmen $DYK\dot{I}$ 'nin 10'dan fazla olması, hastanın yaşam kalitesini ve fonksiyonunu etkileyebilecek el, yüz, tırnak, genital bölge ve artrit varlığı olması durumu

Orta şiddette psöriasisin tedavisine topikal tedaviler ile başlanıp, yeterli gelmemesi durumunda sistemik konvansiyonel tedaviler, fototerapi veya kombinasyon tedavilerine geçilebilmektedir.

Şiddetli plak psöriasis

$PA\dot{S}\dot{I} > 10 / VYA > 10 / DYK\dot{I} > 10$ ve $DGD > 2$

Şiddetli hastalık için tedavi seçenekleri sistemik konvansiyonel tedaviler, biyolojik tedaviler veya kombinasyon tedavileridir.

($PA\dot{S}\dot{I}$:Psöriasis Alan ve Şiddet İndeksi, VYA:Vücut Yüzey Alanı, DGD:Doktorun Global Değerlendirmesi, $DYK\dot{I}$:Dermatoloji Yaşam Kalite İndeksi)

2.1.9.1. Topikal tedaviler

Hastaların büyük çoğunluğunda kullanılan, ilk seçenek tedavi modalitesidir. Hafif şiddetteki psöriasis hastaları uygun topikal tedaviler ile kontrol altına alınabilmektedir. Fototerapi ve diğer sistemik tedavilerle kombine edilebilmesi avantaj sağlamakla birlikte, sırt gibi alanlara hastanın ulaşamaması, başka birinden yardım alma gereksinimi ve zaman alıcı olması nedeniyle tedavi uyumsuzluğu ile sık karşılaşılmaktadır (51,63).

2.1.9.1.1. Topikal kortikosteroidler (KST): Antiinflamatuvar, antiproliferatif, immünsupresif etkilerinden yararlanılmaktadır. Gövde, palmoplantar bölgelerde ve kalın skuamlı, infiltrate psöriatik plaklarda potent KST; yüz, genital, intertirijinoz bölgelerde ve ince skuamlı, daha az infiltrate plaklarda orta-düşük potent KST tercih edilmelidir. Başlangıçta günlük kullanılmalı, hastalık kontrol altına alınınca aralıklı tedavi veya kalsipotriol ile dönüşümlü tedaviye geçilmelidir (51,63).

2.1.9.1.2. Vitamin D3 analogları (kalsipotriol): Antiinflamatuvar, antiproliferatif etkisi mevcuttur. Günde 2 kez, KST ile kombine veya tek başına, ayrıca idame tedavide kullanılabilir (51,63).

2.1.9.1.3. Retinoidler (tazaroten): Antiproliferatif, keratinosit diferansiyasyonunu düzenleyici etkisi vardır. Skuamların ve plak kalınlığının azaltılmasında etkilidir. Gece ince bir tabaka şeklinde kullanılmalı sabah yıkanmalı, sabah nemlendirici ve lüzum halinde KST sürülmeli, tahriş etkisi unutulmamalıdır (51,63).

2.1.9.1.4. Kalsinörin inhibitörleri (pimekrolimus, takrolimus): IL-2 üzerinden T hücre infiltrasyonunu baskılayarak, antiinflamatuvar etkinlik gösterir. Yüz, genital ve intertrijjinöz alanlarda etkili bulunmuştur. Günde 2 kere plaklar geçinceye kadar kullanılmalı, tahriş etkisi unutulmamalıdır (51,63).

2.1.9.1.5. Nemlendiriciler: Transepidermal su kaybını azaltıp, topikal tedavilerin etkisini artırır. Her gün kullanılabilir (51,63).

2.1.9.1.6. Keratolitikler: En sık salisilik asit kullanılır. Skuamların kaldırılmasında etkilidir. Kalın skuamlar kalkana kadar her gün kullanılabilir (51,63).

2.1.9.1.7. Antralin: Keratinosit farklılaşması ve T lenfositlerin aktivasyonu üzerine etkileri olduğu düşünülen antralin; günümüzde çok tercih edilmeyen bir preparattır (51,63).

2.1.9.2. Fototerapi

Psöriasis tedavisinde kullanılan ultraviyole (UV) ışınları UVA (320-400 nm) ve UVB (290-320 nm)'dir. Psöriasiste en etkili UV spektrumunun 313 nm dalga boyundaki ışınlar olduğu saptanmış ve tedavide darbant UVB ön plana çıkmıştır. Fotokemoterapi ise etkinliği arttırmak için psoralen gibi fotoduyarlandırıcılarla UV'nin birlikte kullanıldığı yöntemdir (63).

Ultraviyole ışınlarının, Th1-Th17 ve langerhans hücrelerini inhibe ettiği; IL12,17 ve 23 gibi sitokinleri azalttığı düşünülmektedir. Topikal tedaviye yanıt alınamayan, topikal tedavi uygulamanın zor olduğu yaygın lezyon varlığında tercih edilebilmektedir. Doz ayarlaması gereken tedavide, haftada 3 gün uygulama önerilir (52).

2.1.9.3. Konvansiyonel sistemik tedaviler

Topikal tedaviye ya da fototerapiye dirençli, orta ve şiddetli plak psöriasis, püstüler ya da eritrodermik psöriasis durumlarında kullanılan ilk seçenek sistemik tedavi modaliteleridir (63).

2.1.9.3.1. Metotreksat: Folik asit analogu olup, dihidrofolat redüktazı inhibe eder. T lenfosit inhibisyonuyla antiinflamatuvar etki, DNA sentezi inhibisyonuyla antiproliferatif etkinliği vardır. PsA durumunda da sıklıkla kullanılır. Kemik iliği supresyonu, yorgunluk, bulantı, kusma, mukozal ülserasyon, hepatotoksisite gibi yan etkiler yapabilir. Folik asit takviyesi toksisiteyi azaltmak için verilir. Gebelik kategorisi X'tir. Tedaviden sonra 3 ay boyunca kontrasepsiyon sağlanması gerekmektedir.

2.1.9.3.2. Retinoidler (asitretin): A vitamini türevi olup, anti-inflamatuvar ve immünmodülatuvar etkilerine ek olarak; keratinosit diferansiyasyonunu düzenler, hiperkeratinizasyonu baskılar. Diğer sistemik konvansiyonel ilaçlar gibi immünsüpresif ve sitotoksik etkilerinin olmaması avantajdır.

Hepatotoksisite, hiperlipidemi, kserozis kutis, keilit, hiperostozis, rabdomiyoliz gibi yan etkileri vardır. Gebelik kategorisi X'tir. Tedaviden sonra 3 yıl boyunca kontrasepsiyon gerekmektedir.

2.1.9.3.3. Siklosporin: IL-2 üretimini baskılayıp, T lenfositlerin çoğalmasını ve aktivasyonunu inhibe ederek güçlü immünsüpresif etki gösteren bir kalsinörin inhibitörüdür. Plak psöriasis ek olarak tırnak psöriasisi, eritrodermik psöriasis ve püstüler psöriasis de etkilidir; özellikle lezyonlarda hızlı bir iyileşme istendiğinde tercih edilmektedir (52,63).

Nefrotoksisite, hipertansiyon, hiperkalemi, hipomagnezemi, hiperlipidemi, hipertrikoz, bulantı, kusma, baş ağrısı, dış eti hiperplazisi önemli yan etkileridir. Gebelik kategorisi C olup, dirençli psöriasisli gebeler için kar-zarar oranı gözetilerek tercih edilebilir (50,52,63).

2.1.9.4. Biyolojik tedaviler

Orta-şiddetli psöriasisde sistemik konvansiyonel tedavilere yanıtızsızlık ya da kontrendikasyon, PsA, stabil olmayan psöriasis için ülkemizde sağlık bakanlığı tarafından onaylanmış biyolojik tedaviler TNF- α inhibitörleri, IL-12/23 inhibitörü, IL-17 ve IL-23 inhibitörleridir (Burada psöriasis tedavisinde ülkemizde onaylı biyolojiklerden bahsedilecektir) (63–65).

Biyolojik tedaviler ile görülen yan etkiler; enjeksiyon yeri reaksiyonları, baş ağrısı, bulantı, yorgunluk, ÜSYE, fırsatçı enfeksiyonlar, KCFT’de yükselme, lipid seviyelerinde artış, pansitopenidir. Aktif tüberküloz, şiddetli enfeksiyon, malignite varlığında mutlak kontraendikedirler (63–65).

Biyolojik ajanların düzensiz kullanımında antikor gelişim riski ve buna bağlı reaksiyonların sıklığının arttığı düşünülmektedir. Anti-TNF ajanlar ve ustekinumab için gebelik kategorisi B olarak kabul edilmektedir. Ancak RKÇ’ler mevcut olmadığından, gebe kalma potansiyeli olan kadınlarda biyolojik tedavi sırasında ve sonrasında 6 ay kontrasepsiyon uygulanmalıdır (63–65).

2.1.9.4.1. TNF- α inhibitörleri: Psöriasis ve PsA için etkili olan ilk nesil biyolojik ajanlar olarak kabul edilirler. Özellikle orta-ağır şiddette kalp yetmezliği, demiyelizan hastalık varlığında mutlak kontrendikedir.

Etanersept çözünür TNF- α ’ya bağlanan, insan IgG1 Fc parçasını içeren rekombinant bir füzyon proteindir. İndüksiyon dozu (0-12 hafta) haftada 2x25 mg veya 2x50 mg; idame dozu 12. haftada PAŞİ 75 elde edilmişse 50mg/hafta şeklindedir (66).

İnfiliksimab hem çözünür hem de transmembran TNF- α moleküllerine bağlanan, IgG1 monoklonal antikor yapısında, şimerik bir TNF- α

inhibitörüdür. 0, 2 ve 6. hafta indüksiyon sonrasında, her 8 haftada bir idame dozu verilir. 250 ml %0,9 serum fizyolojik içinde 5 mg/kg dozunda uygulanır (67).

Adalimumab spesifik olarak p55 ve p75 TNF- α hücre-yüzey reseptör ilişkisini bloke eden, tamamı insan monoklonal antikordur. Ayrıca adalimumab TNF eksprese eden tüm mononükleer hücrelerin apoptozunu indükler. 80 mg ve 1 hafta sonra 40 mg ile indüksiyon sonrasında 2 haftada bir 40 mg subkutan olarak uygulanır (68).

Sertolizumab pegol hem çözünür hem de transmembran TNF- α 'ya bağlanarak nötralizasyon sağlamaktadır (69). Fc bölgesi olmadığı için komplemana bağlanmaz ve antikora bağlı hücresel sitotoksositeye ve lenfosit apoptozuna neden olmaz. Fc kısmının olmaması sayesinde plasentadan geçişi olmadığı varsayılmaktadır (70,71).

2.1.9.4.2. IL-12/23 inhibitörü (Ustekinumab): IL12 ve IL23'ün p40 alt birimini hedef alan, tamamen insan IgG1 rekombinant monoklonal antikordur. Vücut ağırlığı 100 kg'den az olan hastalar için 45 mg, 100 kg üzeri hastalar için 90 mg olmak üzere 0. ve 4. haftada indüksiyon tedavisi sonrası her 12 haftada bir subkutan enjeksiyon şeklinde uygulanmaktadır (72).

Dört biyolojik ajanın değerlendirildiği bir meta-analize göre, PAŞİ75 yanıtı için 24 hafta sonunda en etkili ajan ustekinumab, izleyen ajanlar ise sırasıyla infliksimab, adalimumab ve etanersept olarak raporlanmıştır (73).

2.1.9.4.3. IL-17A inhibitör tedavileri: IL-23/Th17 sinyal aksının psöriasis patogenezindeki keşfiyle psöriasisin hastalık modeli bu yönde şekillenmiştir. IL-17A inhibitör tedavileri, IL-17 reseptörü ile etkileşimi engelleyerek; proinflamatuar sitokinlerin ve kemokinlerin salınımını inhibe eder (8).

İnflamatuar barsak hastalığı (İBH) olanlarda rölatif kontraendikasyonu mevcut olduğundan, IL-17 inhibitörleri başlanması düşünülen hastalarda gastroenteroloji uzmanından görüş alınmalıdır (63).

Çalışmalarda kandida enfeksiyonları konusunda dikkatli olunması gerektiği belirtilmektedir (74). IL-17A'nın granülopöz stimülasyonundaki rolünden dolayı, nötropeni potansiyel endişe kaynağı olmaktadır (75).

Sekukinumab, IL-17A'yı seçici olarak bağlayan ve nötralize eden, yüksek afiniteli, rekombinant, tamamen insan IgG1 κ yapıda monoklonal antikordur. Sekukinumab 0, 1, 2, 3. ve 4. haftada 300 mg indüksiyon dozu sonrasında, 4 haftada bir idame dozu şeklinde uygulanır (8,76).

Sekukinumabın etkinliği randomize, çift kör, plasebo kontrollü faz 3 çalışmaları ile değerlendirilmiştir. ERASURE çalışmasında 12. haftada PAŞİ 90, 100 yanıtları sekukinumab 300 mg ve plasebo için sırasıyla %59,2, %28,6 ve %1,2, %0,8 olarak bulunmuştur (8). Ayrıca etanersept ve ustekinumaba üstünlüğü gösterilmiştir (77,78). Sekukinumab, PsA tedavisinde de etkili bulunmuştur (79). Palmoplantar püstüler psöriasis ve eritrodermik psöriasis tedavisinde hızlı ve etkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (80,81).

İksekizumab IL-17A'yı nötralize eden hümanize IgG4 yapıda monoklonal antikordur. Başlangıç dozu 160 mg'ı takiben 2,4,6,8,10 ve 12. haftalarda 80 mg, sonrasında ise her 4 haftada bir 80 mg idame dozu şeklinde uygulanır (82,83). İksekizumabın uzun dönem etkinlik ve güvenlik profilleri UNCOVER klinik denemeleri ile gösterilmiştir. UNCOVER-3 çalışma verilerinde 264. haftada PAŞİ 90 ve 100'e ulaşma oranları sırasıyla %67,1, %46,2 olarak bulunmuştur. Plak tipi psöriasisde etanersept ve ustekinumabtan üstün olarak raporlanmıştır (84).

2.1.9.4.4. IL-23 inhibitör tedavileri: Th17 hücrelerinin patolojik formunun uyarımı ve stabilizasyonundaki öneminin anlaşılmasıyla, IL-23 inhibitörleri tedavi stratejilerinde ön plana çıkmıştır.

IL-23, p40 ve p19 biriminden oluşan dimerik bir yapıdadır. IL-12 ve IL-23'te ortak bulunan p40'ı hedefleyen ustekinumab, Th1 ve Th17 olmak üzere iki farklı T hücre dizisine etki etmektedir. Th1 sinyali ve IL-12 aktivasyonu, bakteriyel ve viral patojenlere karşı immün yanıt için önemli ve koruyucu bir etkiye sahiptir. Bu yüzden, IL-23'e spesifik alt birim olan p19'un

hedeflenmesiyle, IL-23 bağımlı hücre sinyali ve pro-inflamatuvar sitokinlerin salınımı inhibe edilerek, Th1 yolağının korunacağı düşünülmektedir (85).

Guselkumab IL-23'ün p19 alt birimine bağlanan, IgG1λ izotipinde tamamen insan monoklonal antikorudur. Guselkumab 0. hafta ve 4. haftalarda 100 mg, sonrasında 8 haftada bir 100 mg subkutan olarak uygulanır (9,86).

156 haftalık uzun dönem verileri içeren VOYAGE 1 ve 2 klinik çalışmalarında etkili ve güvenli olarak raporlanmıştır (9,87). Guselkumabın klinik çalışmalar ile hem adalimumab, hem de sekukinumabtan üstün olduğu gösterilmiştir (88). Guselkumabın etkinliği, saçlı deri, palmoplantar alan ve tırnaklar gibi vücudun tedavisi zor bölgelerinde de gözlenmiştir (89).

Risankizumab IL-23'ün p19 alt birimine bağlanan, hümanize IgG1 monoklonal antikorudur. 0. ve 4. haftalarda 150 mg, sonrasında 12 haftada bir subkutan 150 mg olarak uygulanır (10,90).

Psöriasisi olan hastaları içeren bir çalışmada, IL-23/IL-17 aksı ile ilişkili genlerin ekspresyonu, tek doz risankizumabın ardından deride azalmıştır. Ayrıca psöriatik lezyonlarda epidermal kalınlıkta, inflamatuvar hücrelerin infiltrasyonunda ve psöriatik hastalık belirteçlerinin ekspresyonunda azalma gözlemlenmiştir (10). Risankizumabın, orta ila şiddetli plak psöriasis tedavisinde plaseboya, ustekinumaba ve sekukinumaba göre üstün etkinlik gösterdiği raporlanmıştır (91,92).

2.2. İLAÇTA ETKİNLİK, GÜVENLİK, SAĞKALIM

Psöriasis şiddetinin belirlenmesi, ilaç araştırmalarında tedavinin etkinliğini değerlendirilebilmek açısından son derece önemlidir. PAŞİ 75 ve/veya mutlak PAŞİ değerinin $\leq 2-3$ olması sıklıkla günlük pratikte erişilmesi hedeflenen iyileşmeyi temsil eder (55).

Psöriasis tedavisi ile hastalık şiddeti azaltılırken, bozulan yaşam kalitesinin de iyileştirilmesi hedeflenmektedir. DYKİ klinik çalışmalarda yaşam kalitesini değerlendirmek için en sık kullanılan ölçeklerden biridir (60,62,93).

Psöriasis hastalarının büyük bir kısmı kaşıntıdan muzdarip olup, tedavinin etkinliğini gösteren diğer bir parametre ise kaşıntı şiddetinin azalmasıdır. Kaşıntının hiç (0) ya da çok az (1-2) olması tedavinin etkinliği ve hasta konforu için bir gösterge olarak kabul edilebilir. Psöriasis hastalarında PAŞİ skoru ve kaşıntı, yaşam kalitesine etki eden önemli etmenlerdendir. Son dönemde hasta tarafından bildirilen yaşam kalitesi, pruritus gibi verilerin, tedavi sonrası değerleri psöriasisde giderek daha önemli hale gelmektedir (93–95).

Psöriasis tedavisinde özellikle immün sistem ve sitokinleri hedef alan ilaçların geliştirilmesi güvenlik endişelerini de beraberinde getirmiştir. Ancak uzun yıllardır kullanılan TNF- α ve IL12/23 inhibitörlerindeki deneyimler ve çalışmalar, hastalar tarafından iyi tolere edilebildiğini ve düşük yan etki profilini ortaya koymuştur. IL17 ve IL23 inhibitörleri nispeten yeni biyolojik ajanlar olmasına rağmen faz III çalışmaları ve gerçek yaşam verileri hastalar tarafından iyi tolere edilebildiğini ve düşük yan etki profilini doğrulamıştır. Yine de biyolojik tedavilerle yapılan çalışmalardaki uzun dönem güvenlik verilerine ihtiyaç devam etmektedir (72,77,96,97).

Psöriasis hastalarında aynı tedaviye aynı yanıtın alınamadığı, kullanılan biyolojik tedavilerin etkinliğinde zamanla kayıplar yaşandığı ve tedaviye devam edilemediği gözlemlenmektedir. İlaçta sağkalım, tedaviye başlama ve tedavinin kesilmesi arasındaki süreyi ölçer. Psöriasisde biyolojik tedavilerde sağkalım, gerçek yaşamdaki terapötik etkinlik, güvenlik, hasta yaşam kalitesiyle ilişkilendirilebilir (11,12).

2.3. PSÖRİASİSTE İNFLAMATUVAR PARAMETRELER

Psöriasisin MetS, ateroskleroz, kardiyovasküler hastalıklar, PsA, hepatosteatoz, gibi pek çok komorbidite ile ilişkilendirilmesi sistemik

inflamatuvar bir hastalık olarak kabul edilmesinin önemli nedenlerindendir. Hastalığın inflamatuvar doğasının verilen sistemik tedavilerle azaltılıp azaltılamayacağı merak konusu olmuş ve bu konu ile ilgili pek çok çalışma yapılmıştır. Aynı zamanda inflamasyon azalmasını gösterilebilecek ucuz, pratik laboratuvar parametreleri de araştırılmaya devam etmektedir. Son yıllarda nötrofil/lenfosit oranı (NLO) ve trombosit/lenfosit oranının (TLO) sistemik inflamasyonun önemli göstergelerinden olabileceği öne sürülmüş, TNF- α inhibitörleri ve ustekinumab gibi biyolojik ajanlarla tedaviden sonra, bu inflamatuvar parametrelerin azaldığı gösterilmiştir.

Sistemik inflamasyon indeksi (Sİİ) (nötrofil X trombosit / lenfosit), kronik inflamasyon hakkında daha kesin bir fikir verebileceği düşünülerek kullanıma sokulmuş, tam kan sayımının üç ana parametresini içeren yeni bir tam kan hücresi indeksidir (4). PsA hastalarıyla yapılan bir çalışmada Sİİ, sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Aynı çalışmada orta-ağır hastalık aktivitesi olan PsA hastalarda Sİİ değerleri, remisyon veya düşük hastalık aktivitesi olan hastalara göre anlamlı olarak yüksek raporlanmıştır (98). Yine ankilozan spondilitli hastalarda Sİİ seviyeleri sağlıklı kontrollere göre ve aktif grupta remisyondakilere göre daha yüksek olarak bildirilmiştir (99). CRP de iyi bilinen bir inflamatuvar parametredir, Guzel ve ark. (100) CRP'nin psöriasisli hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğunu saptamıştır. Psöriasisite kullanılan IL-17, IL-23 inhibitör tedavileri sonrası Sİİ'de ve CRP'de meydana gelecek değişiklikler merak konusudur.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Tez konusu, Sağlık Bilimleri Üniversitesi (SBÜ) Hamidiye Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanlığı tarafından 09.01.2023 tarih ve 150 sayılı akademik kurul kararı ile onaylanmıştır (Ek-1). Çalışma için, İstanbul Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 15.12.2022 tarih ve 350 sayılı kararı ile onay alınmıştır (Ek-2).

3.1. ÇALIŞMA GRUBUNUN OLUŞTURULMASI

Çalışmaya Kasım 2021- Kasım 2022 tarihleri arasında Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi Dermatoloji Kliniği ve Bakırçay Üniversitesi Çiğli Eğitim Araştırma Hastanesi Dermatoloji Kliniği takip polikliniklerinde orta-şiddetli psöriasis tanısı ile takip edilen, Sağlık Bakanlığınca onaylanmış endikasyon dahilinde standart doz guselkumab, risankizumab, sekukinumab, iksekizumab tedavilerinden birini almış ve/veya almakta olan, 18 yaş ve üzeri psöriasis hastaları dahil edilmiştir. Gebe ve emziren, başlangıç ya da takiplerinde verileri eksik olan, 18 yaş altında olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

3.2. ÇALIŞMANIN YÖNTEMİ

Çalışma iki merkezli, retrospektif, kohort gerçek yaşam çalışması olarak tasarlanmıştır.

Çalışmaya her ilaç grubunda 25 kişi olmak üzere toplam 100 hasta dahil edildi. Tüm hastaların bir yıllık (52 hafta) dosya verileri retrospektif olarak değerlendirilerek analiz edildi. Her hasta için takip dosyalarından ve hastane dijital veri sisteminden elde edilen; hastanın kişisel ve demografik verileri, vücut kitle indeksi (VKİ), sigara ve alkol kullanımı, eşlik eden komorbiditeler (MetS, PsA, hiperlipidemi, kardiyovasküler, psikiyatrik hastalık vb), hastalık süresi, tutulum alanları, hastalığa ait klinik veriler, endikasyon dahilinde istenmiş laboratuvar parametreleri (CRP, hemogram, kan biyokimyası, tam idrar), başlangıç PAŞİ, başlangıç DYKİ ve VASP değerleri ile önceki

konvansiyonel ve biyolojik tedavileri, quantiferon test sonucu ve almışsa izoniazid (INH) süreleri, IL-17 ya da IL-23 inhibitör tedavisini bırakmışsa nedeni ve haftası, ilacın görülen yan etkileri ve haftası standart bir forma (Ek 3) kaydedildi.

Guselkumab, risankizumab, iksekizumab ve sekukinumab için 0, 12^{*}-16^{*}, 24^{*}-28^{*}, 40^{*}-44^{*}, 52. haftalardaki (* farklı olarak risankizumab için 16 ve 28. hafta, guselkumab için 44. hafta) takip ziyaretlerinde doktor tarafından hesaplanmış PAŞİ, hasta tarafından doldurulan VASP ve DYKİ, rutin kan testleri ve yan etkiler standart bir forma kaydedildi.

İlacın etkinliği için (i) PAŞİ 50, 75, 90 ve 100 yanıtları, (ii) VASP, (iii) DYKİ skorlarının takip ziyaretlerinde oluşan değişimleri değerlendirildi.

PAŞİ 90 (neredeyse temiz), PAŞİ 100 (tamamen temiz), VASP 0 (hiç kaşıntı yok) ve DYKİ 0 (hastalığın yaşam kalitesine etkisi yok) ulaşan oranları ayrıca değerlendirildi.

Güvenlik verileri için tedaviyle ortaya çıkan yan etkiler, fiziksel muayene, laboratuvar parametreleri ve değişiklikleri değerlendirildi.

Sağkalım için ilacın başlanması ve herhangi bir nedenle ilacın bırakılması arasındaki süre hesaplandı. Sağkalım oranları için ilaca devam eden hasta oranı hesaplandı. İlaç kesimini öngören faktörleri bulabilmek için toplam hasta sayısından (n:100) ilacı bırakan olgular ele alındı.

İnflamatuvar parametrelerden olan CRP ve Sİİ'nin; takip ziyaretlerinde oluşan değişimleri değerlendirildi.

Tedavinin başlandığı ilk 12 hafta boyunca PAŞİ 50 yanıtının görülmemesi primer etkisizlik olarak kabul edildi.

Tedavinin başlandığı ilk 12 haftada PAŞİ 50 ya da daha fazla yanıt görülmesine rağmen, tedavinin devamındaki herhangi bir dönemde başlangıç PAŞİ değerine göre %50'den daha az yanıt alınması sekonder etkisizlik olarak tanımlandı.

3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel analiz için SPSS 15.0 Windows programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler; kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma, minimum, maksimum olarak verildi. Sayısal değişkenlerin bağımsız ikiden çok grup karşılaştırmaları sayısal değişkenler gruplarda normal dağılım koşulunu sağlandığında One-way ANOVA testi ile sağlamadığında, Kruskal Wallis testi ile yapıldı. Alt grup analizleri Mann Whitney U testi ile yapıp, Bonferroni düzeltmesi ile yorumlandı. Bağımsız gruplarda oranlar Ki Kare Analizi ile karşılaştırıldı. Bağımlı grup analizleri farklar normal dağılım koşulunu sağlanmadığından gruplarda Friedman testi ile yapıldı. Alt grup analizleri nonparametrik testte Wilcoxon testi ile yapıp, Bonferroni düzeltmesi ile yorumlandı. İlaç kalım oranları analizleri Kaplan Meier Analizi ile yapıldı. İstatistiksel alfa anlamlılık seviyesi $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

Örneklem Büyüklüğü: G*Power programı kullanılarak yapılan Power analizi sonucunda effect size d (etki boyutu): 0.9126 ve standart sapma (SD) değeri 10.9 alındığında Power: 0.80 ve $\alpha: 0.05$ için tespit edilen örneklem sayısı her grup için minimum $n=20$ kişi olarak saptandı.

4. BULGULAR

4.1. Demografik ve Hastalığa İlişkin Özellikler

Çalışma, orta-şiddetli psöriasis hastalığına sahip yaşları 22 ile 78 arasında değişmekte olan, toplam 100 olgu ile yapılmıştır. Çalışma guselkumab (n:25), risankizumab (n:25), iksekizumab (n:25), sekukinumab (n:25) tedavilerini alan dört grup altında değerlendirilmiştir.

Guselkumab, iksekizumab ve sekukinumab grubunda erkek, risankizumab grubunda ise kadın baskınlığı bulunmakta olup, istatistiksel olarak gruplar arasında anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p:0.553). Gruplar arasında yaş, eğitim durumu, VKİ ve alt dağılımları olmak üzere demografik özelliklerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır (sırasıyla p:0.254, p:0.142, p:0.475, p:0.336) (Tablo 2).

Tablo 2. Grupların demografik özellikleri

		İlaç Etken								p
		Guselkumab		Risankizumab		İksekizumab:		Sekukinumab		
		n	%	n	%	n	%	n	%	
Cinsiyet	Kadın	12	48,0	14	56,0	11	44,0	9	36,0	0,553 ^Δ
	Erkek	13	52,0	11	44,0	14	56,0	16	64,0	
Yaş										
Ort.± SD Min-Maks (Median)		51,3±13,4 22-74 (56)		47,7±11,3 26-68 (48)		50,2±13,3 30-78 (50)		46,4±8,0 29-64 (47)		0,254 [#]
Eğitim durumu	İlkokul	11	45,8	6	24,0	5	20,0	12	48,0	0,142 ^Δ
	Ortaokul	2	8,3	4	16,0	5	20,0	3	12,0	
	Lise	5	20,8	5	20,0	11	44,0	7	28,0	
	Üniversite	6	25,0	10	40,0	4	16,0	3	12,0	
VKİ										
Ort.± SD Min-Maks (Median)		29,9±5,0 21,2-38,1 (28,7)		30,5±5,5 20,9-44,2 (30,9)		28,6±4,7 21,6-39,1 (28,7)		30,9±7,2 18,9-50,8 (29,8)		0,475 [*]
VKİ	30 altı	15	60,0	10	40,0	16	64,0	13	52,0	0,336 ^Δ
	30 üstü	10	40,0	15	60,0	9	36,0	12	48,0	

^ΔKi Kare Testi ^{*}Student t Testi [#]Mann Whitney U Testi

Tablo 3. Grupların hastalık ve hastalığa ait özelliklerinin karşılaştırılması

		İlaç Etken								p ^Δ
		Guselkuma		Risankizuma		İksekizuma		Sekukinuma		
		b		b		b:		b		
		n	%	n	%	n	%	n	%	
Psöriasis başlangıç yaşı		28,4±16,1		28,0±12,3		26,0±11,5		29,1±11,0		0,8
Ort.± SD Min- Maks		3-59 (26)		9-52 (28)		4-50 (27)		11-51 (27)		42
(Median)										*
Başlama yaşı	<40 yaş Tip I	15	60	21	84	22	88	23	92	0.0
	≥40 yaş Tip II	10	40	4	16	3	12	2	8	31
Hastalık süresi	<10 yıl	5	20	4	16	3	12	6	24	0.8
	≥10 yıl	20	80	21	84	22	88	19	76	17
Özel tutulum alanları	Saçlı deri	20	80	18	72	22	88	20	80	0.5
	El sırtı	10	40	9	36	10	40	17	68	0.0
	Palmoplantar	7	28	3	12	4	16	6	24	0.4
	Genital	10	40	9	36	8	32	9	36	0.9
	Tırnak	12	48	11	44	18	72	15	60	0.1
	Yok	20	80	18	72	18	72	19	76	82
	Periferik eklem tutulumu	4	16	5	20	7	28	4	16	
Psöriatik artrit	Aksiyel eklem tutulumu	0	0	1	4	0	0	0	0	0.8
	Periferik ve aksiyel	1	4	1	4	0	0	2	8	28
Aile öyküsü	Yok	13	52	10	40	14	56	15	60	
	Birinci Derece	6	24	11	44	8	32	6	24	0.6
	İkinci Derece	6	24	4	16	3	12	4	16	64
Aktif sigara kullanımı		6	24	17	68	16	64	10	40	0.0
Alkol		12	48	7	28	6	24	5	20	0.1
Ort.± SD Min- Maks		0-80 (28)		0-82 (3)		0-120 (37)		0-80 (13)		37
(Median)										

Guselkumab grubunda Tip II geç başlangıçlı olgu oranı; risankizumab, iksekizumab, sekukinumab gruplarında Tip I erken başlangıçlı olgu oranları istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti (p: 0,031).

Gruplar arasında psöriasis başlangıç yaşı, hastalık süresi, özel tutulum alanları, PsA varlığı, aile öyküsü, alkol kullanımı olmak üzere hastalık ve hastalığa ait özellikler açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla p:0.042, p:0.817, p>0.05, p:0.828, 0.664). Guselkumab grubunda aktif sigara kullanımı diğer gruplardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüktü (p:0.005).

Grupların hastalık ve hastalığa ait özellikler bakımından karşılaştırılmasına Tablo 3'te yer verilmiştir.

Tablo 4. Grupların ek sistemik hastalık açısından karşılaştırılması

		İlaç Etken								
		Guselkumab		Risankizumab		İksekizumab:		Sekukinumab		p ^Δ
		n	%	n	%	n	%	n	%	
Ek Hastalık	Yok	8	32,0	12	48,0	13	52,0	6	24,0	0,138
	Var	17	68,0	13	52,0	12	48,0	19	76,0	
	Diabet	6	24,0	6	24,0	3	12,0	4	16,0	0,673
	Dislipidemi	8	32,0	5	20,0	4	16,0	8	32,0	0,437
	Hipertansiyon	5	20,0	5	20,0	3	12,0	6	24,0	0,807
	Koroner arter hastalığı	7	28,0	4	16,0	4	16,0	3	12,0	0,609
	Metabolik sendrom	7	28,0	9	36,0	6	24,0	9	36,0	0,738
	Hepatosteatoz	3	12,0	4	16,0	4	16,0	4	16,0	1,000
	Kalp hastalığı	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	4,0	1,000
	Deri kanseri	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	-
	Kanser	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	-
	Psikiyatrik hastalık	3	12,0	0	0,0	4	16,0	6	24,0	0,062
	Tiroid Hst.	0	0,0	2	8,0	1	4,0	2	8,0	0,752
	İnflamatuvar bağırsak hastalığı	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	-
	Diğer	2	8,0	5	20,0	1	4,0	2	8,0	0,387

^ΔKi Kare Testi

Tedavi grubundaki olguların ek hastalık oran ve dağılımları açısından aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p:0.138). Gruplarda deri kanseri ve inflamatuvar bağırsak hastalığına rastlanmadı.

Grupların ek sistemik hastalıklar açısından karşılaştırılmasına Tablo 4'te yer verilmiştir.

Tablo 5a. Grupların önceden kullandıkları psöriasis tedavileri ve tedaviye ait özellikleri

		İlaç Etken								p ^Δ
		Guselkumab		Risankizumab		İksekizumab:		Sekukinumab		
		n	%	n	%	n	%	n	%	
Quantiferon Başlangıç	Negatif	14	58,3	15	60,0	10	41,7	14	56,0	0,561
	Pozitif	10	41,7	10	40,0	14	58,3	11	44,0	
	Hayır	14	56,0	15	62,5	10	40,0	13	52,0	
İzoniazid Profilaksisi	Evet 9 ay	11	44,0	9	37,5	14	56,0	12	48,0	0,559
	Diğer (6 ay)	0	0,0	0	0,0	1	4,0	0	0,0	
Fototerapi		23	92,0	13	52,0	10	40,0	16	64,0	0,001
Metotreksat		15	60,0	22	88,0	23	92,0	22	88,0	0,027
Asitretin		12	48,0	8	32,0	16	64,0	18	72,0	0,023
Siklosporin		3	12,0	13	52,0	13	52,0	11	44,0	0,010
Önceki biyolojik tedavi öyküsü	Etanercept	12	48,0	5	20,0	12	48,0	8	32,0	0,113
	Adalimumab	4	16,0	9	36,0	12	48,0	11	44,0	0,086
	İnfliksımab	2	8,0	4	16,0	10	40,0	8	32,0	0,032
	Sertolizumab	5	20,0	0	0,0	5	20,0	2	8,0	0,056
	Ustekinumab	7	28,0	4	16,0	6	24,0	4	16,0	0,653
	Sekukinumab	1	4,0	6	24,0	11	44,0	0	0,0	0,004
	İksekizumab	0	0,0	2	8,0	0	0,0	0	0,0	0,326
	Risankizumab	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	-
	Guselkumab	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	-
	Diğer	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	-

Grupların başlangıçtaki quantiferon sonucu, INH profilaksi durumları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p:0.561, p:0.559). Olguların daha önceki kullandığı tedavilerde guselkumab grubunda fototerapi alanların oranı diğer gruplardan istatistiksel olarak anlamlı yüksek; metotreksat, siklosporin, infliksımab, sekukinumab kullanım oranı diğer gruplardan istatistiksel olarak anlamlı düşük saptandı (sırasıyla p:0.001, p:0.027, p:0.010, p:0.032, p:0.004).

Risankizumab grubunda asitretin kullanım oranı diğer gruplara göre düşüktü (p:0.023). Olguların daha önce kullandığı biyolojik tedavilerden etanersept, adalimumab, sertolizumab, ustekinumab, iksekizumab açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi (p:0.113, p:0.086, p:0.056, p:0.653, p:0.326).

Çalışma gruplarının şu an kullandığı biyolojik öncesinde almakta olduğu tedaviler konvansiyonel tedavi, TNF- α inhibitörleri (inh), IL12/23 inh, IL17 inh, tofasitinib olarak dağıtıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi (sırasıyla p:0.523, p:0.316, p:1,00, p:0.254, p:1.00).

Daha önce biyolojik tedavi deneyimi olanların oranı guselkumab, risankizumab, iksekizumab, sekukinumab gruplarında sırasıyla %64, %56, %76, %64 olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi (p:0.283).

Grupların önceden kullandıkları psöriasis tedavileri ve tedaviye ait özelliklere, Tablo 5a yer verilmiştir.

Tablo 5b. Geçiş yapılan tedaviler ve daha önce kullanılan biyolojik tedavi sayıları

		İlaç Etken									
		Guselkumab		Risankizumab		İksekizumab:		Sekukinumab			
		n	%	n	%	n	%	n	%	p ^Δ	
Şu an kullandığı biyolojige geçiş öncesi alınan tedavi	Yok	2	8,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0,248	
	Konvansiyonel tedavi	13	52,0	12	48,0	11	44,0	16	64	0,523	
	TNF- α inhibitörleri	6	24,0	5	20,0	10	40,0	5	20,0	0,316	
	IL12/23 inhibitörleri	2	8,0	2	8,0	2	8,0	3	12,0	1,000	
	IL17 inhibitörleri	3	12,0	6	24,0	4	16,0	1	4,0	0,254	
	Tofasitinib	0	0,0	0	0,0	1	4,0	0	0,0	1,000	
Önceki kullandığı biyolojik tedavi sayısı											
0		9	36,0	11	44,0	6	24,0	9	36,0		
1		8	32,0	5	20,0	3	12,0	6	24,0	0,283	
2 Üstü		8	32,0	9	36,0	16	64,0	10	40,0		

^ΔKi Kare Testi

Grupların öncesinde kullandığı biyolojik tedavi sayısı 0, 1, 2 ve üstü olarak dağıtıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p:0.283). Daha önceki toplam biyolojik ajan maruziyet süresi 0 ile 120 ay arasında değişmekte olup, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p:0.193).

Geçiş yapılan tedaviler ve daha önce kullandığı biyolojik tedavi sayıları Tablo 5b’de yer verilmiştir.

4.2. Etkinlik Verileri

Sekukinumab ve iksekizumab alan gruplarda, guselkumab ve risankizumab alan gruplara göre olguların başlangıç PAŞİ ortalamaları istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu (p<0.001).

12-16. haftadaki PAŞİ ortalaması en düşük risankizumab ($0,80 \pm 1,38$) alan grupta saptanmasına rağmen, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark saptanmadı (p:0.096).

12-16. haftada guselkumab grubunda PAŞİ 90 yanıtına ulaşanlar %40 oranıyla diğer tedavi gruplarına göre anlamlı düzeyde düşüktü (p:0.007).

12-16. haftada PAŞİ 100 yanıtına ulaşan hasta oranları guselkumab, risankizumab, iksekizumab, sekukinumab alan grupta sırasıyla %28, %58,3, %36, %52 olarak bulundu, aralarında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark saptanmadı (p:0.117).

24-28. haftada guselkumab, risankizumab, iksekizumab gruplarının PAŞİ ortalaması, sekukinumab alan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulundu (p<0.001).

24-28. haftada sekukinumab grubunda PAŞİ 90 yanıtına ulaşan %50 (p:0.004) ve PAŞİ 100 yanıtına ulaşan %13,6 (p:0.001) hasta oranıyla istatistiksel olarak diğer gruplara göre anlamlı düzeyde düşük saptandı.

40-44. haftada guselkumab ve risankizumab grubunun PAŞİ ortalaması, sekukinumab alan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulundu ($p<0.001$).

Sekukinumabın PAŞİ ortalaması ile iksekizumabın PAŞİ ortalaması arasında 40-44. haftada istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p:0.019$).

40-44. haftada sekukinumab grubunda PAŞİ 75 yanıtına ulaşan %78,6 ($p:0.008$), PAŞİ 90 yanıtına ulaşan %50 ($p:0.041$) ve PAŞİ 100 yanıtına ulaşan %14,3 ($p:0.007$) hasta oranlarıyla istatistiksel olarak diğer gruplara göre anlamlı düzeyde düşük saptandı.

52. haftada guselkumab, risankizumab ve iksekizumab grubunun PAŞİ ortalaması, sekukinumab alan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulundu ($p:0,001$).

52. haftada sekukinumab grubunun PAŞİ 50, 75, 90 ve 100 yanıt oranları diğer gruplara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptandı (sırasıyla $p:0.004$, $p:0.012$, $p:0.001$, $p:0.008$).

Grupların PAŞİ ortalaması, PAŞİ 50, 75, 90 ve 100 yanıtlarının haftalara göre değişimi Tablo 6a'da, grupların PAŞİ açısından haftalara göre karşılaştırmalı bağımsız grup, alt grup analizleri Tablo 6b'de verilmiştir.

Tablo 6a. Grupların PASİ ortalaması, PASİ 50, 75, 90 ve 100 yanıtlarının haftalara göre değişimi

		İlaç Etken								
		Guselkumab		Risankizu mab		İksekizumab		Sekukinum ab		p ^Δ
		n	%	n	%	n	%	n	%	
Başlangıç PASİ Ort.± SD Min- Maks (Median)		14,57±5,63 8-27,8 (12,8)		13,62±7,02 7,42-41,2 (11,2)		20,40±±7,80 8,7-39,3 (19)		20,78±10,1 3 3,6-41 (17)		<0, 00 1 [#]
12-16. hafta PASİ Ort.± SD Min- Maks (Median)		2,04±2,26 0-9 (1,4)		0,80±1,38 0-5 (0)		3,40±7,29 0-31 (1)		2,45±3,54 0-11 (0)		0,0 96 [#]
12-16.hf PASİ Yanıtı	PASI 50 Yanıtı	24	96,0	24	100	23	92,0	23	92,0	0,750
	PASI 75 Yanıtı	24	96,0	21	87,5	23	92,0	19	76,0	0,181
	PASI 90 Yanıtı	10	40,0	20	83,3	20	80,0	17	68,0	0,007
	PASI 100 Yanıtı	7	28,0	14	58,3	9	36,0	13	52,0	0,117
24-28.hafta PASİ Ort.± SD Min- Maks (Median)		0,60±1,02 0-3,65 (0)		0,44±0,82 0-3 (0)		1,22±2,90 0-14 (0)		3,67±5,12 0-23,9 (2)		<0, 00 1 [#]
24-28.hf PASİ Yanıtı	PASI 50 Yanıtı	25	100	24	100	23	95,8	20	90,9	0,141
	PASI 75 Yanıtı	25	100	23	95,8	23	95,8	19	86,4	0,188
	PASI 90 Yanıtı	22	88,0	21	87,5	22	91,7	11	50,0	0,004
	PASI 100 Yanıtı	15	60,0	16	66,7	14	58,3	3	13,6	0,001
40-44.hafta PASİ Ort.± SD Min- Maks (Median)		0,51±0,97 0-3,5 (0)		0,44±1,01 0-4,7 (0)		1,59±2,38 0-10,8 (1)		3,73±3,55 0-11,2 2 (3)		<0, 00 1 [#]
40-44.hf PASİ Yanıtı	PASI 50 Yanıtı	25	100	24	100	23	100	14	100	-
	PASI 75 Yanıtı	25	100	24	100	21	91,3	11	78,6	0,008
	PASI 90 Yanıtı	22	88,0	21	87,5	18	78,3	7	50,0	0,041
	PASI 100 Yanıtı	15	60,0	17	70,8	11	47,8	2	14,3	0,007
52. hf PASİ değeri Ort.± SD Min- Maks (Median)		0,98±1,79 0-6,9 (0)		0,42±0,79 0-3 (0)		1,80±3,42 0-14 (0,4)		5,51±6,04 0-18,3 (2,2)		0,0 01 [#]
52. hf PASİ Yanıtı	PASI 50 Yanıtı	25	100	24	100	19	90,5	7	63,6	0,004
	PASI 75 Yanıtı	23	92,0	24	100	19	90,5	7	63,6	0,012
	PASI 90 Yanıtı	20	80,0	24	100	18	85,7	4	36,4	0,001
	PASI 100 Yanıtı	16	64,0	16	66,7	10	47,6	1	9,1	0,008
p^Ø		<0,001		<0,001		<0,001		<0,001		

^ΔKi Kare Testi [#]Kruskal Wallis Testi ^ØFriedman Analizi

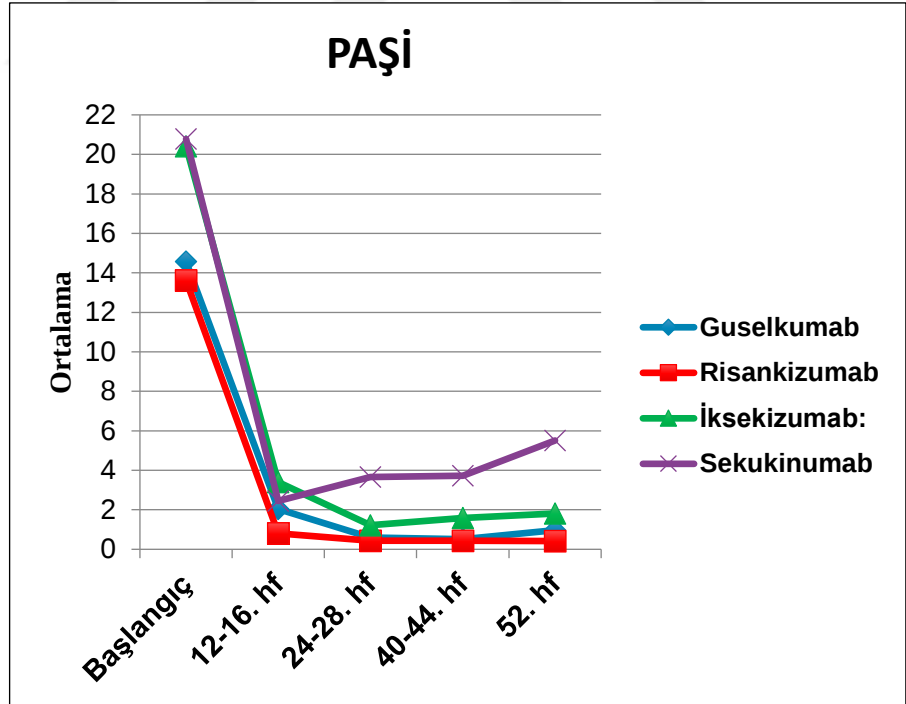
Tablo 6b. Grupların PAŞİ açısından, haftalara göre karşılaştırmalı bağımsız grup, alt grup analizleri

	Guselkumab vs.			Risankizumab vs.		İksekizumab vs.
	Risankizu mab	İksekizu mab	Sekukinu mab	İksekizu mab	Sekukinu mab	Sekukinuma b
	p*	p*	p*	p*	p*	p*
Başlangıç PASI	0,316	0,005	0,007	<0,001	0,001	0,930
12-16. hafta PASI	0,010	0,418	0,385	0,070	0,249	0,640
24-28.hafta PASI	0,643	0,629	<0,001	0,367	<0,001	0,001
40-44.hafta PASI	0,692	0,049	<0,001	0,018	<0,001	0,019
52. hafta pası değeri	0,459	0,354	0,001	0,097	<0,001	0,007

Mann Whitney U Test Bonferroni düzeltmesi p<0,0083

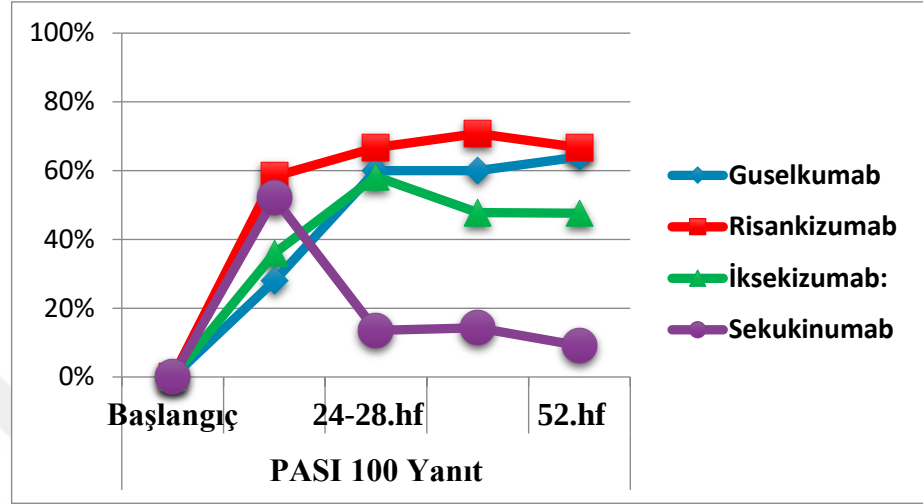
Dört biyolojik tedavi grubu için PAŞİ değerleri, her takip haftasında başlangıca göre anlamlı düşük saptandı (hepsi için p<0.001).

Grupların ortalama PAŞİ değerlerinin haftalara göre değişim grafiği Şekil 1’de gösterilmiştir.



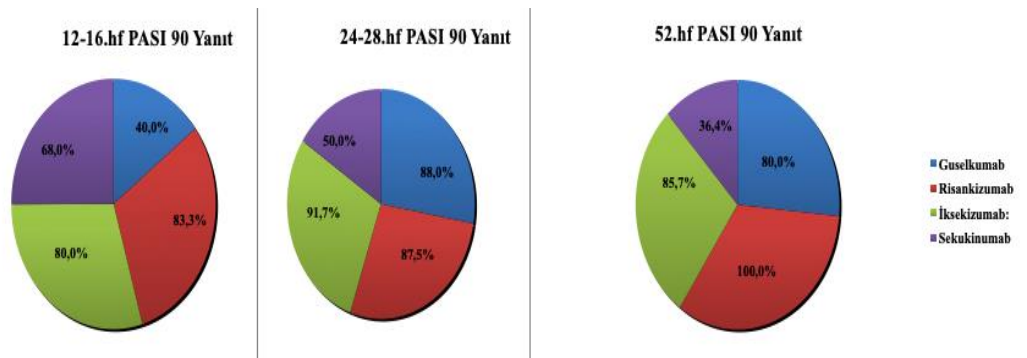
Şekil 1. Gruplardaki PAŞİ ortalamalarının haftalara göre değişim grafiği

52 hafta boyunca, PAŞİ 100'e ulaşan hasta oranının gruplara göre karşılaştırılmasına Şekil 2'de yer verilmiştir.



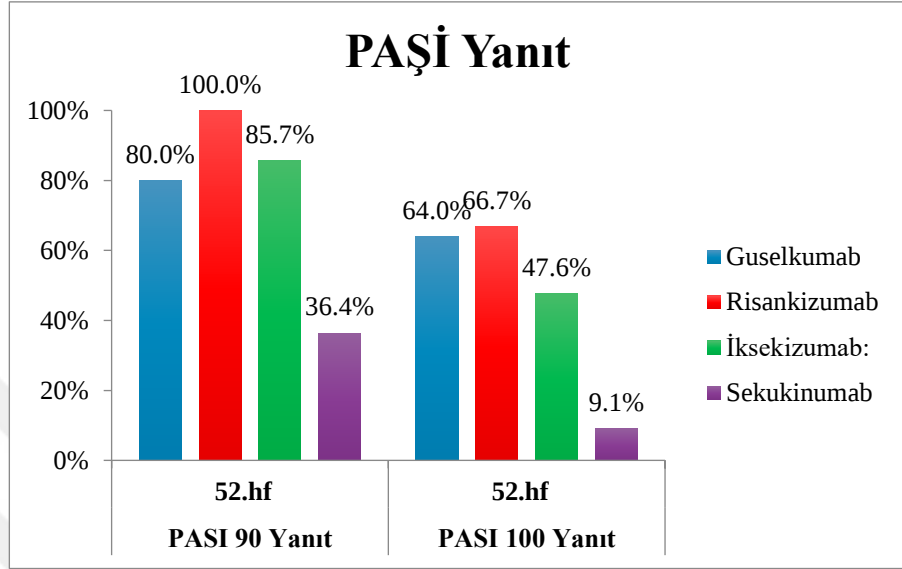
Şekil 2. 52 hafta boyunca, PAŞİ 100'e ulaşan hasta oranının gruplara göre karşılaştırılması

Grupların haftalara göre PAŞİ 90 yanıt oranlarının karşılaştırılması Şekil 3'te gösterilmiştir.



Şekil 3. Grupların haftalara göre PAŞİ 90 yanıt oranlarının karşılaştırılması

52. haftadaki PAŞİ 90 ve PAŞİ 100 yanıt oranlarının karşılaştırılması
Şekil 4'te gösterilmiştir.



Şekil 4. Grupların 52. haftadaki PAŞİ 90 ve 100 yanıt oranlarının karşılaştırılması

Tablo 7: IL-17 ve IL-23 inhibitör gruplarının PAŞİ 90 ve 100 yanıtlarının haftalara göre kıyaslanması

		IL-17 (Sekukinumab+iksekizumabın)		IL-23 (Guselkumab+risankizumab)		p
		n	%	n	%	
PASI 90 Yanıtı	12-16.hf	36	73,5	30	61,2	0,281
	24-28.hf	32	71,1	43	87,8	0,045
	52.hf	21	67,7	44	89,8	0,014
PASI 100 Yanıtı	12-16.hf	21	42,9	21	42,9	1,000
	24-28.hf	16	35,6	31	63,3	0,007
	52.hf	11	35,5	32	65,3	0,009

[^]Ki Kare Testi

İlaçlar IL-17 ve IL-23 inhibitör gruplarına dağıtıldığında 12-16. haftada PAŞİ 90 ve 100 yanıtına ulaşanların oranında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark saptanmadı (sırasıyla p:0.281, p:1.000).

24-28 ve 52. haftada IL-23 inhibitör grubunda PAŞİ 90 ve 100 yanıtına ulaşan oranı, IL-17 grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu (sırasıyla p:0.045, p:0.007, p:0.014, p:0.009).

IL-17 ve IL-23 inhibitör gruplarının PAŞİ 90 ve 100 yanıtlarının haftalara göre kıyaslanması Tablo 7’de verilmiştir.

Tablo 8. Grupların ortalama DYKİ değerleri ve haftalara göre değişim karşılaştırması

	İlaç Etken				p
	Guselkumab	Risankizumab	İksekizumab:	Sekukinumab	
	Ort.± SD Min- Maks (Median)	Ort.± SD Min- Maks (Median)	Ort.± SD Min- Maks (Median)	Ort.± SD Min- Maks (Median)	
DLQI	13,40±7,06	12,16±5,19	15,84±5,77	14,48±7,68	0,17
Başlangıç	3-28 (10)	3-22 (10)	7-29 (16)	6-28 (10)	7 [#]
12-14. hf	2,36±3,28 0-13 (1)	1,46±1,98 0-7 (0,5)	2,28±3,91 0-18 (1)	1,20±3,10 0-13 (0)	0,11 8 [#]
24-28. hf	0,48±0,96 0-4 (0)	0,58±1,38 0-6 (0)	0,54±1,35 0-6 (0)	0,38±0,86 0-3 (0)	0,94 0 [#]
40-44. hf	0,36±0,99 0-4 (0)	0,25±0,90 0-4 (0)	0,78±2,24 0-10 (0)	1,21±2,01 0-7 (0,5)	0,02 9 [#]
52. hf	0,48±1,42 0-6 (0)	0,14±0,47 0-2 (0)	1,00±2,37 0-10 (0)	2,18±2,64 0-8 (1)	0,00 1 [#]
p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	

[#]Mann Whitney U Testi ^oFriedman Analizi

Başlangıç, 12-16, 24-28. haftalarda ortalama DYKİ değerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark saptanmadı (sırasıyla p:0.17, p:0.11, p:0.94).

40-44. haftadaki ortalama DYKİ değeri sekukinumab alan grupta (1,21±2,01), risankizumab alan gruba (0,25±0,90) kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı (p:0.029). Diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark saptanmadı.

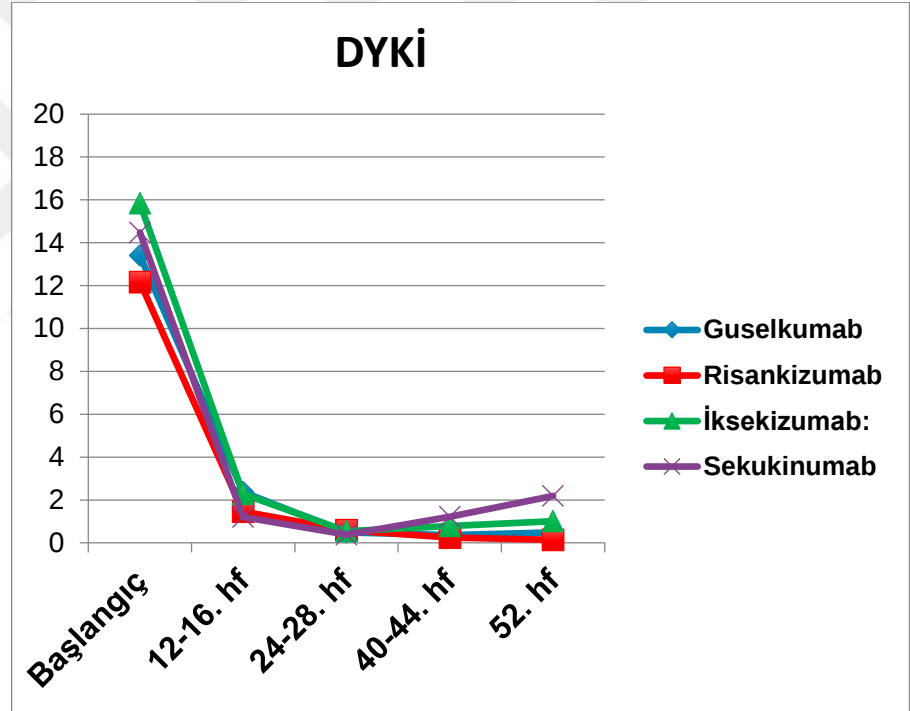
52. haftadaki ortalama DYKİ değeri sekukinumab alan grupta (2,18±2,64), guselkumab alan (0,48±1,42) ve risankizumab alan gruba (0,14±0,47), kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı (p:0.001). İksekizumab alan grup ile sekukinumab alan grup arasında 52.

haftada ortalama DYKİ açısından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark saptanmadı (p:0.027).

Grupların ortalama DYKİ değerleri ve haftalara göre değişiminin karşılaştırmasına Tablo 8'de yer verilmiştir.

Dört biyolojik tedavi grubu için ortalama DYKİ değerleri, her takip haftasında başlangıca göre anlamlı düşük saptandı (hepsi için $p<0.001$)

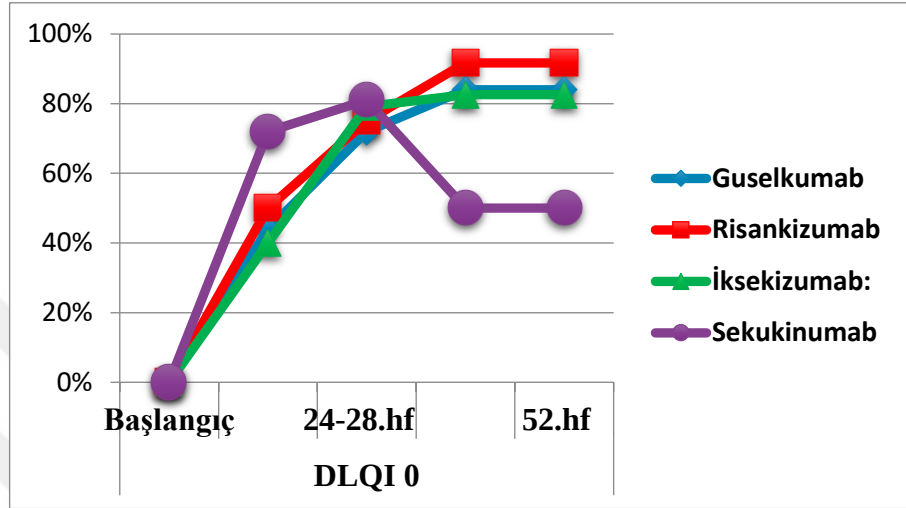
Grupların ortalama DYKİ değerlerinin haftalara göre değişim grafiği Şekil 5'te gösterilmiştir.



Şekil 5. Grupların DYKİ değerinin haftalara göre değişim grafiği

40-44. hafta ve 52. haftada DYKİ 0'a ulaşan oranı, sekukinumab grubunda diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptandı (sırasıyla $p:0.031$, $p:<0.001$).

Gruplar ve haftalara göre DYKİ 0' a ulaşan hastaların oranı Şekil 6'da gösterilmiştir.



Şekil 6. 52 hafta boyunca, DYKİ 0' a ulaşan hasta oranının gruplara göre karşılaştırılması

Grupların başlangıç, 12-16, 24-28. haftalardaki ortalama VASP değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark saptanmadı ($p>0.05$).

Sekukinumab alan grupta ortalama VASP değeri, 40-44. haftada guselkumab alan gruba kıyasla, 52. haftada risankizumab alan gruba kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı (sırasıyla $p:0.013$, $p:0.020$). Bu haftalarda iksekizumab ile sekukinumab alan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark saptanmadı (sırasıyla $p:0.199$, $p:0.161$).

Grupların ortalama VASP değerleri ve haftalara göre değişiminin karşılaştırmasına Tablo 9'da yer verilmiştir.

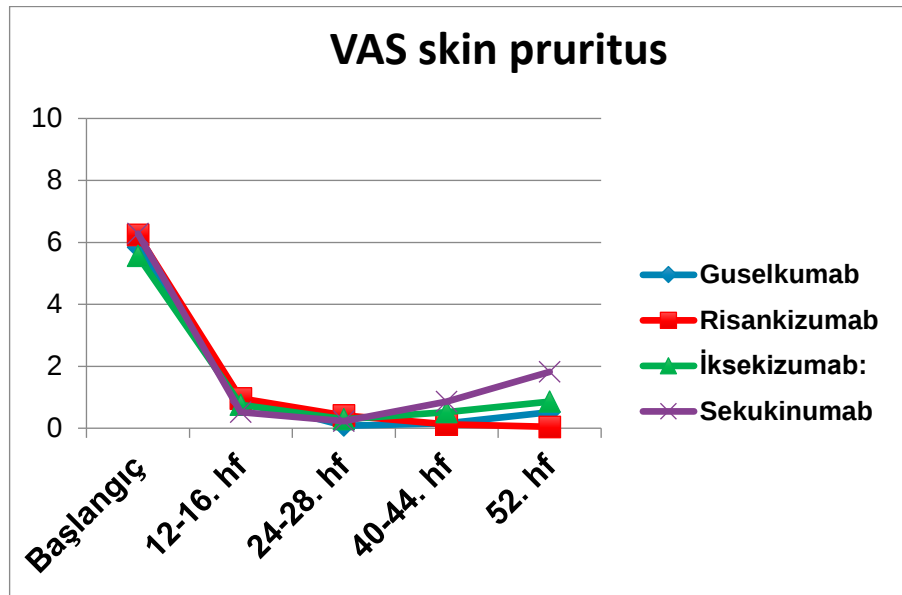
Tablo 9. Grupların ortalama VASP değerleri ve haftalara göre değişim karşılaştırması

	İla Etken				p
	Guselkumab	Risankizumab	İksekizumab	Sekukinumab	
Skin pruritus/pain başlangı değeri	Ort.± SD Min- Maks (Median)	Ort.± SD Min- Maks (Median)	Ort.± SD Min- Maks (Median)	Ort.± SD Min- Maks (Median)	
VAS	5,84±3,05 0-10 (6)	6,24±3,85 0-10 (7)	5,56±2,95 0-10 (6)	6,28±2,64 0-10 (6)	0,7 86
12-14. hf	0,96±1,88 0-7 (0)	0,96±2,18 0-10 (0)	0,76±1,64 0-7 (0)	0,52±1,33 0-6 (0)	0,7 38
24-28. hf	0,08±0,28 0-1 (0)	0,42±1,64 0-8 (0)	0,29±0,75 0-3 (0)	0,23±0,61 0-2 (0)	0,8 06
40-44. hf	0,16±0,80 0-4 (0)	0,13±0,34 0-1 (0)	0,52±1,31 0-6 (0)	0,86±1,10 0-3 (0)	0,0 13 [#]
52. hf	0,52±1,56 0-6 (0)	0,05±0,21 0-1 (0)	0,86±2,37 0-10 (0)	1,82±2,32 0-6 (0)	0,0 20 [#]
p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	

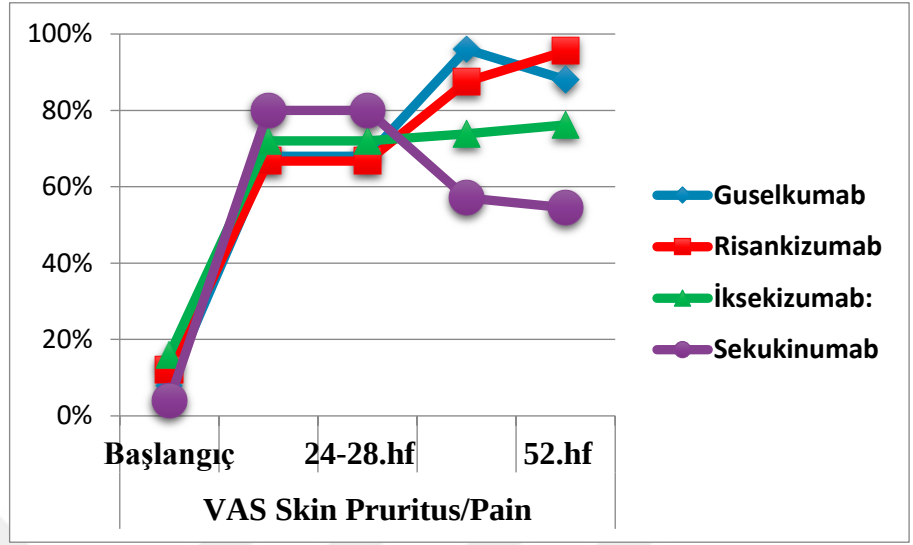
[#]Mann Whitney U Testi [°]Friedman Analizi

Dört biyolojik tedavi grubu için ortalama VASP değerleri, her takip haftasında başlangıça göre anlamlı düşük saptandı (hepsi için p<0.001).

Grupların ortalama VASP değerlerinin haftalara göre değişim grafiği şekil 7’de gösterilmiştir.



şekil 7. Grupların VASP değerinin haftalara göre değişim grafiği



Şekil 8. 52 hafta boyunca, VASP 0' a ulaşan hasta oranının gruplara göre karşılaştırılması

40-44. hafta ve 52. haftada VASP 0'a ulaşan oranı, sekukinumab grubunda diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptandı (sırasıyla $p:0.031$, $p<0.001$).

Gruplar ve haftalara göre VASP 0' a ulaşan hastaların oranı Şekil 8'de gösterilmiştir.

4.3. Güvenlik, İlaçta Sağkalım ve İlaç Kesimini Öngören Risk Faktörleri

52 hafta boyunca takiplerde guselkumab, risankizumab, iksekizumab ve sekukinumab grubunda sırasıyla %32, %44, %44, %40 oranında yan etki izlenmiş olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Gelişen yan etkiler alt gruplara dağıtıldığında iksekizumab grubunda enjeksiyon yeri reaksiyon oranı diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı ($p<0.001$).

Grupların 52 hafta boyunca yan etki ve güvenlik verilerinin karşılaştırmasına Tablo 10'da yer verilmiştir.

Tablo 10. Gruplarda 52 hafta boyunca gelişen yan etkiler ve güvenlik verilerinin karşılaştırması

		İlaç Etken								p ^Δ
		Guselkumab		Risankizumab		İksekizumab		Sekukinumab		
		n	%	n	%	n	%	n	%	
Tedavi İle Yan Etki	Diğer			0	0,0	1	16,7	3	21,4	0,801
	Yok	17	68,0	14	56,0	14	56,0	15	60,0	
	Var	8	32,0	11	44,0	11	44,0	10	40,0	
Yan Etkiler	ÜSYE	0	0,0	1	4,0	4	16,0	2	8,0	0,203
	Yumuşak doku enfeksiyonu	0	0,0	2	8,0	4	16,0	1	4,0	0,203
	KCFT Yüksekliği	5	20,0	5	20,0	2	8,0	1	4,0	0,219
	Enjeksiyon yeri reaksiyonu	0	0,0	0	0,0	4	16,0	0	0,0	0,012
	Kaşıntı	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	4,0	1,000
	Ürtiker+Anioödem	0	0,0	1	4,0	0	0,0	1	4,0	1,000
	Tinea Enfeksiyonu	1	4,0	1	4,0	0	0,0	0	0,0	1,000
	Herpes Simplex	0	0,0	1	4,0	0	0,0	0	0,0	1,000
	Herpes Zoster	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	-
	Artralji	0	0,0	1	4,0	0	0,0	4	16,0	0,055
	Artrit	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	4,0	1,000
	kötüleşmesi									
	Artrit kliniği yok iken ortaya çıkması	0	0,0	0	0,0	0	0,0	2	8,0	0,247
	İYE	1	4,0	3	12,0	0	0,0	3	12,0	0,299
	Kandida enfeksiyonu	0	0,0	0	0,0	1	4,0	0	0,0	1,000
Diğer	0	0,0	0	0,0	2	8,0	1	4,0	0,613	

^ΔKi Kare Testi [#]Mann Whitney U Testi [#]Kruskal Wallis Testi

52 hafta boyunca eş zamanlı antipsöriatik ilaç kullanım oranı iksekizumab ve sekukinumab alan grupta diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı (p<0.001).

Sekukinumab kullananların tedavi süresi guselkumab, risankizumab kullananlara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüktü (p<0,001 p:0.001).

Gruplar arasında tedaviyi bırakma nedenleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p:0.089).

52 hafta boyunca grupların tedavi seyirleri, tedavi süreleri, ilaç kesimine neden olan durumlar Tablo 11’de gösterilmiştir.

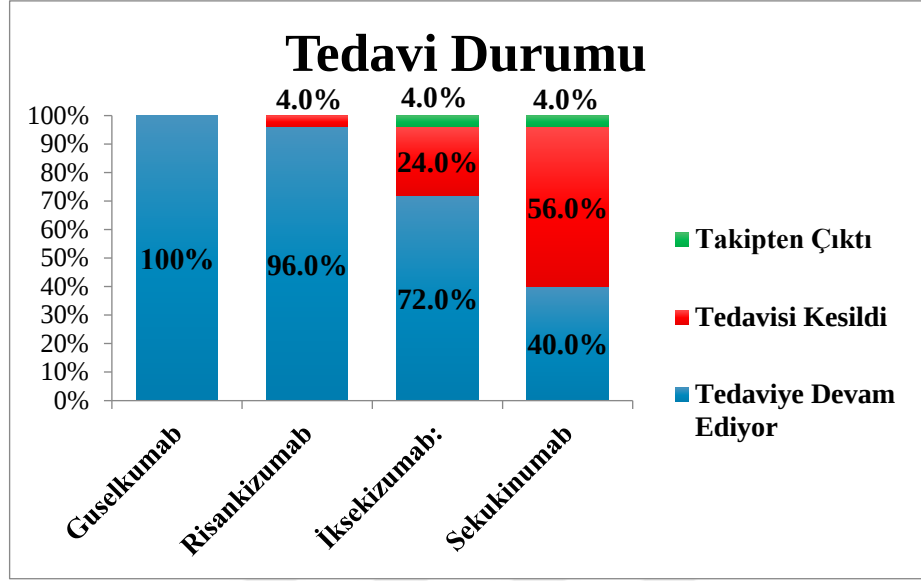
Tablo 11. Grupların tedavi seyirleri, tedavi süreleri, ilaç bırakma nedenleri

		İlaç Etken								p ^Δ
		Guselkumab		Risankizumab		İksekizumab		Sekukinumab		
		n	%	n	%	n	%	n	%	
Eş zamanlı antipsöriatik ilaç	Yok	25	100	25	100	18	78,3	17	68,0	<0,001
	Var	0	0,0	0	0,0	5	21,7	8	32,0	
Eş zamanlı antipsoriatik tedavinin kaçınıcı haftasında eklendi		-		-		11,2±16,8 0-40 (4)		18,8±20,0 0-52 (14)		0,414 [¥]
Kesilme nedeni sekonder etkisizlik ise tedavinin kaçınıcı haftasında etkisizlik görüldü		-		-		36,0±17,7 12-52 (40)		39,0±12,4 24-52 (40)		0,761 [¥]
Tedavi durumu	Devam Ediyor	25	100	24	96,0	18	72,0	10	40,0	<0,001
	Tedavisi Kesildi	0	0,0	1	4,0	6	24,0	14	56,0	
	Takipten Çıktı	0	0,0	0	0,0	1	4,0	1	4,0	
Tedavi süre		52±0,0 52-52 (52)		50,1±9,6 4-52 (52)		48,3±9,9 12-52 (52)		39,2±15,3 12-52 (52)		<0,001
Tedavisi kesildi İse kesme nedeni	Primer Etkisizlik	0	0	0	0,0	1	16,7	0	0,0	0,089
	Sekonder Etkisizlik	0	0	0	0,0	4	66,7	8	57,1	
	Yan Etki	0	0	1	100	0	0,0	0	0,0	
	Artrit Gelişmesi -Artrite	0	0	0	0,0	0	0,0	3	21,4	
	Yanıtızsızlık									
	Diğer	0	0	0	0,0	1	16,7	3	21,4	

^ΔKi Kare Testi [¥]Mann Whitney U Testi [#]Kruskal Wallis Testi

52. haftada tedaviye devam eden olgu oranı guselkumab, risankizumab, iksekizumab ve sekukinumab grubunda sırasıyla %100, %96, %72, %40 olarak bulundu (p<0,001).

52. haftada tedaviye devam eden, tedavisi kesilen ve takipten çıkan olgu oranlarının gruplara göre karşılaştırılmasına Şekil 9’da yer verilmiştir.



Şekil 9. 52. haftada tedaviye devam eden, tedavisi kesilen ve takipten çıkan olgu oranlarının gruplara göre karşılaştırılması

İlaçta sağkalım oranları ise takipten çıkanlar ve tedavi kesilme süreleri de katılarak analiz edildiğinde %100, %96, %76, %43,1 olarak bulundu ($p<0,001$).

Gruplara ait ilaçta sağkalım oranları Tablo 12’de gösterilmiştir.

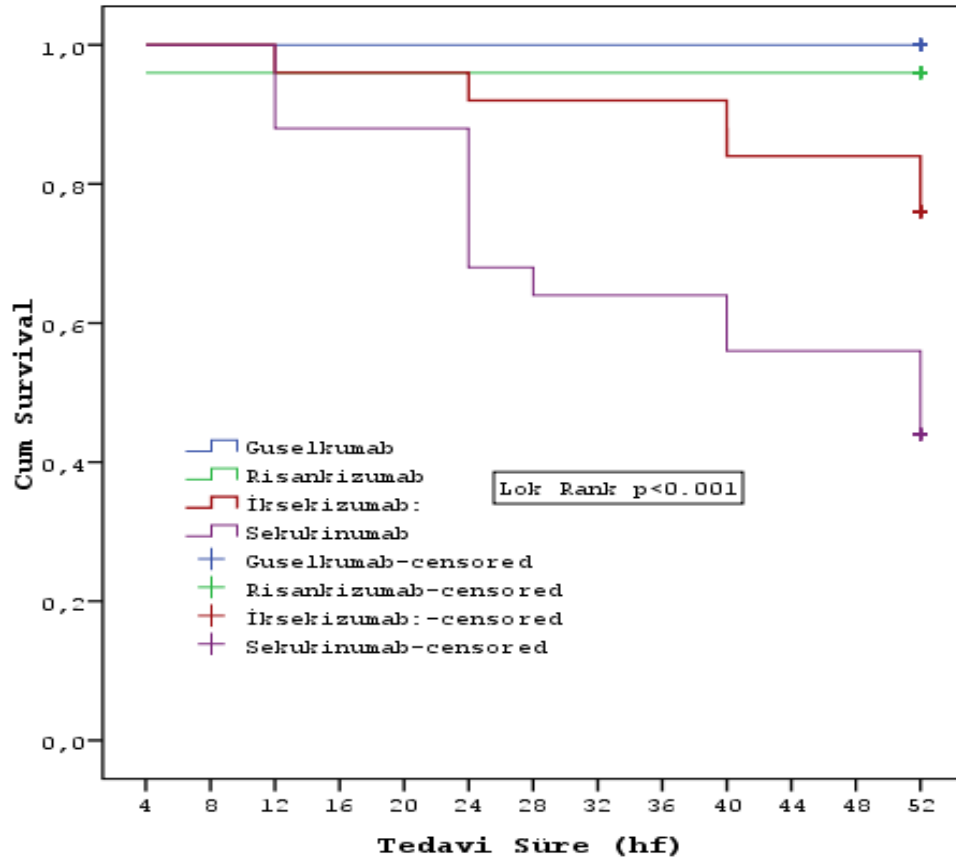
Tablo 12. İlaç etken gruplarında 52. hafta ilaçta kalım oranları (%)

	52. hf ilaçta kalma oranı (%)
Guselkumab	%100
Risankizumab	%96
İksekizumab:	%76
Sekukinumab	%43,1

52. haftada ilaçta sağkalım oranları guselkumab grubunda, iksekizumab ve sekukinumab gruplarına göre, istatistiksel olarak anlamlı yüksekti (sırasıyla $p:0.010$, $p<0.001$).

52. haftada ilaçta sağkalım oranları risankizumab ve iksekizumab gruplarında, sekukinumab grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti (sırasıyla $p<0.001$, $p:0.015$).

52. haftada tedavi gruplarında ilaçta sağkalımın gruplara göre karşılaştırılması grafiği Şekil 10'da gösterilmiştir.



Şekil 10. 52. haftada tedavi gruplarında ilaçta sağkalımın gruplara göre karşılaştırılması

İlaçlar IL-17 ve IL-23 inhibitör gruplarına dağıtıldığında 52. haftada ilaçta sağkalım oranları IL-23 grubunda %100, IL-17 grubunda %58,9 olarak bulundu.

IL-17 ve IL-23 inhibitör gruplarına ait ilaçta sağkalım oranları Tablo 13'te gösterilmiştir.

Tablo 13. IL-17 ve IL-23 inhibitör gruplarının 52. hafta ilaçta kalım oranları (%)

	52. hf ilaçta kalma oranı (%)
IL-17 (sekukinumab+iksekizumab)	%58,9
IL-23 (guselkumab+risankizumab)	%100

Tablo 14. İlaç kesilmesi risk faktörleri tek değişkenli Cox regresyon analizi

	p	HR	95% CI
Yaş	0,794	1,005	0,968 1,044
Cinsiyet (Ref:Kadın) Erkek	0,223	1,759	0,710 4,359
Eğitim durumu (Ref:Üniversite)	0,185		
İlkokul	0,050	7,831	1,002 61,206
Ortaokul	0,310	3,469	0,314 38,259
Lise	0,056	7,563	0,946 60,490
VKİ (Ref:<30) 30 ve üstü	0,523	1,322	0,561 3,114
Aktif sigara kullanımı (Ref:Yok) var	0,727	1,165	0,495 2,743
Alkol (Ref:Yok) var	0,509	0,713	0,261 1,946
Psöriatik artrit (Ref:yok)	0,434		
Periferik eklem tutulumu	0,100	0,185	0,025 1,383
Aksiyel eklem tutulumu	0,983	0,000	0,000 .
Periferik ve aksiyel	0,923	1,105	0,148 8,267
Dislipidemi (Ref:Yok) var	0,123	2,001	0,829 4,831
Hipertansiyon (Ref:Yok) var	0,539	1,370	0,502 3,740
Koroner arter hastalığı (Ref:Yok) var	0,933	1,048	0,352 3,113
Metabolik sendrom (Ref:Yok) var	0,076	2,171	0,921 5,115
Hepatosteatoz (Ref:Yok) var	0,186	1,971	0,721 5,385
Psikiyatrik hastalık (Ref:Yok) var	0,096	2,346	0,859 6,407
Tiroid hastalığı (Ref:Yok) var	0,925	1,101	0,148 8,211
Ailede ve/veya akrabalarda psöriasis öyküsü (Ref:Yok)	0,070		
Birinci Derece	0,046	0,285	0,083 0,978
İkinci Derece	0,159	0,348	0,080 1,512
Başlama yaşı (Ref:40 yaş altı-TipI)			
40 üstü olanlar-TipII	0,264	0,436	0,102 1,873
Hastalık süresi (Ref:10 yıldan az)			
10 yıldan fazla	0,631	1,349	0,397 4,580
Öncesi biyolojik tedavi aldı ise toplam biyolojik maruziyet süre	0,938	1,001	0,987 1,014
Önceki kullandığı biyolojik tedavi (Ref:yok)	0,074		
1 ilaç	0,569	0,621	0,120 3,201
2 ve üstü	0,089	2,427	0,874 6,743
Önceki biyolojik tedavi konvansiyonel geçiş	0,643	0,817	0,347 1,923
Önceki biyolojik tedavi TNF inh.'den geçiş	0,147	1,920	0,795 4,637
Önceki biyolojik tedavi IL-12/23inh.'den geçiş	0,345	1,803	0,531 6,121
Önceki biyolojik tedavi IL-17 inh.'den geçiş	0,500	0,605	0,141 2,600
Başlangıç PAŞİ	0,010	1,057	1,014 1,102
Başlangıç DYKİ	0,445	1,025	0,962 1,091
Başlangıç Sİİ	0,167	1,001	1,000 1,001
Başlangıç CRP	0,143	1,027	0,991 1,064

İlaç kesilmesini öngören risk faktörleri tek değişkenli Cox regresyon analizinde ailede 1. derece akrabalarda psöriasis öyküsü varlığı (p:0.046) ve başlangıç PAŞİ değerinin yüksek olması (0.010); çok değişkenli Cox regresyon analizinde ilkokul mezunu olmak (p:0.026), ailede 2. derece akrabalarda psöriasis öyküsü varlığı (p:0.012) ve TNF-alfa tedavisinden geçiş yapmış olmak (p:0.07) istatistiksel olarak anlamlı ilişkili bulundu.

İlaç kesilmesini öngören risk faktörleri tek değişkenli Cox regresyon analizine Tablo 14'te ve çok değişkenli Cox regresyon analizine Tablo 15'te yer verilmiştir.

**Tablo 15. İlaç esilmesi risk faktörleri çok değişkenli Cox regresyon analizi
(Model: Tek değişkenli analizde p<0,250 olan değişkenler)**

	p	HR	95% CI	
Cinsiyet (Ref:Kadın) Erkek	0,077	3,455	0,873	13,683
Eğitim durumu (Ref:Üniversite)	0,069			
İlkokul	0,026	0,111	0,016	0,770
Ortaokul	0,510	0,651	0,182	2,328
Lise	0,085	0,138	0,015	1,318
Dislipidemi (Ref:Yok) var	0,917	1,071	0,296	3,874
Metabolik sendrom (Ref:Yok) var	0,821	1,153	0,334	3,986
Hepatosteatoz (Ref:Yok) var	0,364	1,811	0,502	6,538
Psikiyatrik hastalık (Ref:Yok) var	0,085	3,118	0,854	11,387
Ailede ve/veya akrabalarda psöriasis öyküsü (Ref:Yok)	0,025			
Birinci Derece	0,139	0,352	0,089	1,402
İkinci Derece	0,012	0,122	0,024	0,633
Önceki kullandığı biyolojik tedavi (Ref:yok)	0,354			
1 ilaç	0,596	0,581	0,078	4,318
2 ve üstü	0,418	1,740	0,456	6,639
Önceki biyolojik tedavi TNF inh.'den geçiş	0,007	5,678	1,604	20,096
Başlangıç PASI	0,225	1,034	0,980	1,091
Başlangıç SII	0,764	1,000	0,999	1,001
Başlangıç CRP	0,882	1,004	0,948	1,064

4.5. Sistemik İnflamasyon İndeksi ve C-reaktif Protein Verileri

Başlangıç ve tüm takip haftalarında CRP değerlerinde, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark saptanmadı ($p>0.05$).

CRP değerinin haftalara göre değişimi ve grupların karşılaştırılması Tablo 16a'da, CRP'nin gruplar ve haftalara göre bağımlı grup alt grup analizleri Tablo 16b'de gösterilmektedir.

Tablo 16a. CRP değerinin haftalara göre değişimi ve grupların karşılaştırılması

	İlaç Etken				p
	Guselkumab	Risankizumab	İksekizumab:	Sekukinumab	
	Ort.± SD Min- Maks (Median)	Ort.± SD Min- Maks (Median)	Ort.± SD Min- Maks (Median)	Ort.± SD Min- Maks (Median)	
CRP başlangıç	10,74±10,96 0,69-40,2 (7,39)	5,94±8,03 0,52-41,56 (4,1)	7,33±7,31 0,57-31,33 (4,7)	10,88±9,62 0,61-42,15 (8,94)	0,08 7 [#]
12-16. hafta	7,32±8,24 0,43-31,46 (5,5)	3,94±3,12 0,2-11,05 (3,185)	7,75±10,01 0,23-47,7 (4,87)	7,20±6,59 0,71-25,68 (5,09)	0,29 1 [#]
24-28. hafta	6,70±9,67 0,24-43,8 (4)	7,72±19,09 0,1-95,5 (3,01)	13,12±27,8 0,41-105,63 (4,12)	7,13±8,95 0,44-37,53 (4,605)	0,75 0 [#]
40-44. hafta	6,35±6,68 0,62-24,01 (3,1)	4,06±3,79 0,2-16,6 (3,4)	7,04±8,94 0,31-41 (3,71)	10,29±19,82 0,71-74,04 (3,65)	0,75 0 [#]
52. hafta	6,91±8,72 0,37-29,67 (3)	3,07±2,75 0,2-11,1 (2,47)	4,70±4,28 0,2-12,72 (3,7)	8,88±14,79 0,7-52,34 (2,58)	0,65 4 [#]
p	0,036	0,002	0,614	0,007	

[#]Mann Whitney U Testi ^oFriedman Analizi

Tedavi grupları kendi arasında değerlendirildiğinde, guselkumab grubunda 24-28 ve 40-44. haftalarda ($p:0.009$, $p:0.009$), risankizumab grubunda 12-16 ve 52. haftalarda ($p:0.006$), sekukinumab grubunda 12-16. haftada ($p:0.002$) CRP başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı düşük saptandı.

İksekizumab grubunda CRP değerinde başlangıçta ve takip haftalarında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark saptanmadı ($p<0.05$).

Tablo 16b. CRP'nin gruplar ve haftalara göre bağımlı grup alt grup analizleri

		Guselkumab	Risankizumab	İksekizumab:	Sekukinumab
		p	p	p	p
CRP	Başlangıç vs. 12-16. hafta	0,052	0,006	0,607	0,002
	Başlangıç vs. 24-28. hafta	0,009	0,042	0,808	0,025
	Başlangıç vs. 40-44. hafta	0,009	0,009	0,761	0,245
	Başlangıç vs. 52. hafta	0,026	0,003	0,205	0,050
	12-16.hf vs. 24-28. hafta	0,270	0,407	0,879	0,808
	24-28.hf vs. 40-44. hafta	0,932	0,964	0,475	0,009
	40-44.hf vs. 52. hafta	0,951	0,058	0,903	0,213

^oWilcoxon Analizi Bonferroni düzeltmesi p<0,0083 Koşul sağlanmazsa en düşük p değeri

Başlangıç ve tüm takip haftalarında Sİİ değerlerinde, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark saptanmadı (p>0.05).

Sİİ değerinin haftalara göre değişimi ve grupların karşılaştırılması Tablo 17a'da, Sİİ'nin gruplar ve haftalara göre bağımlı grup alt grup analizleri Tablo 17b'de gösterilmektedir.

Tablo 17a. Sİİ değerinin haftalara göre değişimi ve grupların karşılaştırılması

İlaç Etken					
	Guselkumab	Risankizuma b	İksekizumab:	Sekukinuma b	
(nötrofilx trombosit/lenfosit)	Ort.± SD Min- Maks (Median)	Ort.± SD Min- Maks (Median)	Ort.± SD Min- Maks (Median)	Ort.± SD Min- Maks (Median)	p
Sİİ başlangıç	741,8±405,6 316,6-1910,8 (643,6)	655,6±293,7 348,8-1528,4 (553)	670,8±347,9 249,2-11623,3 (559,1)	893,9±535,8 260,3-2204,2 (775,7)	0,28 2 [#]
12-16. hafta	587,1±234,9 343,7-1169,9 (554,5)	578,8±310,3 252,9-1618,5 (469,7)	664,9±392,9 24-1737,8 (562,5)	595,0±226,4 217,1-1187,7 (553,6)	0,67 9 [#]
24-28. hafta	575,8±312,5 252,7-1693,1 (507,5)	620,3±467,3 229,5-2321,4 (539,7)	796,0±1087,8 243,9-5683,9 (490,9)	638,2±311,1 217,5-1460,6 (666,5)	0,79 8 [#]
40-44. hafta	613,9±288,9 302,5-1453,3 (553,5)	608,6±318,7 259,8-1358,1 (545,2)	749,6±664,0 304-3494,6 (529,5)	627,1±289,8 251,1-1320,9 (555)	0,93 6 [#]
52. hafta	626,9±260,9 315,0-1232,3 (527)	571,8±303,8 208,3-1350 (529,2)	580,5±200,0 233,9-935 (570)	711,4±461,8 231-1629,8 (709,9)	0,82 8 [#]
p^o	0,001	0,705	0,188	0,122	

[#]Mann Whitney U Testi ^oFriedman Analizi

Guselkumab grubunda 24-28 ve 40-44. haftalarda, risankizumab grubunda 12-16 ve 52. haftalarda ($p:0.001$, $p:0.004$), sekukinumab grubunda 12-16. haftada ($p:0.001$) Sİİ başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı düşük saptandı.

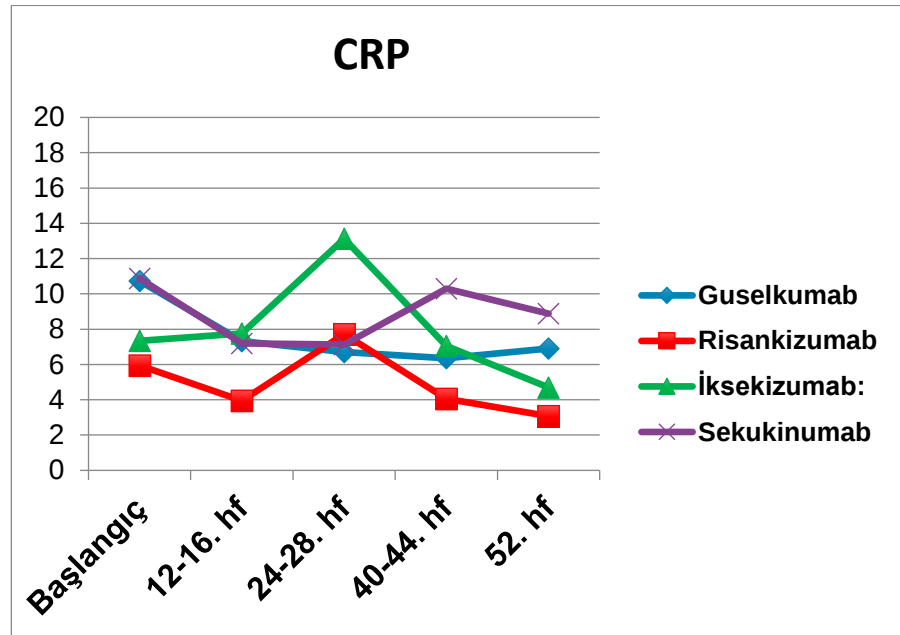
İksekizumab grubunda Sİİ değerinde başlangıçta ve takip haftalarında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark saptanmadı ($p>0.05$).

Tablo 17b. Sİİ'nin gruplar ve haftalara göre bağımlı grup alt grup analizleri

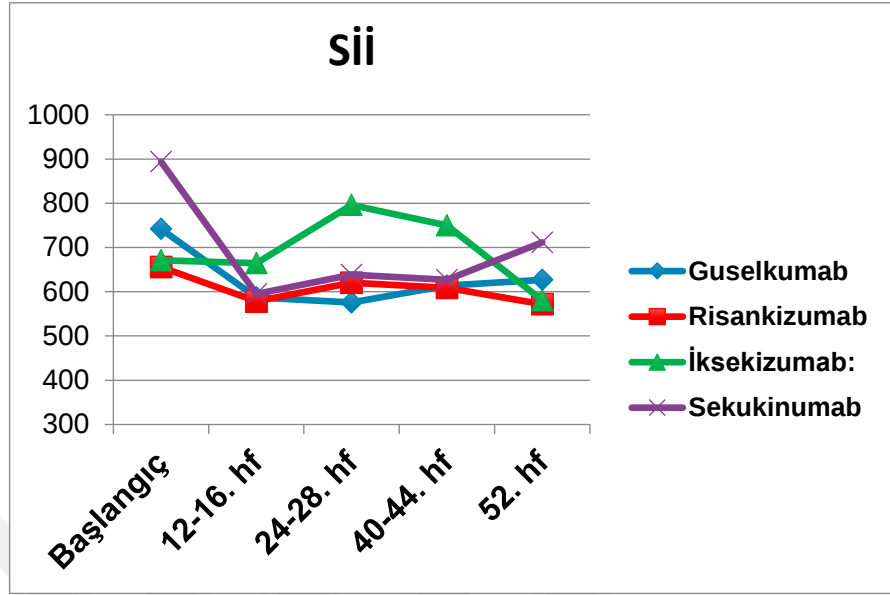
		Guselkumab	Risankizumab	İksekizumab:	Sekukinumab
		p	p	p	p
Sİİ	Başlangıç vs. 12-16.hf	0,020	0,073	0,909	0,001
	Başlangıç vs. 24-28.hf	0,001	0,290	0,424	0,017
	Başlangıç vs. 40-44.hf	0,004	0,171	0,543	0,109
	Başlangıç vs. 52.hf	0,072	0,236	0,876	0,075
	12-16.hf vs. 24-28.hf	0,158	0,670	0,831	0,765
	24-28.hf vs. 40-44.hf	0,322	0,627	0,429	0,397
	40-44.hf vs. 52.hf	0,527	0,848	0,821	0,859

^oWilcoxon Analizi Bonferroni düzeltmesi $p<0,0083$

Grupların CRP değerinin haftalara göre değişim grafiği Şekil 11'de, Sİİ değerinin haftalara göre değişim grafiği Şekil 12'de gösterilmiştir.



Şekil 11. Grupların CRP değerinin haftalara göre değişim grafiği



Şekil 12. Grupların Sİİ değerinin, haftalara göre değişim grafiği

PAŞİ, CRP, Sİİ değerlerinin haftalara göre % değişimlerinin analizi Tablo 18’de gösterilmiştir.

Tablo 18. PAŞİ, CRP, Sİİ değerlerinin haftalara göre % değişimlerinin korelasyon analizi

		Başlangıç -12 hf % Değişim	12-24.hf % Değişim	24-40.hf Çizim Alanı % Değişim	40-52.hf % Değişim	Başlangıç -12 hf % Değişim	12-24.hf % Değişim	24-40.hf % Değişim	40-52.hf % Değişim
		PASI	PASI	PASI	PASI	CRP	CRP	CRP	CRP
CRP	r	0,172	0,198	0,086	0,105				
	p	0,090	0,156	0,607	0,542				
Sİİ	r	0,197	0,065	-0,018	0,000	0,273	0,224	0,234	0,174
	p	0,053	0,645	0,918	0,998	0,007	0,033	0,033	0,134

Grupların PAŞİ’nin başlangıç ve takip haftalarında Sİİ ve CRP arasında korelasyon var mı diye baktığımızda; yüzde değişim ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlı fark ve korelasyon saptanmadı ($p>0.05$).

Sİİ ve CRP’de takip haftalarındaki değişim oranlarında bir korelasyon var mı diye baktığımızda, guselkumab grubunda 24-28. hafta ve 40-44. haftada CRP ve Sİİ birbiriyle korele bir şekilde azaldı (sırasıyla $p:0.033$, $p:0.033$). Sekukinumab grubunda 12-16. haftada CRP ve Sİİ birbiriyle korele bir şekilde azaldı ($p:0.007$).

5. TARTIŞMA

IL-17 ve IL-23 inhibitör tedavileri alan psöriasis hastalarında etkinlik, güvenlik, ilaçta sağkalım ve inflamatuvar parametrelerin incelendiği gerçek yaşam kohort çalışmamızda; 52. haftada guselkumab, risankizumab ve iksekizumab grubunun PAŞİ ortalaması, sekukinumab alan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulundu. 52. haftada DYKİ 0, VASP 0, PAŞİ 75, 90 ve 100'e ulaşan hastaların oranı risankizumab grubunda en yüksekti. DYKİ 0, VASP 0, PAŞİ 75, 90 ve 100'e ulaşan hastaların oranı sekukinumab grubunda ise en düşüktü. DYKİ değeri 52. haftada guselkumab ve risankizumab grubunda sekukinumabtan daha düşükken, iksekizumab ile aralarında anlamlı fark yoktu. 52. haftada sekukinumab VASP ortalaması, risankizumab grubuna göre anlamlı yüksekti. Yan etki oranları tüm tedavi gruplarında benzerdi. Ancak iksekizumab grubunda enjeksiyon yeri reaksiyonu diğer gruplara göre anlamlı olarak yüksekti. 52 haftanın sonunda ilaçta sağkalım guselkumab ve risankizumab grubunda benzer olup yüksek orandaydı. Bu oranı sırasıyla iksekizumab ve sekukinumab izledi. Sekukinumabın ilaçta sağkalımı diğer gruplara göre anlamlı düşüktü.

Tek değişkenli Cox regresyon analizinde ailede 1. derece akrabalarda psöriasis öyküsü varlığı ve başlangıç PAŞİ değerinin yüksek olması; çok değişkenli Cox regresyon analizinde ise ilkokul mezunu olmak, ailede 2. derece akrabalarda psöriasis öyküsü varlığı ve daha önce anti TNF- α tedavisi kullanmış olmak ilaç kesilmesine etki eden risk faktörleri olarak tanımlandı. Başlangıç ve takip haftalarında CRP ve Sİİ değerlerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

5.1. Demografik Özellikler ve Hastalık Değerlendirmeleri

Psöriasis vulgaris genellikle 20-60 yaş aralığını etkileyen, kadın ve erkekte eşit sıklıkta bildirilen bir hastalıktır (16). Çalışmamıza dahil edilen gruplarda literatür ile uyumlu olarak ortalama yaş 48 ile 56 arasında değişmekteydi. Cinsiyet dağılımları arasında istatistiksel düzeyde anlamlı fark yoktu.

Çalışmamızda guselkumab grubunda tip II geç başlangıçlı olgu oranı; risankizumab, iksekizumab, sekukinumab gruplarında ise tip I erken başlangıçlı olgu oranları istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti. Literatürde tip I psöriasisin, olguların %85'ini oluşturduğu; HLA-Cw6 geniyle ve aile öyküsüyle daha çok ilişkili olduğu gösterilmiştir (2,16). Bulgularımız literatürle uyumlu olup, olguların %81'i tip I erken başlangıçlı psöriasis hastalarından oluşmaktaydı.

Biyolojik tedavilere başlanan hastaların genellikle önceden kullandığı topikal ve sistemik tedaviler nedeniyle daha uzun hastalık süresine sahip olduğu bilinmektedir. Çalışmamızda beklenildiği üzere 10 yıl ve üstü hastalık süresine sahip toplam olgu oranı %82 olarak bulunmuş olup gruplar arasında anlamlı fark yoktu.

Çalışmamızda aktif sigara kullanımı guselkumab grubunda, diğer gruplardan anlamlı düzeyde düşüktü. Literatürde sigara kullanımı ile ilgili çelişkili sonuçlar olmakla birlikte Constantin ve ark.'nın (40) yaptığı bir kohort analizinden elde edilen veriler, sigara içme durumunun orta ve şiddetli psöriasisli hastalarda biyolojik tedaviye yanıtı etkilemediğini göstermektedir. Bir başka çalışmada ise sigara biyolojik tedaviye daha düşük yanıt ile ilişkilendirilmiştir (101).

Gruplardaki ek hastalık oran ve alt grup dağılımları açısından aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Ancak eşlik eden komorbiditeler/ek hastalıklar açısından MetS ve dislipidemi en sık saptananlardı. Çalışmamıza benzer şekilde literatürde psöriasisli hastalarda MetS prevalansı %20 ila %50 arasında bildirilmektedir (47).

Daha önce biyolojik tedavi deneyimi olanların oranı guselkumab, risankizumab, iksekizumab, sekukinumab gruplarında sırasıyla %64, %56, %76, %64 olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi.

5.2. Etkinlik Değerlendirmeleri

5.2.1. PAŞİ Verileri

Çalışmamızda başlangıç PAŞİ ortalaması sekukinumab ve iksekizumab gruplarında, guselkumab ve risankizumab gruplarına göre anlamlı düzeyde yüksek bulundu. Bu farkın nedeni IL-17 inhibitörlerinin hızlı etkinliğinin çalışmalarla gösterilmesi, bu sebeple klinisyenler tarafından yüksek PAŞİ'ye sahip olgularda öncelik verilmesi olabilir (102).

Çalışmamızda 12-16. haftada PAŞİ 90 ve 100 yanıtları guselkumab için %40 ve %28, risankizumab için %83,3 ve %58,3, iksekizumab için %80 ve %36, sekukinumab için %68 ve %52 bulundu. 12-16. haftada PAŞİ 90 yanıtına ulaşan hasta oranı guselkumabta diğer gruplara göre anlamlı olarak düşüktü. PAŞİ 100 yanıt oranı en yüksek risankizumab, en düşük guselkumabta izlendi ancak gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı. Dapavo ve ark.'nın (103) yaptığı gerçek yaşam çalışmasında (GYÇ) 12. haftadaki PAŞİ 90 ve 100 yanıtları guselkumab için %35 ve %30, iksekizumab için %56 ve %49, sekukinumab için %51 ve %39 oranında bulunmuş ve en düşük oran çalışmamıza benzer şekilde guselkumab grubunda izlenmiştir. Risankizumabla yapılan bir GYÇ'de, 16. haftada çalışmamıza benzer oranlarda hastaların %72,2'sinin PAŞİ 90'a, %55,5'inin PAŞİ 100'e ulaştığı raporlanmıştır (104).

Çalışmamızda 24-28. haftada sekukinumab PAŞİ ortalaması diğer gruplara göre anlamlı yüksekti. PAŞİ 90 ve 100 yanıtları ise guselkumab için %88 ve %60, risankizumab için %87,5 ve %66,7, iksekizumab için %91,7 ve %58,3, sekukinumab için %50 ve %13,6 bulundu. Çalışmamızda 24-28. haftada guselkumab, risankizumab ve iksekizumab arasındaki fark kapanarak etkinlik benzer düzeyde izlendi. Bu durum gerçek yaşamda guselkumab tedavisinin, RKÇ'ye göre etkisinin biraz daha yavaş ortaya çıkabileceğine işaret edebilir. Çalışmamızdaki geç etkinin nedeni önceki biyolojik tedavi, palmoplantar ve genital alan gibi daha dirençli bölgelerin tutulumuyla ilgili olabilir. Sekukinumab grubunda ise hem PAŞİ 90 hem PAŞİ 100 yanıtı diğer gruplara göre anlamlı derecede düşüktü. Çalışmamızda izlenen, 24. haftada

sekukinumabın PAŞİ 90 ve 100 etkinlik kaybına benzer şekilde, Huang ve ark. (105) sekukinumabın etkinlik kaybının en sık 24 ile 32 haftalık tedaviden sonra meydana geldiğini ve sekukinumab için etkinlik kaybının, biyolojiklerin çoğundan daha erken ortaya çıkabileceğini öne sürmüştür.

Çalışmamızda 40-44 ve 52. haftadaki sekukinumab PAŞİ ortalaması diğer gruplara göre anlamlı yüksekti. 40-44 ve 52. haftadaki sekukinumab PAŞİ 75, 90, 100 yanıt oranları diğer gruplara göre anlamlı düzeyde düşüktü. 52. haftada PAŞİ 90 ve 100 yanıtları guselkumab için %80 ve %64, risankizumab için %100 ve %66,7, iksekizumab için %75,7 ve %47,6, sekukinumab için %36,4 ve %9,1 bulundu. Dapavo ve ark. (96) 48. haftadaki PAŞİ 90 ve 100 yanıt oranlarını, guselkumab için çalışmamızdan düşük, iksekizumab için çalışmamıza benzer, sekukinumab için çalışmamızdan yüksek etkinlikte bildirmiştir.

ECLIPSE faz III çalışmasında, çalışmamıza benzer şekilde PAŞİ 90 yanıtına ulaşan oranı 12. haftada sekukinumab grubunda guselkumabtan daha yüksek, 48. haftada ise guselkumab grubunda (%84), sekukinumabtan (%70) daha yüksek olarak bulunmuştur. PAŞİ 100 yanıtı 48. haftada guselkumab grubunda %58 ve sekukinumab grubunda %48 olarak raporlanmıştır (88).

Risankizumab ve sekukinumabın karşılaştırıldığı IMMerge çalışmasında, çalışmamıza benzer şekilde 16. haftada PAŞİ 90'a ulaşan hasta oranı risankizumabla sekukinumabta benzerken; 52. haftada risankizumabın sekukinumabtan (%86.6, %57.1) daha yüksek etkinlik gösterdiği raporlanmıştır (92).

Çalışmamızda dikkat çeken noktalardan biri, sekukinumab grubunun 52. hafta PAŞİ 90 ve 100 yanıtının klinik deneylerde bildirilene göre oldukça düşük bulunmasıdır. Georgakopoulos ve ark. (106) bulgularımıza benzer şekilde, sekukinumabın RKÇ'lere göre 52. haftada daha az hastada etkili sonuçları koruduğunu ve bu hastaların çoğunluğunun etkinlik eksikliği nedeniyle 40. hafta civarında sekukinumab tedavisini bıraktığını göstermişlerdir. Bu etkinlik düşüklüğünün nedeni, küçük örneklem sayısı,

başlangıç PAŞİ ortalamasının diğer gruplara göre yüksek olması, etnik köken ya da ilaca karşı gelişen antikorlar olabilir.

1027 hasta ile yapılan IXORA-R çalışmasında; çalışmamıza benzer şekilde 12. haftada PAŞİ 100 yanıtları iksekizumabta (%41), guselkumaba (%25) göre daha yüksek bulunmuştur (107). 24. haftada ise bu fark ortadan kalkarak benzer etkinlik izlenmiştir (102).

IL-17 inhibitörlerinin etkinliğine bakıldığında bir meta-analizde, çalışmamıza benzer şekilde iksekizumab kullananlarının 48-52 haftalık tedavi sırasında sekukinumabtan daha yüksek PAŞİ 90 yanıt oranına sahip olduğu gösterilmiştir (108).

Çalışmamızda dört tedavi grubu için PAŞİ ortalaması, her takip haftasında başlangıca göre anlamlı düşük saptandı. Bu durum etkinlik düzeylerinin farklı olmasına rağmen orta-şiddetli psöriasis tedavisinde, dört tedavi grubunun da etkili olduğunu göstermektedir (Şekil 13, 14, 15, 16). 52 hafta boyunca her takip haftasında en yüksek PAŞİ 100 oranına ulaşan grup risankizumab oldu. Ayrıca risankizumab grubunda 52. haftada ilaca devam eden tüm hastalarda PAŞİ 90 yanıtı elde edildi. Bulgularımızla uyumlu olarak bir meta-analizde risankizumabın en yüksek PAŞİ 100 yanıt oranına sahip grup olduğu, bunu brodalumab ve guselkumabın izlediği raporlanmıştır. Bu analizde risankizumab, iksekizumab ve brodalumabın en yüksek kısa vadeli etkinliğe sahip olduğu görülmüştür (108). Bir başka meta-analizde 48-52. haftada risankizumabın PAŞİ 90/100 için en yüksek etkinliğe sahip olduğu, PAŞİ 90 için guselkumab, brodalumab ve iksekizumab ile, PAŞİ 100 için brodalumab ve iksekizumab ile benzer sonuçlarının olduğu raporlanmıştır (109).

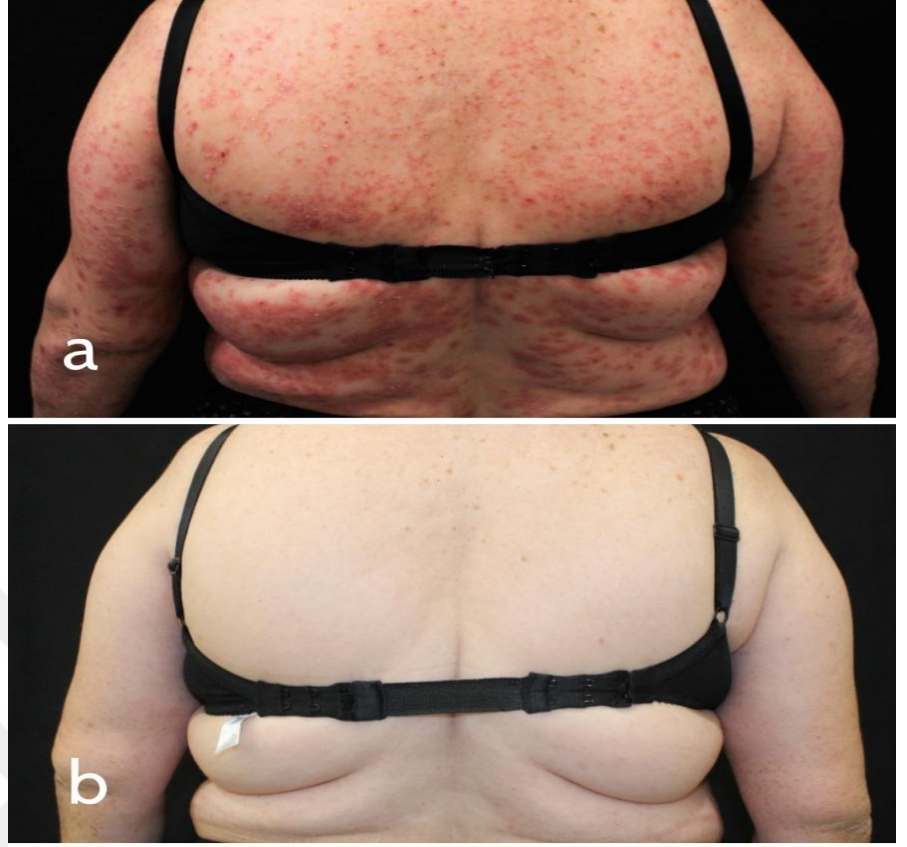
Psöriasisi olan hastalar lezyonların hızlı ve tam temizlenmesine önem verir. Klinik çalışma verileri ve sistemik incelemelerde, IL-17 inhibitörlerinin IL-23 inhibitörlerinden daha hızlı etki ettiği öne sürülmektedir (107). Bizim çalışmamızda 12-16. haftada hızlı etki ve iyileşme açısından risankizumab, iksekizumab ve sekukinumab, guselkumabtan daha üstün görünmektedir. Fakat 24-28. haftada guselkumab, risankizumab ve iksekizumab benzer

etkinlik düzeyine gelirken, sekukinumabın ise etkinliğinde kayıp yaşandığı dikkati çekmektedir.

Çalışmamız, meta-analizler ile birlikte değerlendirildiğinde risankizumabın IL-17 inhibitörleri kadar hızlı başlayan bir etkinliğe ve PAŞİ 90/100 yanıtı için en yüksek orana sahip olduğu görülmektedir. Çalışmamızda guselkumab, uzun dönemde risankizumabın etkinliğini yakalayarak benzer etkinlik düzeyine ulaşmıştır. Ruggiero ve ark. (110) guselkumab ve risankizumabla yaptıkları GYÇ’de 40-44. haftada PAŞİ 90 ve 100 yanıtlarının iki ajan için benzer ve yüksek etkinlikte olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmamızda guselkumab ve risankizumab PAŞİ 90 ve 100 yanıtları benzer ancak Ruggiero ve ark.’nın (110) yaptığı çalışmaya göre daha yüksek etkinlikte saptandı. Genel grup düzeyinde bakıldığında ise 24-28. haftadan 52. haftaya kadar olan dönemde IL-23 inhibitör grubunda PAŞİ 90 ve 100 yanıtına ulaşan oranı, IL-17 grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek izlenmekle birlikte iksekizumab ile aralarında anlamlı fark yoktu.



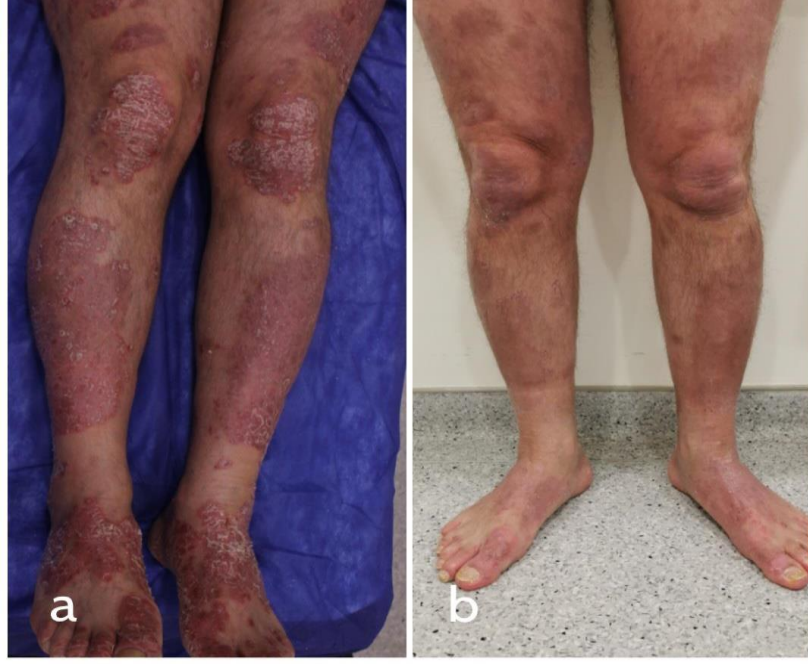
Şekil 13a. Risankizumab tedavi öncesi, **b.** Risankizumab ile tedavinin 28. haftası.



Şekil 14a. Guselkumab tedavi öncesi, **b.** Guselkumab ile tedavinin 16. haftası.



Şekil 15a. İksekizumab tedavi öncesi, **b.** İksekizumab ile tedavinin 8. haftası.



Şekil 16a. Sekukinumab tedavi öncesi, **b.** Sekukinumab ile tedavinin 8. haftası.

5.2.2. DYKİ ve VASP Verileri

Hastalar üzerinde ömür boyu etkisi olabilen psöriasis gibi kronik hastalıklarda, özellikle hastanın bildirdiği sonuçlar değerlidir. Yaşam kalitesi ve kaşıntı gibi semptomlarla ilgili bilgiler RKÇ ve GYÇ’lerde genellikle yetersiz bir şekilde rapor edilmekte ve çalışmaların birçoğunda bulunmamaktadır.

Çalışmamızda DYKİ ortalaması sekukinumab grubunda 40-44. haftada risankizumaba göre, 52. haftada guselkumab ve risankizumab gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti. 40-44. hafta ve 52. haftada DYKİ 0 (yaşam kalitesine etkisiz) oranı en düşük sekukinumab grubundaydı. Çalışmamızda 52. haftada sekukinumab DYKİ 0 oranı %50, CLEAR çalışmasında ise DYKİ 0/1 oranı %72 idi (78,111). Çalışmamızda sekukinumabın yaşam kalitesine etkisizlik oranı, CLEAR çalışmasına göre oldukça düşük bulunmuştur. Bunun nedeni sekukinumabın çalışmamızdaki

düşük PAŞİ yanıtları ve DYKİ 1 hasta oranını çalışmamıza dahil etmememiz olabilir.

VOYAGE-1 çalışmasında 48. haftada guselkumab alanlarda DYKİ 0/1 oranı % 62,5 iken, çalışmamızda 52. haftada guselkumab grubunda DYKİ 0 oranı %84 ile daha yüksek bulundu (9). UltIMMa-1 ve UltIMMa-2 çalışmasında risankizumab alanlarda DYKİ 0 veya 1 elde edilen hasta oranı 52. haftada sırasıyla %75 ve %71 iken çalışmamızda DYKİ 0 oranı %91 ile daha yüksekti (91). Bir çalışmada PAŞİ skorlarındaki daha büyük iyileşmelerin daha düşük DYKİ ile anlamlı şekilde ilişkili olduğu gösterilmiştir (112). Çalışmamızdaki PAŞİ 90 ve 100 yanıtlarının VOYAGE ve UltIMMa çalışmalarına göre daha yüksek olması, DYKİ'deki bu yüksek etkinlik oranını açıklayabilir.

AlMutairi ve ark.'nın (113) yaptığı bir çalışmada, başlangıca göre DYKİ puanlarındaki ortalama düşüşler, değerlendirilen tüm zaman noktalarında iksekizumab grubunda sekukinumab grubundan daha fazlaydı. Bizim çalışmamızda da iksekizumab 40-44. ve 52. haftada sekukinumaba göre DYKİ açısından daha fazla düşüş sağlamakla birlikte anlamlı düzeyde fark yoktu.

Psöriasisi olan hastalar, günlük yaşamlarını bozan semptomlar yaşayabilirler. Özellikle kaşıntı, ruh hali, konsantrasyon, uyku ve genel yaşam kalitesi üzerinde olumsuz etkisi olan, şiddetli ve rahatsız edici bir semptom olarak hastaların %80'ini etkiler. Bizim çalışmamızda hastaların kaşıntı semptomunu değerlendirmek için VASP kullanıldı. Çalışmamızda sekukinumab VASP ortalaması, 40-44. haftada guselkumaba kıyasla, 52. haftada risankizumaba kıyasla anlamlı düzeyde yüksek saptandı. 40-44. hafta ve 52. haftada VASP 0 (kaşıntı yokluğu) oranı en düşük sekukinumab grubundaydı. CLEAR çalışmasında 52. haftada sekukinumab alan hastaların %46,3'ünde kaşıntının tamamen giderildiği raporlandı (114). Çalışmamızda VASP 0 oranı sekukinumab grubunda %54,5 bulundu.

İksekizumab alan hastalarda yapılan UNCOVER-3 çalışmasında 264. haftada kaşıntı olmadığını (pruritus NRS: 0) bildirenlerin yüzdesi %57,7 idi (84). Puig ve ark.'nın (115) yaptığı çalışmada 52. haftada, iksekizumab alan hastaların %41,2'si kaşıntı semptomlarının tamamen düzeldiğini (pruritus NRS:0) bildirdi. Çalışmamızda iksekizumab grubunda VASP 0 oranı 76,2 ile daha yüksek bulundu.

Guselkumab kullanan 87 hastanın dahil edildiği bir GYÇ'de başlangıç VASP: 6,0(2) iken 52 hafta sonra VASP: 0.47(0.88) bulunarak, çalışmamızdaki bulgulara benzer şekilde semptomda belirgin düzelme izlendi (116).

Risankizumab tedavisi alanlarda Psöriasis Semptom Ölçeği (PSÖ) 0 elde edilen hasta oranları UltIMMa-1 ve UltIMMa-2 çalışmasında 52. haftada %57 ve %54 olarak raporlandı (91). Augustin ve ark.'nın (117) yaptığı çalışmada 52. haftada risankizumab alan grupta PSÖ 0/1 oranı %68,4 bulundu. Çalışmamızda ise VASP 0 oranı %95,5 saptanarak, risankizumabın kaşıntıyı tamamen geçirmede en etkin grup olduğu izlendi.

Psöriasis hastalarında ideal tedavi hedeflerinden biri de lezyonların tam ve uzun vadeli temizlenmesi, kaşıntının azalması, hayat kalitesindeki düzelmelerdir. Çalışmamızda DYKİ 0 ve VASP 0 oranı açısından, risankizumab kaşıntıyı tamamen geçirmede, hayat kalitesini iyileştirmede çok yüksek etkinlikte bulundu. Bu oranı sırasıyla guselkumab, iksekizumab ve sekukinumab izledi. Çalışmamızda dört tedavi grubu için PAŞİ, DYKİ ve VASP ortalaması, her takip haftasında başlangıca göre anlamlı düşük saptandı. Bu durum etkinlik düzeylerinin farklı olmasına rağmen orta-şiddetli psöriasis tedavisinde, dört grubun da hastaların semptomlarını rahatlatıp, hayat kalitelerini olumlu yönde değiştirdiğini göstermektedir. İlaç etkinliğindeki farklılıkların nedenleri belirsizliğini korumaktadır ancak IL-17A ve IL23'e bağlanma afinitesindeki çeşitlilik bu durumu kısmen açıklayabilir (112). Bir çalışmada guselkumab ve risankizumab afinitesi yüksek antikörler olmasına rağmen, risankizumabın guselkumaba göre üç kat daha yüksek potensi olduğu

bulunmuştur (118). Bu durum risankizumabın çalışmamızdaki yüksek etkinliğini açıklayabilir.

Çalışmamızdaki veriler GYÇ'lerde, DYKİ'nin ve VASP'nin de bulunmasının etkinliği değerlendirmede faydalı olabileceğini göstermektedir.

5.3. Grupların Güvenlik Verileri

Çalışmamızda 52 hafta boyunca guselkumab, risankizumab, iksekizumab ve sekukinumab grubunda sırasıyla %32, %44, %44, %40 olmak üzere benzer oranda yan etki (YE) izlendi. 52 hafta boyunca en az YE görülen grup guselkumab oldu. Guselkumabın uzun dönem verilerinin yayınlandığı VOYAGE-1 ve VOYAGE-2 çalışmalarında, 3 yıllık takipte sırasıyla hastaların %3,4 ve %4,5'inin yan etki nedeniyle ilaca devam edemediği raporlandı (87). En yaygın bildirilen yan etkiler nazofarenjit, başağrısı ve ÜS YE iken; gastroenterit, kandidiyazis, herpes simpleks ve dermatofitik enfeksiyonlar daha az oranda bildirildi (9,87). Çalışmamızda 52 haftalık takiplerde guselkumab grubunda 1 hastada idrar yolu enfeksiyonu (İYE), 1 hastada tinea enfeksiyonu, 5 hastada KCFT yüksekliği izlendi. KCFT yüksekliğinin 3 hastada hepatosteatoz, 1 hastada INH kullanımına bağlı olduğu düşünülürken, 1 hastada ise neden bulunamadı. Etkisizlik, güvenlik endişesi ve diğer nedenlerle ilacı bırakan hasta olmadı ve guselkumab hastalar tarafından iyi tolere edildi. Guselkumab için bugüne kadar önemli bir güvenlik endişesi bildirilmemiş olup, bizim çalışmamız da bunu doğrular niteliktedir.

UltIMMa-1'de, risankizumab tedavisine devam eden hastaların %61.3'ünde, UltIMMa-2'de %55.7'sinde YE bildirildi (91). 52 haftalık takiplerimizde risankizumab grubunda 5 hastada KCFT yüksekliği gelişti. KCFT yüksekliğinin 1 hastada nedeni bulunmazken, 3 hastada hepatosteatoza bağlı olduğu düşünüldü. İleri derece sirozu olan risankizumab ve INH tedavisine başladığımız bir hasta 4. haftada INH'ye bağlı toksik hepatit geliştirdi. INH kesilince karaciğer enzimleri normale dönmesine rağmen, hastamız tedaviyi bırakma kararı aldı. 1 hastada artralji, 3 hastada İYE gelişti. İYE gelişen hastanın birinde farklı haftalarda ürtiker ve hordeolum gelişti;

ürtikeri hastaneye yatış yapılarak tedavi edildi. 1 hastada tinea enfeksiyonu, 1 hastada ÜSYE, 1 hastada herpes labialis gelişti. Primer ve sekonder yanıtızlıkla karşılaşılmadı. UltIMMa-1 ve 2 çalışmalarında YE olarak daha çok ÜSYE, İYE, grip ve baş ağrısı bildirilmiş olup, bizim çalışmamızda da benzer şekilde en sık İYE ve enfeksiyöz durumlar ön plandaydı. Karşılaşılan yan etkiler 1 hasta haricinde tedavi kesimini gerektirmedi.

İlaç etkileşim çalışmalarında, IL-23 inhibitörlerinin sitokrom P450 enzimleri üzerinde çok az etkiye sahip olduğu ve bu durumun olumlu güvenlik profilini desteklediği düşünülmektedir. Klinik çalışmalarda ciddi enfeksiyon, major kardiyovasküler olaylar, malignite ve ölüm gibi ciddi yan etkiler gözlemlenen olguların çoğunda, ek risk faktörleri bildirilmiştir. Bildirilen oranlar, genel psöriasisli hasta popölasyonunda beklenen oranlarla uyumlu bulunmuştur (119).

Çalışmamızda gelişen yan etkiler alt gruplara dağıtıldığında iksekizumab grubunda enjeksiyon yeri reaksiyon oranı %16 ile diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti. Blauvelt ve ark. (107) yaptığı RKÇ’de, çalışmamıza benzer şekilde iksekizumabın enjeksiyon yeri reaksiyon sıklığı guselkumab grubundan daha fazla raporlandı. İksekizumabla yapılan UNCOVER-3 çalışmasında nazofarenjit ve ÜSYE (%10,3) gibi enfeksiyöz durumlar en sık bildirilen yan etkilerdi. Şiddetli enfeksiyon hastaların %1’inde, enjeksiyon yeri reaksiyonu %2,2’sinde, hepatik olaylar %2’sinde, malignite %0,6’sında, İBH %0,2’sinde görüldü (106). Takiplerimizde iksekizumab grubunda 4 hastada ÜSYE, 4 hastada yumuşak doku enfeksiyonu, 4 hastada enjeksiyon yeri reaksiyonu, 2 hastada KCFT yüksekliği (hepatosteatoza bağlandı) izlendi. 1 hastada hem yumuşak doku enfeksiyonu, hem dirençli kandida enfeksiyonu olması üzerine hastaneye yatırılarak tedavi edildi. Aynı hastanın 12. haftada iksekizumab tedavisi, primer yanıtızlılık nedeniyle kesildi. 1 hastada ise 48. haftada tarif edilen kilo kaybı nedeniyle yapılan tetkiklerinde, Ca125: 59, Ca19.9: 60 hafif yüksek gelmesi üzerine iksekizumab kesilerek, malignite taramaları yapıldı. Ancak malignite lehine bulgu saptanmamasına rağmen tedavi devam edilmeyerek,

asitretin ile takibine devam edildi. 1 hasta takipten çıktı. Böylelikle 3 hasta ilaca devam edemedi. 4 hasta ise sekonder etkisizlik nedeniyle ilacı bıraktı. UNCOVER-3 çalışmasında 264. haftaya kadar ilacı bırakma nedenlerine bakıldığında yan etkiler nedeniyle %10.1, hastanın kendi isteği ile %8.1, takip kaybı ile %4.7, etkinlik eksikliği ile %3.1 olduğu raporlanmıştır (105). Çalışmamızda iksekizumab grubunda %66.7 oranıyla, en çok sekonder etkisizlik nedeniyle ilaç kesimi oldu.

BADBIR çalışmasında guselkumab, ustekinumab ve sekukinumab, güvenlik açısından benzer sağkalım eğrilerine sahipken; adalimumab ve iksekizumab, ustekinumab ile karşılaştırıldığında güvenlik açısından daha düşük sağ kalımla ilişkilendirilmiştir (97).

Sekukinumab kullananlarda yapılan beş yıldan uzun süreli güvenlik analizinde nazofarenjit, ÜSYE, baş ağrısı ve ishal en sık görülen YE'leri oluşturdu (120). Takiplerimizde sekukinumab grubunda 2 hastada ÜSYE, 3 hastada İYE, 1 hastada yumuşak doku enfeksiyonu, 1 hastada yorgunluk bitkinlik, 1 hastada ürtiker ve anjioödem, 1 hastada KCFT yüksekliği (hepatosteatoza bağlandı), 4 hastada artralji, 1 hastada artrit kliniğinin kötüleşmesi, 2 hastada artrit gelişimi izlendi. Sekukinumab grubunda artrit gelişmesi ve/veya artrite yanıtızlık nedeniyle 3 hasta ilaca devam edemedi. 8 hasta sekonder etkisizlik nedeniyle ilacı bıraktı. 3 hasta ise operasyon ve diğer nedenler ile ilacı kesip devam etmedi. Gruplar arasında en çok ilacı bırakan grup sekukinumab oldu. İlacı bırakanların %57.1'i sekonder etkisizlik nedeniyle idi. Topal ve ark.'nın (121) yaptığı GYÇ'de 52. haftada toplamda 74 (%32) hasta, yan etkiler veya sekonder etkisizlik nedeniyle tedaviyi bırakmıştır. Çalışmamızda grupların tedavi öncesi PsA'ya sahip olma oranları benzer olup; sekukinumab grubunda tedavi boyunca artrit/artralji gelişimi ve/veya mevcut artrit'in kötüleşmesi %42.8 ile dikkat çekiciydi. Sekukinumab kullanan 229 hastadan oluşan bir GYÇ'de 13 paradoksal artrit, 4 artralji raporlandı (121). FDA Advers Olay Raporlama Sistemi (FAERS) veri tabanı kullanılarak gerçekleştirilen bir farmakovijilans çalışmasında sekukinumab ile ilgili çok sayıda artrit, artralji, psöriatik artropati gelişimi raporlanmıştır (122).

Çalışmamızdaki fark istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte, daha büyük örneklem gruplarında bu ilişki ele alınmalıdır.

IL-17A'nın, özellikle mukokutanöz mikrobiyal sürveyans olmak üzere konak savunmasında kilit bir rol oynadığı bilinmektedir ve IL-17A inhibitörleri için potansiyel kandida enfeksiyonu konusunda bazı riskler belirtilmektedir (74). Çalışmamızda iksekizumab grubunda dirençli kandidiyazis görülmekle birlikte sekukinumab grubunda kandidiyazis izlenmemiştir. Topal ve ark. ise sekukinumabla yaptıkları çalışmada hastaların %10.4'ünde kandidal enfeksiyon saptamışlardır (121).

Erichsen ve ark. (123) tarafından yapılan meta-analizde IL-17 inhibitörlerinin, IL-23 inhibitörlerinden daha fazla YE riskine sahip olduğu görülmüştür ($p < 0.00001$). IL-17, IL-12/23 ve IL-23 inhibitörlerinin kısa vadeli etkinliğini ve güvenliğini değerlendiren başka bir meta-analizde, IL-17 inhibitörlerinin daha zayıf bir güvenlik profiline sahip olduğu raporlanmıştır. Bu çalışmada ciddi YE görülme oranı iksekizumabta, risankizumaba göre daha yüksekti. YE nedeniyle ilacı bırakma riski iksekizumabta, risankizumab, guselkumab ve ustekinumaba göre daha yüksekti. Çalışmamızda gruplar arası fark izlenmemiş olup, bu durum RKÇ'lere göre küçük örneklem grubumuz ile açıklanabilir (124).

Çalışmamızda malignite, kardiyovasküler olay, İBH ve aktif tüberküloz enfeksiyonu gelişimi izlenmedi. IL-17 ve IL-23 inhibitörlerinin yeniliği göz önüne alındığında, daha ciddi yan etkilerin gelişimini dikkatle izlemek için uzun vadeli araştırmalar gereklidir.

5.4. İlaçta Sağkalım ve İlaç Kesimini Öngören Risk Faktörleri

Gerçek yaşamda biyolojikler ile tedavi edilen hastalar genellikle etkinlik kaybı veya YE gelişmesi nedeniyle zaman içinde tedaviyi bırakmak ve/veya biyolojik ajanları değiştirmek zorunda kalırlar. Tedavi başarısızlığı, hastalık alevlenmelerine ve yaşam kalitesinin düşmesine, ayrıca sağlık sistemi için daha yüksek maliyetlere yol açar. Gerçek yaşamda psöriasis hastalarının

yaklaşık %18-46'sı biyolojik tedavilerini, tedavinin ilk yılında bırakmaktadır (125).

İlaçta sağkalım, bir ilacın etkinliği, güvenliği ve tolere edilebilirliğini gösteren önemli bir ölçüt olarak kabul edilmektedir. Çalışmamızda ilaçta sağkalım süresi sekukinumab grubunda, guselkumab ve risankizumab grubuna göre anlamlı düşüktü. 52 haftanın sonunda guselkumab, risankizumab, iksekizumab, sekukinumab grubunda ilaçta sağkalım oranları sırasıyla %100, %96, %76, %43,1 bulundu. Çalışmamızda guselkumabın ilaçta sağkalım oranı, iksekizumab ve sekukinumaba göre; risankizumab ve iksekizumab gruplarının ilaçta kalım oranları sekukinumaba göre anlamlı yüksekti. Iznardo ve ark. (126) ilaçta sağkalımı araştırdıkları bir çalışmada bulgularımıza benzer şekilde guselkumabın, iksekizumab ve sekukinumaba kıyasla daha yüksek ilaçta sağkalım olasılığı gösterdiğini raporlamıştır.

Yapılan bir meta-analizde IL-17 ve IL-23 inhibitörlerinin kümülatif ilaç sağkalım olasılığı 24 ayda %75'ten daha yüksekti, risankizumab ve guselkumab genel kümülatif olasılıkların ise $\geq$ %90 olduğu raporlandı (127). Bu meta-analizde çalışmamıza benzer şekilde risankizumab, guselkumab ve iksekizumabın kesilme olasılığı sekukinumaba göre daha düşüktü. Çalışmamızda biyolojik tedaviler IL-17 ve IL-23 inhibitör gruplarına dağıtıldığında 52. haftada ilaçta sağkalım oranları IL-23 grubunda %100, IL-17 grubunda %58,9 olarak bulundu. IL-17 inhibitörlerindeki düşük tedavide kalım oranları sekukinumab ile ilişkili bulundu.

Guselkumab, sekukinumab, iksekizumab, adalimumab ve ustekinumabın 1 yıllık sağkalım verilerinin değerlendirildiği prospektif BADBIR çalışmasında; ustekinumab kıstas alındığında bulgularımızla uyumlu olarak guselkumabın en yüksek sağkalıma sahip olduğu bulundu. Bu çalışmada sekukinumab ve iksekizumab benzer sağkalım eğrilerine sahipti (97). Ancak çalışmamızda iksekizumabın, sekukinumabtan daha yüksek sağkalıma sahip olduğunu bulduk. Çalışmamıza benzer şekilde Blauvelt ve ark.'nın (125) yaptığı çalışma, iksekizumabın sekukinumaba kıyasla daha yüksek tedavide kalım oranları, daha düşük ilacı bırakma ve ilacı değiştirme oranları ile ilişkili

olduğunu göstermektedir. UNCOVER-3 çalışmasında, iksekizumab alan hastaların ilaçta sağkalım oranları 12 ve 52. haftalarda sırasıyla %94,3, %88,3 olarak bulundu (84). Çalışmamızda iksekizumab ilaçta sağkalım oranı UNCOVER-3'e göre daha düşük bulundu. Bu durum RKÇ'deki katı dışlama kriterleri ve gerçek yaşamda çok çeşitli hasta popülasyonu ile karşılaşmamızdan kaynaklanıyor olabilir.

GYÇ'den elde edilen veriler, sekukinumabın klinik çalışmalarda bildirilenden daha düşük bir ilaç sağkalımına sahip olduğunu göstermektedir. Bizim çalışmamız da benzer verileri doğrulamıştır. Ancak 229 hasta ile yapılan bir sekukinumab GYÇ'de 52 haftanın sonunda çalışmamızdan daha yüksek bir ilaçta sağkalım (%68) bildirmişlerdir (121). Sekukinumab alan 991 psöriasis hastasının dahil edildiği başka bir çalışmada sekukinumab ve ustekinumabın gerçek yaşamda benzer süreli ilaç sağkalımına sahip olduğunu, sekukinumab ilaç sağkalımının daha önce bildirilenden daha yüksek olabileceği vurgulanmıştır (128). Bu veriler büyük örneklem gruplarında sekukinumabın daha yüksek sağkalımla ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda en yüksek ilaçta sağkalım oranı guselkumab grubundaydı. Kanada'da guselkumab alan 264 hastanın dahil edildiği 2 yıllık retrospektif multimerkez GYÇ'de, ilaca devam etmeyen hasta oranı %15,2 olarak bulundu. İlaça devam edememenin nedenleri sırasıyla etkinlik kaybı, tam temizlenmeme, artraljinin devam etmesi olarak raporlandı (129). Marloes ve ark.'nın (130) guselkumab ile yaptığı GYÇ'de; 1 yıllık ve 2 yıllık ilaçta sağkalım verileri sırayla %85,5 ve %77,8 olarak bulunmuştur. Çalışmamızda ilaçta sağkalım 1 yılın sonunda %100 olup; etkinlik kaybı, yan etki ve diğer nedenlerle ilacı bırakan olmadı. İlaçta sağkalım oranımızın yüksek olması, kısa dönem takip sonuçları ve küçük örneklem grubu ile ilişkili olabilir.

IMMerge çalışmasında risankizumaba göre daha büyük oranda hastanın sekukinumab tedavisini bıraktığı raporlandı (sırasıyla %9.1 ve %17.2) (92). Yeni biyolojik ajanlardan olan risankizumab ile ilgili ilaçta sağkalım verisi yetersizdir. Bunun nedeni uzun dönem takip sonuçlarının eksikliği ve 1

yıllık çalışmalarda az sayıda hastanın tedaviyi bırakmasından dolayı analiz için yeterli verinin olmaması olabilir.

Literatür verileri, özellikle TNF- α inhibitörlerinde uzun dönemde gösterilen potansiyel etkinlik kaybına karşı, tedavide uzun süreli kalıcılığın IL-17 ve IL-23 inhibitörleriyle mümkün olabileceği görüşünde birleşmektedir (92). Ancak IL-23 inhibitörlerinin (guselkumab ve risankizumab) daha iyi ve uzun vadeli performansları vurgulanmaktadır. İlaçlardaki sağkalım oranları ve sürelerindeki farklılığın sebeplerinden biri immünojenisite olabilir. İnsan dışı bölgeler içeren hümanize antikorlar, immünolojik reaktiviteyi etkileyebileceği öne sürülen, çalışmalarda insan antikoruna ile benzer etki eden antikorlardır. Teorik olarak insan kaynaklı monoklonal antikorların, hümanize antikora göre daha düşük bir immünojenisite derecesine yol açacağı öne sürülmüştür. Klinik olarak ise, daha yüksek derecede bir immünojenisite, ilaca karşı antikor üretimine sekonder uzun süreli etkinlik kaybına neden olabilir. Bununla birlikte çalışmalar, iksekizumab gibi hümanize antikorlar ve tamamen insan antikorları arasında benzer immünojenisite bulmuştur (129). Çalışmamızdaki hümanize monoklonal antikora sahip risankizumab ve iksekizumabın yüksek etkinliği, ilaçta sağkalımının yüksek olması da çalışmalarda bulunan benzer immünojenitenin, klinik ile de korele olması anlamına gelebilir. Ayrıca in-vitro bir çalışmada, sekukinumabın immünojenisite potansiyelinin iksekizumaba göre önemli ölçüde daha düşük olduğunun gösterilmesine rağmen, çalışmamızdaki sekukinumab grubunun etkinlik kaybının başka bir nedeni olabilir (112).

IL-17 ve IL-23 inhibitörleri arasındaki farkın olası başka bir açıklaması, IL-23 inhibisyonunun dokuya yerleşik hafıza Th17 hücrelerini (T_{RM17}) azaltıcı etkisi olabilir. Dokuya yerleşik hafıza T hücrelerinin, psöriasisin sürdürülmesi ve hastalık nökslerinde rol oynadığı öne sürülmektedir. Bu yüzden IL-23 inhibisyonunun hem tedavi etkinliğinde hem de tedavi kalıcılığında yararlı olabileceği öngörülmektedir (88,130).

Gerçek yaşamda psöriasis tedavisinde biyolojik ilaç sağkalım süreleri ve sağkalım sürelerine etki eden faktörlere ilişkin veriler sınırlıdır. Biyolojik

sağkalım öngörücülerinin belirlenmesi, hastaların ve klinisyenlerin ilk seferde doğru biyolojik ajanı belirlemesine ve dolayısıyla tedavi başarısızlığından kaçınmasına veya geciktirmesine yardımcı olabilir.

Çalışmamızda guselkumab grubunda ilacı bırakan olmadı, risankizumab grubunda ise 1 hasta ilacı bıraktığı için ilaçta sağkalıma etki eden faktörler ayrı gruplar şeklinde analiz edilemedi. Subgrupların sayısının az olması nedeniyle ilaç kesimini öngören faktörlere, grup ayrımı yapılmaksızın bakıldı. Çalışmamızda yaş, cinsiyet, VKİ, alkol, sigara kullanımının ilaç kesilmesi için risk faktörü olmadığı görüldü. Çalışmamızdan farklı olarak yakın tarihli bir sistematik derleme ve meta-analiz; 16 kohortta kadın cinsiyet ve obeziteyi ilacın kesilmesini öngören belirleyiciler olarak tanımladı. 3 kohortta ise PsA ve önceki biyolojik deneyiminin, ilacın kesilmesi üzerinde farklı etkileri olabileceği raporlandı (132).

Bir meta-analizde ailede psöriasis öyküsü olmaması sağkalıma etki eden risk faktörü olarak raporlanmasına rağmen, çalışmamızda tek değişkenli Cox regresyon (TDCR) analizinde ailede 1. derece akrabalarda psöriasis öyküsü varlığı; çok değişkenli Cox regresyon (ÇDCR) analizinde ailede 2. derece akrabalarda psöriasis öyküsü varlığı ilaç kesilmesini öngören risk faktörleri olarak tanımlandı.

Çalışmamızda grupların, eğitim durumları arasında anlamlı fark olmamakla birlikte ÇDCR analizinde ilkokul mezunu olmak ilaç kesilmesini öngören risk faktörlerinden biri olarak tanımlandı. Eğitim durumu hastalığı ve tedavi seçeneklerini anlama, tedaviye devam etme veya etmeme isteği ile ilişkili olabilir.

Psöriasis çeşitli komorbiditelerle ilişkilendirilmiş olup, bazı çalışmalar MetS, hipertansiyon, diyabet, dislipideminin ilaç sağkalımını etkileyebileceğini göstermiştir ancak çelişkili sonuçlar mevcuttur (133). Çalışmamızda PsA, psikiyatrik, kardiyometabolik ve tiroit hastalıkları gibi pek çok komorbidite değerlendirilmiş olup, ilaç kesilmesi için risk faktörü olarak saptanmadı.

Sekukinumabla yapılan bir kohort analizinde biyolojik deneyime sahip hastalarda daha kısa ilaç sağkalımına yönelik bir eğilim olabileceği raporlandı (134). İksekizumab ile yapılan bir GYÇ’de iksekizumab tedavisinin başarısız olduğu hastaların hepsi daha önce en az 2 biyolojik tedavi ile tedavide başarısız olmuş hastalardan oluşmaktaydı (135). Bir meta-analizde seçilen biyolojik ajan, daha önce biyolojik ajanlara maruz kalma, VKİ, daha yüksek başlangıç PAŞİ değerleri ilacın kesilmesini öngören faktörler olarak tanımlanmıştır (127). Çalışmamızda TDCR analizinde başlangıç PAŞİ değerinin yüksek olması, ÇDCR analizinde anti TNF- α tedavisinden geçiş yapılmış olması ilaç kesilmesini öngören risk faktörleri olarak tanımlandı. Ancak 1 ya da daha fazla biyolojik ajana maruz kalmak ilaç kesilmesi için risk faktörü değildi.

Bulgularımızın klinik sonuçlarının daha iyi anlaşılması için daha uzun takip süresi olan, daha büyük kohortlara ihtiyaç vardır.

5.5. Biyolojik İlaçlar ve İnflamatuvar Parametreler

Pek çok komorbidite ile ilişkilendirilen psöriasis, inflamatuvar bir hastalık olarak kabul edilmektedir. Psöriasis tedavisi ile hastalık şiddeti azaltılırken, mümkünse komorbiditelere ve inflamasyona yönelik proaktif ve tedavi edici etkilerin sağlanması amaçlanmaktadır. Sİİ, inflamasyonla ilişkili hastalıklarda prognostik olabileceği öne sürülen inflamasyona dayalı bir biyobelirteçtir (136). Dinçer ve ark. (4) Sİİ’yi, psöriasisli hastalarda kontrollere göre anlamlı yüksek bulmuştur. Ayrıca PAŞİ 4,5 ve üzerinde Sİİ anlamlı yüksekti. Yorulmaz ve ark. (136) Sİİ’nin, PAŞİ ile korele olduğunu orta-şiddetli psöriasisli olgularda Sİİ’nin anlamlı yüksek olduğunu raporladı. Ancak çalışmamızda PAŞİ ile CRP ve Sİİ arasında bir korelasyon izlenmedi. Çalışmamızda guselkumab, risankizumab, iksekizumab, sekukinumab kullanımı sonrası Sİİ ve CRP düzeyindeki değişim oranları incelendiğinde 52. haftada başlangıca göre inflamatuvar değerlerde bir azalma spatansa da, başlangıca göre anlamlı fark izlenmedi. Sİİ ve CRP’de takip haftalarındaki değişim oranlarında bir korelasyon var mı diye baktığımızda, guselkumab grubunda 24-28. hafta ve 40-44. haftada CRP ve Sİİ birbiriyle korele bir şekilde azaldı. Sekukinumab grubunda 12-16. haftada CRP ve Sİİ birbiriyle

korele bir şekilde azaldı. Diğer haftalarda ve gruplarda bir korelasyon izlenmedi.

Dinçer ve ark. (4) Sİİ'nin psöriasis aktivasyon tahmininde kullanılabileceğini öne sürdüler. Klinik gözlemimizde bazı haftalarda hastaların geçirdiği enfeksiyöz durumların CRP ve Sİİ'de artışa neden olabileceği görüldü. Sİİ, enfeksiyöz ve metabolik durumlardan etkilenmeye müsait bir belirteç olması yönüyle her zaman aktivasyon anlamına gelmeyebileceği akılda tutulmalıdır. Bu sebeple iki parametrenin aktivasyon tahmini için kullanılıp kullanılamayacağı hipotezi; enfeksiyöz durumlardaki seyrinin de gözlemlenebildiği, büyük ölçekli çalışmalar gerektirmektedir.

Sonuç olarak biyolojik tedavilerin etkinlik, güvenlik ve sağkalımlarını karşılaştıran sınırlı sayıda çalışma olması nedeniyle, tedavi kılavuzlarında biyolojik tedavi seçiminde öncelikli bir ajan belirtilmemektedir. Birçok RKÇ ve gerçek yaşam verisinde yüksek etkinlik, olumlu güvenlik profillerinin gösterilmesi ve patogenezdaki merkezi rolleri nedeniyle IL-17 ve IL-23 inhibitörlerinin klinik kullanımdaki sıklığı giderek artmaktadır. Bizim bilgimize göre bugüne kadar guselkumab, risankizumab, iksekizumab, sekukinumab tedavilerinin meta-analizler dışında, gerçek yaşamda çalışmamızda ölçüsünde kapsamlı karşılaştırılmasına odaklanılmamıştır (8,81,88,91–93). Çalışmamız guselkumab, risankizumab, iksekizumab ve sekukinumabın gerçek yaşam verilerinin karşılaştırılmasına olanak sağlayarak, tedavi seçimine yardımcı olacak veriler içermektedir. Çalışmamızdan elde edilen veriler tedavinin bireyselleştirilmesine, hasta memnuniyetinin iyileştirilmesine ve maliyetlerin rasyonelleştirilmesine yardımcı olabilir. Sonuçlarımız 25 kişilik gruplardan oluşan bir gerçek yaşam kohort çalışması olup, bu verilerin doğrulanabilmesi için daha büyük örneklem grubunda yapılacak kohort çalışmalarına, uzun dönem takip ve değerlendirmelere ihtiyaç vardır.

6. SONUÇLAR

Çalışmamızda IL-17 (iksekizumab, sekukinumab) ve IL-23 (guselkumab, risankizumab) inhibitör tedavileri alan psöriasis hastalarında etkinlik, güvenlik, ilaçta sağkalım ve inflamatuvar parametreleri inceleyerek karşılaştırdık. İlaçta ilaç kesimine etki edebilecek demografik verileri, hastalıkla ilgili özellikleri, başlangıç PAŞİ, DYKİ, Sİİ, CRP parametrelerini inceledik. Bu değerlendirmelere göre:

- 1) 12-16. haftada risankizumab, IL-17 inhibitörleri kadar hızlı etkinlik gösterdi.
- 2) 12-16. haftada risankizumab, iksekizumab, sekukinumab birbiriyle karşılaştırılabilir etkinlikteydi.
- 3) 12-16. haftada PAŞİ 90 ve 100 yanıtına ulaşan oranı, guselkumabta diğer gruplara göre düşüktü.
- 4) 24-28. haftada guselkumab, risankizumab ve iksekizumab grupları arasındaki fark kapanarak benzer etkinlik düzeyinde izlendi.
- 5) 24-28. haftada sekukinumab grubunda etkinlik kaybı görülerek, PAŞİ 90 ve 100 yanıtı diğer gruplara göre anlamlı derecede düşük bulundu.
- 6) 40-44 ve 52. haftada PAŞİ ortalaması, guselkumab, risankizumab ve iksekizumab gruplarında, sekukinumab alan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüktü.
- 7) 40-44 ve 52. haftadaki sekukinumab PAŞİ 75, 90, 100 yanıt oranları diğer gruplara göre anlamlı derecede düşüktü.
- 8) 52. haftada PAŞİ 75, 90 ve 100'e ulaşan hastaların oranı risankizumab grubu için en yüksekti.
- 9) 52 hafta boyunca, her takip haftasında en yüksek PAŞİ 100 oranına ulaşan grup risankizumab oldu.
- 10) 52. haftada, risankizumab grubunda, ilaca devam eden tüm hastalarda PAŞİ 90 yanıtı elde edildi.
- 11) 24-28. haftadan 52. haftaya kadar olan dönemde IL-23 inhibitör grubunda PAŞİ 90 ve 100 yanıtına ulaşan oranı, IL-17 grubuna göre

anlamli düzeyde yu'kse'k bulundu.

- 12) 52. haftada DYKİ değeri, guselkumab ve risankizumab grubunda sekukinumab grubundan anlamli d'u's'u'kken, iksekizumab ile aralarında anlamli fark yoktu.
- 13) 52. haftada VASP ortalaması, sekukinumab grubunda risankizumab grubuna g'ore anlamli y'u'ksekti.
- 14) PAŞİ, DYKİ ve VASP ortalaması, d'ort tedavi grubu i'cin her takip haftasında ba's'langıca g'ore anlamli d'u's'u'k saptanarak; d'ort tedavi grubunun da tedavide etkin olduğu bulundu. Etkinlik d'zeyleri farklıydı.
- 15) 52 haftanın sonunda, PAŞİ 100 (tamamen temizlenme), DYKİ 0 (hayat kalitesine etkisizlik), VASP 0 (ka's'ıntıyı tamamen ge'cirme) oranı a'cısından, risankizumab en y'u'kse'k etkinlikte bulundu. Bu oranı sırasıyla guselkumab, iksekizumab ve sekukinumab izledi.
- 16) Yan etki oranları t'u'm tedavi gruplarında benzerdi. Ancak iksekizumab grubunda enjeksiyon yeri reaksiyonu anlamli y'u'ksekti.
- 17) Sekukinumab grubunda yan etki olarak artrit, artritın k'ot'u'leşmesi, artralji ile ili's'ki daha fazlaydı ancak diğer gruplar ile arasında anlamli fark yoktu.
- 18) 52. haftada ila'c'ta sağkalım guselkumab grubunda, iksekizumab ve sekukinumab gruplarına g'ore anlamli y'u'ksekti.
- 19) 52. haftada ila'c'ta sağkalım risankizumab ve iksekizumab gruplarında sekukinumab grubuna g'ore anlamli y'u'ksekti.
- 20) 52 haftanın sonunda ila'c'ta sağkalım guselkumab ve risankizumab grubunda benzer y'u'kse'k orandaydı. Bu oranı sırasıyla iksekizumab ve sekukinumab izledi. Karşıla's'tırmalı olarak, sekukinumab t'u'm zaman noktalarında en d'u's'u'k sağkalıma sahipti.
- 21) Tek deği's'kenli Cox regresyon analizinde ailede 1. derece akrabalarda ps'oriasis 'oy'k'u's'u' varlığı ve ba's'langıç PAŞİ değerinin y'u'kse'k olması ila'c' kesilmesini 'ong'oren risk fakt'orleri olarak tanımlandı.

- 22) Çok değişkenli Cox regresyon analizinde ilkokul mezunu olmak, ailede 2. derece akrabalarda psöriasis öyküsü varlığı ve daha önce anti TNF- α tedavisi kullanmış olmak ilaç kesilmesini öngören risk faktörleri olarak tanımlandı.
- 23) Tüm gruplarda 52. haftada başlangıca göre CRP ve Sİİ'nde azalma izlense de, azalma başlangıç değerine göre anlamlı değildi.
- 24) Başlangıç ve takip haftalarında CRP ve Sİİ değerlerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.
- 25) Başlangıç ve takip haftalarında CRP-Sİİ, PAŞİ arasında korelasyon izlenmedi.
- 26) Gruplar kendi arasında değerlendirildiğinde guselkumab grubunda 24-28. hafta ve 40-44. haftada CRP ve Sİİ değişim oranlarında bir korelasyon mevcuttu. 52. haftada ise başlangıca göre anlamlı değişiklik izlenmedi.
- 27) Gruplar kendi arasında değerlendirildiğinde sekukinumab grubunda 12-16. haftada CRP ve Sİİ değişim oranlarında bir korelasyon mevcuttu. 52. haftada ise başlangıca göre anlamlı değişiklik izlenmedi.

Bu çalışmanın güçlü yönleri

- 1) Son dönemde sıklıkla kullanılan yeni biyolojik ajanlardan olan IL-17 ve IL-23 inhibitörlerinin karşılaştırılmasına izin veren, geniş kapsamlı, gerçek yaşam çalışmasıdır.
- 2) Literatürde nadir çalışmada bulunan DYKİ ve VASP gibi hastanın bildirdiğı sonuçları içeren; hem kısa, hem uzun dönem sonuçların değerlendirilmesine izin veren bir çalışmadır.
- 3) Çalışmamızda herhangi bir ilaç firması veya kurum ve kuruluşların fon desteği yoktur.

Çalışmanın kısıtlamaları

Sonuçlarımız kısıtlı örneklem büyüklüğü, 52 haftalık takip süresi ve çalışmanın retrospektif olması ile sınırlıdır.

7. KAYNAKLAR

1. Kanda N. Psoriasis: Pathogenesis, Comorbidities, and Therapy Updated. *Int J Mol Sci.* 2021;22(6):2979.
2. Chen L, Tsai TF. HLA-Cw6 and psoriasis. *Br J Dermatol.* 2018;178(4):854-62.
3. Parisi R, Symmons DPM, Griffiths CEM, Ashcroft DM. Identification and Management of Psoriasis and Associated Comorbidity (IMPACT) project team. Global epidemiology of psoriasis: a systematic review of incidence and prevalence. *J Invest Dermatol.* 2013;133(2):377-85.
4. Dincer Rota D, Tanacan E. The utility of systemic-immune inflammation index for predicting the disease activation in patients with psoriasis. *Int J Clin Pract.* 2021;75(6):e14101.
5. Drakos A, Vender R. A Review of the Clinical Trial Landscape in Psoriasis: An Update for Clinicians. *Dermatol Ther.* 2022;12(12):2715-30.
6. 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.
7. Griffiths CEM, Reich K, Lebwohl M, Kerkhof P van de, Paul C, Menter A, 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. *The Lancet.* 2015;386(9993):541-51.
8. Langley RG, Elewski BE, Lebwohl M, Reich K, Griffiths CEM, Papp KA, et al. Secukinumab in Plaque Psoriasis — Results of Two Phase 3 Trials. *N Engl J Med.* 2014;371(4):326-38.
9. Blauvelt A, Papp KA, Griffiths CEM, Randazzo B, Wasfi Y, Shen YK, 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(3):405-17.
10. Papp KA, Blauvelt A, Bukhalo M, Gooderham M, Krueger JG, Lacour JP, et al. Risankizumab versus Ustekinumab for Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis. *N Engl J Med.* 2017;376(16):1551-60.
11. Marinas JE, Kim WB, Shahbaz A, Qiang JK, Greaves S, Yeung J. Survival rates of biological therapies for psoriasis treatment in real-world clinical practice: A Canadian multicentre retrospective study. *Australas J Dermatol.* 2018;59(1):e11-4.

12. 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):e15214.
13. Gürer MA, Ad E. Psoriasis, Genel Bilgiler, Epidemiyoloji. *Archives of the Turkish Dermatology & Venerology/Turkderm.* 2008;42(2):15-7.
14. Cowden A, Van Voorhees AS. Introduction: History of psoriasis and psoriasis therapy (Milestones in Drug Therapy). In: Weinberg JM (ed). *Treatment of Psoriasis*. Basel: Birkhäuser, 2008; s. 1-9.
15. Braun-Falco O PG, Wolff HH BW. Psoriasis. In: Braun-Falco O PG, Wolff HH BW (ed). *Braun-Falco's dermatology*. Verlag Berlin Heidelberg; Springer, 2000; s. 585-610.
16. Gudjonsson JE, Elder JT. Psoriasis: epidemiology. *Clin Dermatol.* 2007;25(6):535-46.
17. Kundakci N, Türsen U, Babiker MOA, Gürgey E. The evaluation of the sociodemographic and clinical features of Turkish psoriasis patients. *Int J Dermatol.* 2002;41(4):220-4.
18. Farber EM, Nall L. The Natural History of Psoriasis in 5,600 Patients. *Dermatology.* 1974;148(1):1-18.
19. Nestle FO, Kaplan DH, Barker J. Psoriasis. *N Engl J Med.* 2009;361(5):496-509.
20. Rahman P, Elder JT. Genetic epidemiology of psoriasis and psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2005;64:ii37-41.
21. AlShobaili HA, Shahzad M, Al-Marshood A, Khalil A, Settin A, Barrimah I. Genetic Background of Psoriasis. *Int J Health Sci.* 2010;4(1):23-9.
22. Lee EB, Wu KK, Lee MP, Bhutani T, Wu JJ. Psoriasis Risk Factors and Triggers. *Cutis.* 2018;102(5S):18-20.
23. Andressen C, Henseler T. Inheritance of psoriasis. Analysis of 2035 family histories. *Hautarzt Z Dermatol Venerol Verwandte Geb.* 1982;33(4):214-7.
24. Strange A, Capon F, Spencer CCA, Knight J, Weale ME, et al. A genome-wide association study identifies new psoriasis susceptibility loci and an interaction between HLA-C and ERAP1. Genetic Analysis of Psoriasis Consortium & the Wellcome Trust Case Control Consortium 2. *Nat Genet.* 2010;42(11):985-90.
25. Coto-Segura P, González-Fernández D, Batalla A, Gómez J, González-Lara L, Queiro

R, et al. Common and rare CARD14 gene variants affect the antitumour necrosis factor response among patients with psoriasis. *Br J Dermatol*. 2016;175(1):134-41.

26. Hu P, Wang M, Gao H, Zheng A, Li J, Mu D, et al. The Role of Helper T Cells in Psoriasis. *Front Immunol*. 2021;12:788940.

27. Alecu M, Coman G, Muşetescu A, Coman OA. Antimicrobial peptides as an argument for the involvement of innate immunity in psoriasis (Review). *Exp Ther Med*. 2020;20(6):192.

28. Wang A, Bai Y. Dendritic cells: The driver of psoriasis. *J Dermatol*. 2020;47(2):104-13.

29. Onishi RM, Gaffen SL. Interleukin-17 and its target genes: mechanisms of interleukin-17 function in disease. *Immunology*. 2010;129(3):311-21.

30. Park H, Li Z, Yang XO, Chang SH, Nurieva R, Wang YH, et al. A distinct lineage of CD4 T cells regulates tissue inflammation by producing interleukin 17. *Nat Immunol*. 2005;6(11):1133-41.

31. Ghoreschi K, Balato A, Enerbäck C, Sabat R. Therapeutics targeting the IL-23 and IL-17 pathway in psoriasis. *The Lancet*. 2021;397(10275):754-66.

32. Aggarwal S, Ghilardi N, Xie MH, de Sauvage FJ, Gurney AL. Interleukin-23 promotes a distinct CD4 T cell activation state characterized by the production of interleukin-17. *J Biol Chem*. 2003;278(3):1910-4.

33. Stritesky GL, Yeh N, Kaplan MH. IL-23 promotes maintenance but not commitment to the Th17 lineage. *J Immunol Baltim Md 1950*. 2008;181(9):5948-55.

34. 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.

35. Munera-Campos M, Ballesca F, Carrascosa JM. Paradoxical Reactions to Biologic Therapy in Psoriasis: A Review of the Literature. *Actas Dermosifiliogr*. 2018;109(9):791-800.

36. Snast I, Reiter O, Atzmony L, Leshem Y a., Hodak E, Mimouni D, et al. Psychological stress and psoriasis: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol*. 2018;178(5):1044-55.

37. Murase JE, Chan KK, Garite TJ, Cooper DM, Weinstein GD. Hormonal Effect on Psoriasis in Pregnancy and Post Partum. *Arch Dermatol*. 2005;141(5):601-6.

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

39. Goud M. Antioxidant Vitamins, Calcium And Phosphorus Levels In Psoriasis. *Int J Pharma Bio Sci.* 2010;1.4:98.
40. Constantin MM, Bucur S, Mutu CC, Poenaru E, Olteanu R, Ionescu RA, et al. The Impact of Smoking on Psoriasis Patients with Biological Therapies in a Bucharest Hospital. *J Pers Med.* 2021;11(8):752.
41. Li W, Han J, Choi HK, Qureshi AA. Smoking and Risk of Incident Psoriasis Among Women and Men in the United States: A Combined Analysis. *Am J Epidemiol.* 2012;175(5):402-13.
42. Brenaut E, Horreau C, Pouplard C, Barnetche T, Paul C, Richard MA, et al. Alcohol consumption and psoriasis: a systematic literature review. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV.* 2013;27:30-5.
43. Garbicz J, Całyniuk B, Górski M, Buczkowska M, Piecuch M, Kulik A, et al. Nutritional Therapy in Persons Suffering from Psoriasis. *Nutrients.* 2021;14(1):119.
44. Cao H. Adipocytokines in Obesity and Metabolic Disease. *J Endocrinol.* 2014;220(2):T47-59.
45. Francisco V, Pino J, Campos-Cabaleiro V, Ruiz-Fernández C, Mera A, Gonzalez-Gay MA, et al. Obesity, Fat Mass and Immune System: Role for Leptin. *Front Physiol.* 2018;9:640.
46. Wolk K, Mallbris L, Larsson P, Rosenblad A, Vingård E, Ståhle M. Excessive body weight and smoking associates with a high risk of onset of plaque psoriasis. *Acta Derm Venereol.* 2009;89(5):492-7.
47. Gisondi P, Fostini AC, Fossà I, Girolomoni G, Targher G. Psoriasis and the metabolic syndrome. *Clin Dermatol.* 2018;36(1):21-8.
48. Takeshita J, Grewal S, Langan SM, Mehta NN, Ogdie A, Van Voorhees AS, et al. Psoriasis and comorbid diseases: Epidemiology. *J Am Acad Dermatol.* 2017;76(3):377-90.
49. Tian S, Krueger JG, Li K, Jabbari A, Brodmerkel C, Lowes MA, et al. Meta-Analysis Derived (MAD) Transcriptome of Psoriasis Defines the “Core” Pathogenesis of Disease. *PLoS ONE.* 2012;7(9):e44274.
50. Rendon A, Schäkel K. Psoriasis Pathogenesis and Treatment. *Int J Mol Sci.* 2019;20(6):1475.
51. Elmetts CA, Leonardi CL, Davis DMR, Gelfand JM, Lichten J, Mehta NN, et al. Joint AAD-NPF guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with awareness and attention to comorbidities. *J Am Acad Dermatol.* 2019;80(4):1073-113.

52. Karaca Ş. Tanı ve ayırıcı tanı. İçinde: Koç E, Özdemir M (ed). Psoriasis Güncel Yaklaşımlar. İstanbul; Nobel Tıp Kitabevleri, 2012.
53. Nair PA, Badri T. Psoriasis. İçinde: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [27 Aralık 2022]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448194/>
54. Bülbül Başkan E. Identification of Disease Severity. TURKDERM - Turk Arch Dermatol Venereol. 2016;50(0):4-6.
55. Puzenat E, Bronsard V, Prey S, Gourraud PA, Aractingi S, Bagot M, et al. What are the best outcome measures for assessing plaque psoriasis severity? A systematic review of the literature. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2010;24(s2):10-6.
56. Langley RG, Ellis CN. Evaluating psoriasis with Psoriasis Area and Severity Index, Psoriasis Global Assessment, and Lattice System Physician's Global Assessment. J Am Acad Dermatol. 2004;51(4):563-9.
57. Robinson A, Kardos M, Kimball AB. Physician Global Assessment (PGA) and Psoriasis Area and Severity Index (PASI): why do both? A systematic analysis of randomized controlled trials of biologic agents for moderate to severe plaque psoriasis. J Am Acad Dermatol. 2012;66(3):369-75.
58. Oztürkcan S, Ermertcan AT, Eser E, Sahin MT. Cross validation of the Turkish version of dermatology life quality index. Int J Dermatol. 2006;45(11):1300-7.
59. Storck M, Sandmann S, Bruland P, Pereira M p., Steinke S, Riepe C, et al. Pruritus Intensity Scales across Europe: a prospective validation study. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2021;35(5):1176-85.
60. Atakan N, Yazici AC, Özarmağan G, İnalÖz HS, Gürer MA, Sabuncu İ, et al. TUR-PSO: A cross-sectional, study investigating quality of life and treatment status of psoriasis patients in Turkey. J Dermatol. 2016;43(3):298-304.
61. Renzi C, Picardi A, Abeni D, Agostini E, Baliva G, Pasquini P, et al. Association of dissatisfaction with care and psychiatric morbidity with poor treatment compliance. Arch Dermatol. 2002;138(3):337-42.
62. Prins M, Krabbe PFM, Swinkels QOJ, de Boo T, van de Kerkhof PCM, van der Valk PGM. The effect of treatment on quality of life in psoriasis patients. Acta Derm Venereol. 2005;85(4):304-10.
63. Türkiye_Psoriasis_Tedavi_Kilavuzu_2021.pdf [Internet]. [a.yer 17 Şubat 2023].

Erişim adresi: https://psoriasisdernegi.org/wp-content/uploads/2022/11/Turkiye_Psoriasis_Tedavi_Kilavuzu_2021.pdf

64. Smith CH, Yiu ZZN, Bale T, Burden AD, Coates LC, Edwards W, et al. British Association of Dermatologists guidelines for biologic therapy for psoriasis 2020: a rapid update. *Br J Dermatol*. 2020;183(4):628-37.
65. Menter A, Strober BE, Kaplan DH, Kivelevitch D, Prater EF, Stoff B, et al. Joint AAD-NPF guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with biologics. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80(4):1029-72.
66. Chong BF, Wong HK. Immunobiologics in the treatment of psoriasis. *Clin Immunol Orlando Fla*. 2007;123(2):129-38.
67. Nast A, Amelunxen L, Augustin M, Boehncke WH, Dressler C, Gaskins M, et al. S3 Guideline for the treatment of psoriasis vulgaris, update - Short version part 1 - Systemic treatment. *J Dtsch Dermatol Ges J Ger Soc Dermatol JDDG*. 2018;16(5):645-69.
68. Vena GA, Cassano N. Drug focus: adalimumab in the treatment of moderate to severe psoriasis. *Biol Targets Ther*. 2007;1(2):93-103.
69. Veronese FM, Mero A. The impact of PEGylation on biological therapies. *BioDrugs Clin Immunother Biopharm Gene Ther*. 2008;22(5):315-29.
70. Strain J, Leis M, Lee KO, Fleming P. Certolizumab Pegol in Plaque Psoriasis: Considerations for Pregnancy. *Skin Ther Lett*. 2021;26(2):1-5.
71. Goel N, Stephens S. Certolizumab pegol. *mAbs*. 2010;2(2):137-47.
72. Kimball AB, Papp KA, Wasfi Y, Chan D, Bissonnette R, Sofen H, et al. Long-term efficacy of ustekinumab in patients with moderate-to-severe psoriasis treated for up to 5 years in the PHOENIX 1 study. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. 2013;27(12):1535-45.
73. Puig L, López A, Vilarrasa E, García I. Efficacy of biologics in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials with different time points. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. 2014;28(12):1633-53.
74. Puel A, Cypowyj S, Bustamante J, Wright JF, Liu L, Lim HK, et al. Chronic mucocutaneous candidiasis in humans with inborn errors of interleukin-17 immunity. *Science*. 2011;332(6025):65-8.
75. Krstic A, Mojsilovic S, Jovcic G, Bugarski D. The potential of interleukin-17 to mediate hematopoietic response. *Immunol Res*. 2012;52(1-2):34-41.

76. Lynde CW, Poulin Y, Vender R, Bourcier M, Khalil S. Interleukin 17A: toward a new understanding of psoriasis pathogenesis. *J Am Acad Dermatol*. 2014;71(1):141-50.
77. Langley RG, Sofen H, Dei-Cas I, Reich K, Sigurgeirsson B, Warren RB, et al. Secukinumab long-term efficacy and safety in psoriasis through to year 5 of treatment: results of a randomized extension of the phase III ERASURE and FIXTURE trials. *Br J Dermatol*. 2023;188(2):198-207.
78. Thaçi D, Blauvelt A, Reich K, Tsai TF, Vanaclocha F, Kingo 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(3):400-9.
79. Gottlieb AB, Langley RG, Philipp S, Sigurgeirsson B, Blauvelt A, Martin R, et al. Secukinumab Improves Physical Function in Subjects With Plaque Psoriasis and Psoriatic Arthritis: Results from Two Randomized, Phase 3 Trials. *J Drugs Dermatol JDD*. 2015;14(8):821-33.
80. Mugheddu C, Atzori L, Lappi A, Pau M, Murgia S, Rongioletti F. Successful Secukinumab treatment of generalized pustular psoriasis and erythrodermic psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. 2017;31(9):e420-1.
81. Weng HJ, Wang TS, Tsai TF. Clinical experience of secukinumab in the treatment of erythrodermic psoriasis: a case series. *Br J Dermatol*. 2018;178(6):1439-40.
82. Blegvad C, Skov L, Zachariae C. Ixekizumab for the treatment of psoriasis: an update on new data since first approval. *Expert Rev Clin Immunol*. 2019;15(2):111-21.
83. Syed YY. Ixekizumab: A Review in Moderate to Severe Plaque Psoriasis. *Am J Clin Dermatol*. 2017;18(1):147-58.
84. Blauvelt A, Lebwohl MG, Mabuchi T, Leung A, Garrelts A, Crane H, et al. Long-term efficacy and safety of ixekizumab: A 5-year analysis of the UNCOVER-3 randomized controlled trial. *J Am Acad Dermatol*. 2021;85(2):360-8.
85. Kulig P, Musiol S, Freiburger SN, Schreiner B, Gyülveszi G, Russo G, et al. IL-12 protects from psoriasiform skin inflammation. *Nat Commun*. 2016;7(1):13466.
86. Amin M, Darji K, No DJ, Wu JJ. Review of phase III trial data on IL-23 inhibitors tildrakizumab and guselkumab for psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. 2017;31(10):1627-32.
87. Reich K, Griffiths CEM, Gordon KB, Papp KA, Song M, Randazzo B, et al. Maintenance of clinical response and consistent safety profile with up to 3 years of continuous

treatment with guselkumab: Results from the VOYAGE 1 and VOYAGE 2 trials. *J Am Acad Dermatol*. 2020;82(4):936-45.

88. Reich K, Armstrong AW, Langley RG, Flavin S, Randazzo B, Li S, et al. Guselkumab versus secukinumab for the treatment of moderate-to-severe psoriasis (ECLIPSE): results from a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl*. 2019;394(10201):831-9.

89. Chiricozzi A, Costanzo A, Fargnoli MC, Malagoli P, Piaserico S, Amerio P, et al. Guselkumab: an anti-IL-23 antibody for the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis. *Eur J Dermatol EJD*. 2021;31(1):3-16.

90. Chiricozzi A, Antonioli L, Panduri S, Fornai M, Romanelli M, Blandizzi C. Risankizumab for the treatment of moderate to severe psoriasis. *Expert Opin Biol Ther*. 2019;19(1):1-8.

91. Gordon KB, Strober B, Lebwohl M, Augustin M, Blauvelt A, Poulin Y, 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. *The Lancet*. 2018;392(10148):650-61.

92. Warren RB, Blauvelt A, Poulin Y, Beeck S, Kelly M, Wu T, 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(1):50-9.

93. Zhu B, Edson-Heredia E, Guo J, Maeda-Chubachi T, Shen W, Kimball AB. Itching is a significant problem and a mediator between disease severity and quality of life for patients with psoriasis: results from a randomized controlled trial. *Br J Dermatol*. 2014;171(5):1215-9.

94. Théréné C, Brenaut E, Barnette T, Misery L. Efficacy of Systemic Treatments of Psoriasis on Pruritus: A Systemic Literature Review and Meta-Analysis. *J Invest Dermatol*. 2018;138(1):38-45.

95. Prignano F, Ricceri F, Pescitelli L, Lotti T. Itch in psoriasis: epidemiology, clinical aspects and treatment options. *Clin Cosmet Investig Dermatol CCID*. 2009;2:9-13.

96. Leonardi C, Reich K, Foley P, Torii H, Gerdes S, Guenther L, et al. Efficacy and Safety of Ixekizumab Through 5 Years in Moderate-to-Severe Psoriasis: Long-Term Results from the UNCOVER-1 and UNCOVER-2 Phase-3 Randomized Controlled Trials. *Dermatol Ther*. 2020;10(3):431-47.

97. Yiu ZZN, Becher G, Kirby B, Laws P, Reynolds NJ, Smith CH, et al. Drug Survival Associated With Effectiveness and Safety of Treatment With Guselkumab, Ixekizumab,

Secukinumab, Ustekinumab, and Adalimumab in Patients With Psoriasis. *JAMA Dermatol.* 2022;158(10):1131-41.

98. Kelesoglu Dincer AB, Sezer S. Systemic Immune Inflammation Index as a Reliable Disease Activity Marker in Psoriatic Arthritis. *J Coll Physicians Surg-Pak JCPSP.* 2022;32(6):773-8.

99. Wu J, Yan L, Chai K. Systemic immune-inflammation index is associated with disease activity in patients with ankylosing spondylitis. *J Clin Lab Anal.* 2021;35(9):e23964.

100. Guzel S, Erfan G, Kulac M, Guzel EC, Kucukyalcin V, Kaya S, et al. Chemerin and calprotectin levels correlate with disease activity and inflammation markers in psoriasis vulgaris. *Dermatol Sin.* 2015;33(1):1-4.

101. Warren RB, Marsden A, Tomenson B, Mason KJ, Soliman MM, Burden AD, et al. Identifying demographic, social and clinical predictors of biologic therapy effectiveness in psoriasis: a multicentre longitudinal cohort study. *Br J Dermatol.* 2019;180(5):1069-76.

102. Blauvelt A, Leonardi C, Elewski B, Crowley JJ, Guenther LC, Gooderham M, 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(6):1047-58.

103. Dapavo P, Siliquini N, Mastorino L, Avallone G, Merli M, Agostini A, et al. Efficacy, safety, and drug survival of IL-23, IL-17, and TNF-alpha inhibitors for psoriasis treatment: a retrospective study. *J Dermatol Treat.* 2022;33(4):2352-7.

104. Caldarola G, Zangrilli A, Bernardini N, Bavetta M, De Simone C, Graceffa D, et al. Risankizumab for the treatment of moderate-to-severe psoriasis: A multicenter, retrospective, 1 year real-life study. *Dermatol Ther.* 2022;35(6):e15489.

105. Huang YYM, Ruth JS, Hsu S. Loss of efficacy of secukinumab for psoriasis at 24 to 32 weeks. *J Am Acad Dermatol.* 2016;75(4):e169.

106. Georgakopoulos JR, Ighani A, Phung M, Yeung J. Drug survival of secukinumab in real-world plaque psoriasis patients: A 52-week, multicenter, retrospective study. *J Am Acad Dermatol.* 2018;78(5):1019-20.

107. Blauvelt A, Papp K, Gottlieb A, Jarell A, Reich K, Maari C, 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.

108. Armstrong AW, Soliman AM, Betts KA, Wang Y, Gao Y, Puig L, et al. Comparative Efficacy and Relative Ranking of Biologics and Oral Therapies for Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis: A Network Meta-analysis. *Dermatol Ther.* 2021;11(3):885-905.
109. Leonardi CL, See K, Burge R, Sun Z, Zhang Y, Mallbris L, et al. Number Needed to Treat Network Meta-Analysis to Compare Biologic Drugs for Moderate-to-Severe Psoriasis. *Adv Ther.* 2022;39(5):2256-69.
110. Ruggiero A, Fabbrocini G, Cinelli E, Megna M. Guselkumab and risankizumab for psoriasis: a 44-week indirect real-life comparison. *J Am Acad Dermatol.* 2021;85(4):1028-30.
111. Blauvelt A, Reich K, Tsai TF, Tying S, Vanaclocha F, Kingo K, 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(1):60-69.e9.
112. Armstrong AW, Reich K, Foley P, Han C, Song M, Shen YK, et al. Improvement in Patient-Reported Outcomes (Dermatology Life Quality Index and the Psoriasis Symptoms and Signs Diary) with Guselkumab in Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis: Results from the Phase III VOYAGE 1 and VOYAGE 2 Studies. *Am J Clin Dermatol.* 2019;20(1):155-64.
113. AlMutairi N, Eassa BI. Comparing the efficacy and safety of IL-17 inhibitors for treatment of moderate-to-severe psoriasis: a randomized double blind pilot study with a review of literature. *Adv Dermatol Allergol Dermatol Alergol.* 2021;38(2):281-8.
114. Puig L, Augustin M, Blauvelt A, Gottlieb AB, Vender R, Korman NJ, et al. Effect of secukinumab on quality of life and psoriasis-related symptoms: A comparative analysis versus ustekinumab from the CLEAR 52-week study. *J Am Acad Dermatol.* 2018;78(4):741-8.
115. Puig L, Lomaga M, Hollister K, Dutronc Y, Berggren L, van de Kerkhof PCM. An Analysis of Patient-reported Outcomes in IXORA-S: Comparing Ixekizumab and Ustekinumab over 52 Weeks in Moderate-to-severe Psoriasis. *Acta Derm Venereol.* 2020;100(19):5946.
116. Ruiz-Villaverde R, Rodriguez-Fernandez-Freire L, Armario-Hita JC, Pérez-Gil A, Galán-Gutiérrez M. Guselkumab: Mid-term effectiveness, drug survival, and safety in real clinical practice. *Dermatol Ther.* 2021;34(2):e14798.
117. Augustin M, Lambert J, Zema C, Thompson EHZ, Yang M, Wu EQ, et al. Effect of Risankizumab on Patient-Reported Outcomes in Moderate to Severe Psoriasis: The UltIMMa-1 and UltIMMa-2 Randomized Clinical Trials. *JAMA Dermatol.* 2020;156(12):1344-53.
118. Zhou L, Wang Y, Wan Q, Wu F, Barbon J, Dunstan R, et al. A non-clinical comparative study of IL-23 antibodies in psoriasis. *mAbs.* 2021;13(1):1964420.

119. Use of IL-23 Inhibitors for the Treatment of Plaque Psoriasis and Psoriatic Arthritis: A Comprehensive Review - PMC [Internet]. [a.yer 22 Nisan 2023]. Erişim adresi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7727454/>
120. Gottlieb AB, Deodhar A, Mcinnes IB, Baraliakos X, Reich K, Schreiber S, et al. Long-term Safety of Secukinumab Over Five Years in Patients with Moderate-to-severe Plaque Psoriasis, Psoriatic Arthritis and Ankylosing Spondylitis: Update on Integrated Pooled Clinical Trial and Post-marketing Surveillance Data. *Acta Derm Venereol*. 2022;102:563.
121. Topal İO, Baysak S, Kıvanç Altunay İ, Kara Polat A, Arıkan EE, Özkur E, et al. Evaluation of the efficacy, safety, and side effects of secukinumab in patients with moderate-to-severe psoriasis: Real-world data from a retrospective multicenter study. 2022 [a.yer 02 Mayıs 2023]; Erişim adresi: <http://acikerisim.medipol.edu.tr/xmlui/handle/20.500.12511/10027>
122. Shu Y, Ding Y, Liu Y, Wu P, He X, Zhang Q. Post-Marketing Safety Concerns With Secukinumab: A Disproportionality Analysis of the FDA Adverse Event Reporting System. *Front Pharmacol*. 2022;13:862508.
123. Erichsen C y, Jensen P, Kofoed K. Biologic therapies targeting the interleukin (IL)-23/IL-17 immune axis for the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis: a systematic review and meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34(1):30-8.
124. Bai F, Li GG, Liu Q, Niu X, Li R, Ma H. Short-Term Efficacy and Safety of IL-17, IL-12/23, and IL-23 Inhibitors Brodalumab, Secukinumab, Ixekizumab, Ustekinumab, Guselkumab, Tildrakizumab, and Risankizumab for the Treatment of Moderate to Severe Plaque Psoriasis: A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Immunol Res*. 2019;2019:2546161.
125. Blauvelt A, Shi N, Burge R, Somani N, Ridenour TL, Zhu B, et al. Comparison of Real-World Treatment Patterns Among Biologic-Experienced Patients with Psoriasis Treated with Ixekizumab or Secukinumab Over 18 Months. *Dermatol Ther*. 2021;11(6):2133-45.
126. Iznardo H, Vilarrasa E, López-Ferrer A, Puig L. Real-world drug survival of guselkumab, ixekizumab and secukinumab for psoriasis. *Br J Dermatol*. 2021;185(3):660-2.
127. Torres T, Puig L, Vender R, Yeung J, Carrascosa JM, Piaserico S, et al. Drug Survival of Interleukin (IL)-17 and IL-23 Inhibitors for the Treatment of Psoriasis: A Retrospective Multi-country, Multicentric Cohort Study. *Am J Clin Dermatol*. 2022;23(6):891-904.
128. Yiu ZZN, Mason KJ, Hampton PJ, Reynolds NJ, Smith CH, Lunt M, et al. Drug survival of adalimumab, ustekinumab and secukinumab in patients with psoriasis: a prospective cohort study from the British Association of Dermatologists Biologics and

Immunomodulators Register (BADBIR). *Br J Dermatol*. 2020;183(2):294-302.

129. Lytvyn Y, Zaaroura H, Mufti A, AlAbdulrazzaq S, Yeung J. Drug survival of guselkumab in patients with plaque psoriasis: A 2 year retrospective, multicenter study. *JAAD Int*. 2021;4:49-51.

130. Van Muijen ME, Thomas SE, Vellinga D, Bouwman S, Van Doorn MBA, Politiek K, et al. Real-world Data Reveal Long Drug Survival for Guselkumab in Patients with Plaque Psoriasis. *Acta Derm Venereol*. 2022;102:adv00755.

131. Whitley SK, Li M, Kashem SW, Hirai T, Igyártó BZ, Knizner K, et al. Local IL-23 is required for proliferation and retention of skin-resident memory TH17 cells. *Sci Immunol*. 2022;7(77):eabq3254.

132. Mourad A, Straube S, Armijo-Olivo S, Gniadecki R. Factors predicting persistence of biologic drugs in psoriasis: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol*. 2019;181(3):450-8.

133. Jung SW, Lim SH, Jeon JJ, Heo YW, Choi MS, Hong SP. Comparison of the Efficacy and Safety of Biologics (Secukinumab, Ustekinumab, and Guselkumab) for the Treatment of Moderate-to-Severe Psoriasis: Real-World Data from a Single Korean Center. *Biomedicines*. 2022;10(5):1058.

134. van den Reek JMPA, van Vugt LJ, van Doorn MBA, van der Kraaij GE, de Kort WJA, Lucker GPH, et al. Initial Results of Secukinumab Drug Survival in Patients with Psoriasis: A Multicentre Daily Practice Cohort Study. *Acta Derm Venereol*. 2018;98(7):648-54.

135. Georgakopoulos JR, Phung M, Ighani A, Yeung J. Efficacy and safety of switching to ixekizumab in secukinumab nonresponders with plaque psoriasis: A multicenter retrospective study of interleukin 17A antagonist therapies. *J Am Acad Dermatol*. 2018;79(1):155-7.

136. Yorulmaz A, Hayran Y, Akpınar U, Yalcin B. Systemic Immune-Inflammation Index (SII) Predicts Increased Severity in Psoriasis and Psoriatic Arthritis. *Curr Health Sci J*. 2020;46(4):352-7.