



Psoriasis nedeniyle infliksimab kullanmakta olan hastada gelişen dissemine tüberküloz ve kalp yetmezliği

Disseminated tuberculosis and heart failure in a patient receiving infliximab for psoriasis

Ercan Çalışkan, Deniz Doğan*, Erol Koç, Gürol Açıkgöz, Yalçın Gökoğlan**, Yavuz Çekli***, Ahmet Akar

Gata Askeri Tıp Akademisi, Deri ve Zührevi Hastalıklar, *Göğüs Hastalıkları, **Kardiyoloji, ***İnfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Özet

Yirmi yaşında erkek hasta kliniğimize püstüler psoriasis tablosu ile müracaat etti. Siklosporin ve metotreksatı içeren başlangıçtaki konvansiyonel tedaviler hipertansiyon ve karaciğer enzimlerinde yükseklik nedeniyle kesildi. Sonrasında, 1 aylık latent tüberküloz enfeksiyonu profilaksisini takiben infliksimab tedavisi başlandı. Burada, infliksimab tedavisi ile ilişkili bir dissemine tüberküloz ve kalp yetmezliği olgusu sunuyoruz. Infliksimab tedavisi kesildikten ve kalp yetmezliği ile tüberküloza yönelik tedaviler başlandıktan sonra hasta belirgin şekilde iyileşti. Tüberküloz reaktivasyonu ve kalp yetmezliği biyolojik ajanlara bağlı, bilinen yan etkileridir, ancak bildiğimiz kadarıyla literatürde her iki tablonun aynı bireyde gelişimi bildirilmemiştir. (Türkderm 2014; 48: Özel Sayı 2: 121-4)

Anahtar Kelimeler: Psoriasis, infliksimab, tüberküloz, kalp yetmezliği, biyolojik ajan, advers etki

Summary

A 20-year-old male was admitted to our department with the complaint of pustular psoriasis. Initial conventional therapies including cyclosporin and methotrexate were discontinued due to the onset of hypertension and elevated liver enzymes. Consequently, infliximab therapy was started after one month of prophylaxis for latent tuberculosis infection. Here, we report a case of disseminated tuberculosis and heart failure associated with infliximab therapy. After the cessation of infliximab and starting therapy for both heart failure and tuberculosis, the patient improved significantly. Tuberculosis reactivation and heart failure are known side effects associated with biologic agents, but, as far as we know, there are no published reports of both condition in the same patient in the literature. (Türkderm 2014; 48: Suppl 2: 121-4)

Key Words: Psoriasis, infliximab, tuberculosis, heart failure, biologic agent, adverse effect

Giriş

Psoriasis toplumda sık görülen, ataklar ve remisyon dönemleri ile kronik seyirli, inflamasyonla karakterize bir hastalıktır. Hastalığın kronik ve alevlenmelerle seyreden doğası nedeniyle mevcut lezyonların tedavisinin ötesinde hastalık aktivitesinin uzun dönem kontrolü gerekmektedir. Orta ve şiddetli psoriasis olgularında bu süreçte bir yandan gelişme potansiyeli yüksek olan artrit ve komorbiditelerin engellenmesi, diğer taraftan psoriasis hastasının taşıdığı ağır psikojenik yükün azaltılması amacıyla sistemik tedavilerin gecikmeden

başlanması önerilmektedir¹. Psoriasisin patogenezinin daha iyi anlaşılmasıyla birlikte sistemik tedavi opsiyonlarına biyolojik tedavi ajanları da eklenmiştir. Bu ajanların yaygın kullanımı neticesinde olası komplikasyonları ile klinik pratikte karşılaşılmakta ve dolayısıyla bu açıdan farkındalığımız artmaktadır. Biyolojik ajan kullanımına bağlı tüberküloz (TB) ve kalp yetmezliği (KY) gelişimi bilinen komplikasyonlardır. Ancak her iki komplikasyonun aynı hastada ortaya çıkması bildiğimiz kadarıyla henüz bildirilmemiştir. Burada infliksimab kullanımı sırasında dissemine TB ve akut kalp yetmezliği gelişen bir psoriasis olgusu sunuyoruz.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Erol Koç, Gata Askeri Tıp Akademisi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
Tel.: +90 312 304 44 68 E-posta: ekoc@gata.edu.tr **Geliş Tarihi/Received:** 04.03.2014 **Kabul Tarihi/Accepted:** 18.06.2014

Olgu Sunumu

On yıldır psoriasis tanısı ile topikal tedavilerin yanı sıra metotreksat, asitretin ve fotokemoterapi tedavileri almış olan 20 yaşında erkek hasta generalize püstüler psoriasis tablosu ile kliniğimize yatırıldı. Dermatolojik muayenesinde tüm vücudunda yaygın eritemin yanı sıra gövde ve ekstremitelerinde daha belirgin olacak şekilde yaygın steril püstüllerin izlendiği hastanın tanısı biyopsi ile püstüler psoriasis yönünde konfirme edildi (Resim 1). Tırnaklarında onikoliz ve yer yer subungal püstüllerin izlendiği hastada artrit bulgusu saptanmadı. Siklosporin tedavisi başlanan hastanın tedavisi, gelişen hipertansiyon nedeniyle kesildi ve sonrasında normale dönen hipertansiyonun değerlendirilmesi için yapılan biyokimyasal tetkiklerin yanı sıra batın ultrasonografisi (USG) ve ekokardiyografi (EKO) ile patoloji saptanmadı. Takiben başlanan metotreksat tedavisi ile karaciğer enzimlerinde yükselme gözlenen hastaya infliksımab tedavisi planlandı. Tedavi öncesi olası latent veya aktif tüberküloz infeksiyonuna yönelik tarama amaçlı tüberkülin deri testi (TCT) yapıldı ve iki yönlü akciğer grafisi çekildi. Göğüs hastalıkları konsültasyonu sonucunda akciğer grafisi ve toraks HRCT normal olarak değerlendirilen hastanın TCT sonucunun 16 mm olması nedeniyle 300mg/gün dozunda isoniazid (INH) profilaksisi başlandı. Dört haftalık INH profilaksisi sonrası herhangi bir komplikasyon izlenmeyen olguya 400 mg dozunda infliksımab uygulaması 0. ve 2. haftalarda yapıldı. İnfliksımab tedavisinden fayda gördüğü izlenen olgu taburcu edilerek ayaktan takibe alındı.

Tedavisinin 3. dozunun planlandığı 6. haftada, giderek artan nefes darlığı, çabuk yorulma ve halsizlik şikayetleri ile başvuran hastanın anamnezinde son bir haftadır iştahsızlık, terleme ve ara ara ateş

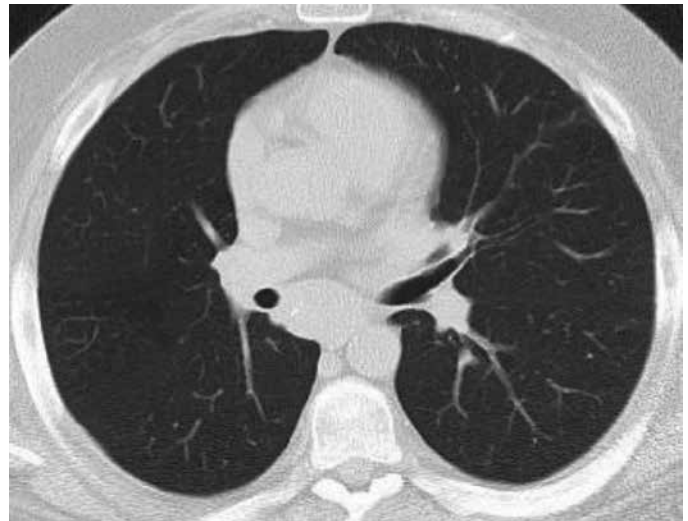
yüksekliğinin olduğu öğrenildi. Dermatolojik muayenesinde eritrodermik zeminde yer yer püstüllerin izlendiği hasta bu bulgularla tekrar kliniğimize yatırıldı. Müracaat anında genel durumu kötü olan hastanın ateşi 37,8 0C, AKB 100/50 mmHg ve Nabızı 110 vuru/dk. idi ve hastanın hemogramında ılımlı seviyede bir anemi, ESR ve CRP yüksekliği saptandı. Bu bulgularla infliksımab tedavisinin 3. dozu ertelenerek semptomatik tedavisi başlandı. Rutin biyokimyasal incelemesinde ALT, AST ve LDH değerlerinin sırası ile 32, 340 ve 698 U/L tespit edilmesi nedeniyle yapılan batın USG'sinde hepatosplenomegali saptandı. Genel durumu kötüleşmeye devam eden hastadan oda havasında alınan arteriyel kan gazı sonucunda SaO₂ %85 (>95), PaO₂ 51mmHg (>80), PCO₂ 33 mmHg (35-45), HCO₃ 22mEq/L (24±2), olarak ölçüldü ve toraks HRCT'sinde her iki akciğerde, yer yer tomurcuklu dal manzarası görünümünün olduğu yaygın mikronodüller ve sağda daha belirgin olmak üzere bilateral plevral effüzyon izlendi (Resim 2). HBV, HCV,



Resim 2. Her iki akciğerde, yer yer tomurcuklu dal manzarası görünümünün olduğu yaygın mikronodüller ve sağda daha belirgin olmak üzere bilateral plevral effüzyon. Subkarinal alanda 3x3,5 cm ebatlarında, içerisinde milimetrik kalsifikasyonlar içeren lenf nodu görünümü



Resim 1. Eritemli zeminde yaygın püstüllerin klinik görünümü



Resim 3. Normal görünümde Toraks HRCT bulguları

CMV, HIV, Pneumocystis jirovecii ve otoantikolar açısından yapılan tetkiklerde pozitif bulgu saptanmadı. Olguya torasentez ve fiberoptik bronkoskopi (FOB) işlemleri yapıldı. Plevra sıvısının sitolojisinde lenfosit hakimiyeti olan olgunun plevral sıvı adenozin deaminaz (ADA) düzeyi 30 mu/l (<45) olarak ölçüldü. FOB işlemi sırasında alınan akciğer parankim biyopsisi normal olarak değerlendirildi. Bronkoalveolar lavaj (BAL) örneklerinde patoloji saptanmadı ve radyolojik bulguları açıklayabilecek herhangi bir fırsatçı patojen izole edilmedi. Ayrıca BAL-ARB yayması negatif olan olgunun 8 hafta sonraki kültüründe üreme olmadı. Bu bulgularla olguya göğüs hastalıkları kliniğince olası dissemine akciğer ve plevra tüberkülozu tanıları ile anti-TB tedavi başlanması planlandı. Olgunun mevcut karaciğer enzim yüksekliği ve hiperbilirübinemisi nedeniyle klasik TB tedavisi yerine, hepatotoksisiteyi derinleştirmemek amacıyla moxifloksasin 400 mg/gün, ethambutol 1500 mg/gün, streptomisin 1000 mg/gün ve sikloserin 750mg/gün tedavisi başlandı. Hem dissemine TB varlığı hem de püstüller psoriasis alevlenmesi nedeniyle tedavisine 60 mg/gün prednisolon eklenmesine karar verildi. Aynı dönemde solunum sıkıntısı şiddetlenen ve ortopne gözlenen olgunun Pro-BNP değerinin 15000 pg/ml'nin üzerinde tespit edilmesi üzerine transtorasik EKO yapıldı. EKO'da global hipokinezi, dilate kardiyomyopati bulguları ve EF değerinin %30 saptanması üzerine, anti-TB ilaç tedavisine, konjestif kalp yetmezliği nedeniyle diüretik ve digital tedavisi eklendi. Bu tedavinin eklenmesi ile takip eden günler içerisinde ortopnesi düzelen olgunun bir ay sonra yapılan EKO ile kardiyak fonksiyonlarının, iki ay sonra yapılan batın USG ile hepatosplenomegalinin normale döndüğü izlendi. Tedavinin birinci ayının sonunda olgunun kardiyolojik ve pulmoner şikayetleri geriledi ve vital bulguları normal sınırlarına geldi. Bu arada non-hepatotoksik olarak planlanan anti-TB ilaç tedavisinin 15. gününde karaciğer enzimlerinin ve diğer tüm biyokimyasal parametrelerinin de normale dönmesi ile birlikte standart dördümlü anti-TB ilaç tedavisine geçildi. Tedavisi 9 aya tamamlanan ve herhangi bir komplikasyon izlenmeyen olgunun kontrol toraks HRCT tetkiki normal olarak değerlendirildi (Resim 3). Bu süre zarfında zaman zaman püstüller alevlenmeler gözlediğimiz hastamızın psoriasis tedavisine yönelik sistemik tedavileri reddetmesi nedeniyle hasta topikal steroidler ile takip edildi.

Tartışma

Biyolojik ajanların gittikçe artan kullanımlarıyla birlikte potansiyel yan etkileri daha çok gözlenmeye başlanmış ve dolayısıyla bu ilaçların pazarlama sonrası verileri ışığında advers etkilerin önlenmesi ve yönetimi konusunda tecrübelerimiz artmaya başlamıştır.

İnfliksımab kullanımı ile bildirilen en önemli fırsatçı enfeksiyon TB'dir ve olguların önemli bir bölümünde ekstrapulmoner semptomlar ve dissemine hastalık tariflenmiştir². Aktif TB gelişimi ile anti-TNF kullanımı arasındaki ilişkiyi ortaya koymayı amaçlayan Fransa'daki bir insidans çalışmasında 3 yıl içerisinde 69 olgu saptanmıştır³. Olguların analizi neticesinde infliksımab ve adalimumab kullanımının, etanersept kullanımına göre daha belirgin bir risk artışı ortaya koyduğu ve tüm olguların İNH'yi yanlış ya da eksik uyguladıkları bildirilmiştir. Buna dayanarak yazarlar İNH kemoprofilaksisinin TB aktivasyonunu önleme açısından yeterli olduğunu belirtmişlerdir.

Ancak kemoprofilaksiyle ilişkili farklı ifadeler de mevcuttur. Uygun İNH kemoprofilaksisine rağmen infliksımab tedavisi ile TB aktivasyonu geliştiğini bildiren yayınlarda, yüksek riskli bireylerde

sadece İNH kullanımının altın standart olamayacağı ve ek önlemlerin alınması gerekliliğini vurgulanmaktadır^{2,4}. Dissemine TB gelişimi sonrasında, vermiş olduğumuz İNH tedavisinin uygulanımıyla ilgili hasta ve yakınlarından tutarlı yanıtlar alamamış olmamız, bu hasta için kemoprofilaksinin etkinliğine dair kesin bir yargıya varmamızı engellemektedir. TB gelişiminin engellenmesinde kemoprofilaksinin çok büyük faydaları ve mutlak gerekliliği aşikardır, ancak anti-TNF tedavisi planlanan hastaların kemoprofilaksiye olası uyumsuzlukları da hekim tarafından dikkate alınarak tedavi rejimine karar verilmelidir.

Kemoprofilaksi verilecek hasta grubunun belirlenmesi için halen uygulanmakta olan TCT ve Quantiferon Gold testlerinin yanlış negatiflik potansiyelleri de akılda bulundurulmalıdır. İnfliksımab tedavisi ile yaygın TB gelişimine bağlı mortalite bildirilen bir olguda, tedavi öncesi ve TB gelişimi sonrasında her iki testin negatif sonuç verdiği, ancak hastanın vefatından iki gün sonra kemik iliği ve endotrekeal doku örneklerinden TB kültürü edildiği vurgulanmıştır⁵. Kemoprofilaksiye rağmen gelişen başka bir dissemine TB olgusunda ise bronkoskopik akciğer biyopsisi, boyama ve kültürün yanı sıra bronkoalveolar lavaj, kan ve balgam kültürleri de TB açısından negatif olarak sonuçlanmış, ancak verilen tedaviye rağmen sonuç alınamaması üzerine torakoskopi eşliğinde alınan biyopsilerle TB konfirme edilmiştir⁶. Olgumuzda ise torakoskopi planlanmış ancak karaciğer yetmezliğine bağlı protrombin zamanında uzama nedeniyle torakoskopi yapılmasından vazgeçilerek doğrudan TB tedavisi başlanmıştır. Ekstrapulmoner lezyonların ve yaygın tutulumun neden olduğu tanısız zorluklardan dolayı olguların %10'unda tanı, klinik şüphe ve verilen tedaviye olumlu yanıtla konulabilmektedir^{6,7}. Dolayısıyla, mikrobiyolojik tetkikler tanıyı destekler kanıt sunmasalar dahi, ülkemiz gibi TB için endemik bölgelerde, klinik tablo ve radyolojik görünüm varlığında anti-TB tedavi kararı geciktirilmemelidir.

Psoriasisin kardiyovasküler hastalıklarla (KVH) ilişkisini destekleyen çalışmaların varlığı psoriasis tedavisindeki modalitelerin bu riske etkisini gündeme getirmiştir⁸⁻¹⁰. TNF'nin KY'nin gelişimindeki rolüne dair öncül veriler, anti-TNF'lerin KY'nde kullanımı ile ilgili umutların doğmasına neden olmuş ve hayvan çalışmaları bu düşünceleri desteklemiştir^{11,12}. Ancak insan çalışmaları, orta ve ileri derecede KY hastalarında (New York Kalp Birliği (NYKB) sınıflamasına göre sınıf 3-4) hem etanersept hem de infliksımabın klinik fayda sağlamadığı, aksine bazı hastalarda KY'nde kötüleşmeye neden olduğu ve bu sonuçların yüksek doz infliksımab uygulanan (10 mg/kg) hasta grubunda belirgin olduğu ortaya koymuştur^{13,14}. Dolayısıyla, anti-TNF ajanlar fonksiyonel kapasitesi NYKB sınıf 3-4 olan KY hastalarında kontrendike kabul edilmektedir¹.

Stabil KY hastalarında klinik tabloyu kötüleştirmesinin ötesinde anti-TNF kullanımı ile yeni başlangıçlı KY'de ortaya çıkabilmektedir. Kwon ve ark. yaklaşık 1 yıllık süre içinde Amerikan Ulusal Gıda ve İlaç Dairesine etanersept veya infliksımab kullanımına bağlı KY bulguları gelişen 47 hasta bildirildiğini rapor etmişlerdir¹⁵. Bu 47 hastanın 38'i yeni başlangıçlı KY iken 8 hastada ise var olan KY kötüleşmiştir. Yeni başlangıçlı KY hastalarının %50'sinde, KY gelişimi açısından herhangi bir risk faktörü saptanmamıştır. Elli yaş altında olan 10 hastada ilaç kesilmesi ve KY tedavisi başlanmasıyla birlikte 3 hasta tamamen iyileşmiş, 6 hastanın klinik bulguları gerilemiş, bir hasta ise ölmüştür.

Olgumuzda infliksımab tedavisi öncesinde siklosporin kullanımına bağlı gelişen arteriyel kan basıncı yüksekliğinin değerlendirilmesi için yapılan transtorasik EKO'nun normal sınırlar içerisinde olduğu saptanmıştır. Ancak, infliksımab tedavisinin yaklaşık 8. haftasında hastada ortaya

çıkın şikayetler klinik ve fizik muayene bulguları ile dekompanze KY ile uyumlu olarak değerlendirilmiş ve yapılan transtorasik EKO'sunda sol ventrikülün dilate olduğu, sistolik fonksiyonlarının baskılanmış olduğunu saptanmıştır. İnfliksımabın kesilmesi ve KY tedavisinin başlanmasından sonra hasta semptomatik olarak rahatlamış ve tedavinin birinci ayının sonunda yapılan transtorasik EKO tetkikinde sol ventrikül çap ve fonksiyonlarının normal sınırlara gerilediği gözlenmiştir. Bu bulgularla hastamızda infliksımab kullanımına bağlı yeni başlangıçlı bir KY tablosu geliştiği kararı verilmiştir.

Konvansiyonel tedavileri kesmek zorunda kaldığımız hastamız için, etkisinin hızlı başlaması ve püstüllerin yaygınlığı nedeniyle infliksımab tedavisi uygun bir yaklaşım olarak değerlendirilmiştir. Ayrıca infliksımabın dozunun hastanın kilosuna göre ayarlanabiliyor olması, vücut kitle indeksi 37,2 olan hastamız için ek bir avantaj olarak kabul edilmiştir. Bilindiği gibi anti-TNF'ler içinde etanersept ve adalimumabın dozu hastanın ağırlığından bağımsız olarak uygulanırken, infliksımab dozu hastanın mevcut ağırlığına göre ayarlanmaktadır. Bu nedenle psoriasis tedavi kılavuzlarında obez hastalarda infliksımabın daha yüksek etkinlikle tercih sebebi olabileceği bildirilmektedir¹. Ayrıca sistemik tedavi verilmesi gereken psoriasis hastalarında kardiyovasküler risk açısından en uygun yaklaşımın metotreksat ve anti-TNF'ler olduğu da belirtilmektedir¹⁶. Dolayısıyla, hastamız için infliksımab tedavisi ideal bir seçenek olarak düşünülebilir. Ancak obezite dışında herhangi bir kardiyak risk faktörü taşımayan olgumuzda ortaya çıkan KY'ne zemin oluşturan faktörleri retrospektif olarak değerlendirdiğimizde, hastamızın aşırı kilosuna bağlı olarak kullanılan ilacın dozunun bu tabloya olası katkılarına dair şüphelerimiz oluşmuştur. Çünkü orta ve ileri KY'sinde kontrendike kabul edilen bir ajanın kardiyovasküler hastalıklar açısından daha yüksek risk taşıyan obez hasta grubuna, KVH riskinin daha düşük olduğu ideal vücut ağırlığındaki bireylerden daha yüksek dozda uygulanması toksisite riskini artırma potansiyeli de taşıyabilir. Hastanın mevcut ağırlığına dayalı doz belirlenmesinin, ancak herhangi bir toksisite riskinin olmadığı bilinen tedavi prosedürleri için güvenli kabul edilebileceğini düşünüyoruz.

Literatürde mevcut yayınları incelediğimizde anti-TNF kullanımına bağlı KY gelişimi ile obezite arasında herhangi bir ilişki ya da şüphe ortaya koyan bir veri saptamadık. Aksine, KY gelişim riski açısından biyolojiklerin kontrol gruplarından istatistiksel farklılık ortaya koymadığını belirten birçok yayın mevcuttur^{17,18}. Dolayısıyla, anti-TNF kullanan obez hastalarda, bugünkü verilerle, KY riskinde artış gözlenebileceği iddia edilemez. Bununla birlikte KY gelişimi bildirilen olguların çoğunun yeni başlangıçlı olması, obezitenin kardiyak risk faktörlerinden biri olması, bu hastalara verilen infliksımab dozunun daha yüksek olması ve "ATTACH" çalışmasında¹³ KY'ye bağlı ölüm ve hospitalizasyonun doz bağımlı olduğunun belirtildiği dikkate alınır, infliksımab tedavisi verilen hastalarda ilaç dozunun başlangıçta ideal vücut ağırlığına göre belirlenmesinin tartışılabilceğini düşünüyoruz.

Sonuç

Hem TB hem de KY anti-TNF ajanların bilinen komplikasyonları ve ilgili kılavuzlarda bu tabloların gelişiminin engellenmesine yönelik öneriler belirtilmektedir. Ancak bu ajanların kullanımlarının artmasıyla birlikte bu komplikasyonlarla daha sık karşılaşmakta ve konuyla ilgili tecrübelerimiz artmaktadır. Bu olgu ile, TB gelişimi açısından riskli bir bölge olan ülkemizde tarama testlerinin ve kemoproflaksinin latent TB gelişim riskini tamamen ortadan kaldırmış olmayacağını ve bu tedaviyi veren hekimlerin, hastaların tedavilere olası uyum eksiklerini de dikkate

almaları gerekliliğini vurgulamayı amaçladık. Öte taraftan anti-TNF'lerin potansiyel yan etkilerinden biri de KY gelişimidir ve kardiyak risk faktörlerini taşıyan obez hastalarda verilecek ajanın dozu belirlenirken, hastanın mevcut kilosundan ziyade ideal kilosunun dikkate alınması, takip eden süreçte tedavinin etkinliği ve olası yan etkiler gözlenerek doz artırımına karar verilmesinin bu hastalar için daha uygun bir yaklaşım olabileceği inancındayız.

Kaynaklar

1. Alper S, Melih Akyol, Nilgün Atakan, ve ark: Türkiye Psoriasis Tedavi Kılavuzu. *Türkderm* 2012;2:1-36.
2. Van der Klooster JM, Bosman RJ, Oudemans-van Straaten HM, ve ark: Disseminated tuberculosis, pulmonary aspergillosis and cutaneous herpes simplex infection in a patient with infliximab and methotrexate. *Intensive Care Med* 2003;29:2327-9.
3. Tubach F, Salmon D, Ravaud P, ve ark. Risk of tuberculosis is higher with anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody therapy than with soluble tumor necrosis factor receptor therapy: The three-year prospective French Research Axed on Tolerance of Biotherapies registry. *Arthritis Rheum* 2009;60:1884-94.
4. Lee SK, Kim SY, Kim EY, et al. Mycobacterial infections in patients treated with tumor necrosis factor antagonists in South Korea. *Lung* 2013;191:565-71.
5. André V, Liddell C, Guimard T, Tanguy G, Cormier G: Macrophage activation syndrome revealing disseminated tuberculosis in a patient on infliximab. *Joint Bone Spine* 2013;80:109-10.
6. Bourikas LA, Kourbeti IS, Koutsopoulos AV, Koutroubakis IE: Disseminated tuberculosis in a Crohn's disease patient on anti-TNF alpha therapy despite chemoprophylaxis. *Gut* 2008;57:425-6.
7. Lioté H, Lioté F: Role for interferon-gamma release assays in latent tuberculosis screening before TNF-alpha antagonist therapy. *Joint Bone Spine* 2011;78:352-7.
8. Gelfand JM, Neimann AL, Shin DB, ve ark: Risk of myocardial infarction in patients with psoriasis. *JAMA* 2006;296:1735-41.
9. Gelfand JM, Troxel AB, Lewis JD, et al: The risk of mortality in patients with psoriasis: results from a population-based study. *Arch Dermatol* 2007;143:1493-9.
10. Gelfand JM, Dommasch ED, Shin DB, ve ark: The risk of stroke in patients with psoriasis. *J Invest Dermatol* 2009;129:2411-8.
11. Bozkurt B, Kribbs SB, Clubb FJ Jr, ve ark: Pathophysiologically relevant concentrations of tumor necrosis factor-alpha promote progressive left ventricular dysfunction and remodeling in rats. *Circulation* 1998;97:1382-91.
12. Pagani FD, Baker LS, Hsi C, et al: Left ventricular systolic and diastolic dysfunction after infusion of tumor necrosis factor-alpha in conscious dogs. *J Clin Invest* 1992;90:389-98.
13. Chung ES, Packer M, Lo KH, et al: Anti-TNF therapy against congestive heart failure investigators. Randomized, double-blind, placebo-controlled, pilot trial of infliximab, a chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor-alpha, in patients with moderate to severe heart failure: results of the anti-TNF therapy against congestive heart failure (ATTACH) trial. *Circulation* 2003;107:3133-40.
14. Anker SD, Coats AJ: How to RECOVER from RENAISSANCE? The significance of the results of RECOVER, RENAISSANCE, RENEWAL and ATTACH. *Int J Cardiol* 2002;86:123-30.
15. Kwon HJ, Cote TR, Cuffe MS, et al: Case reports of heart failure after therapy with a tumor necrosis factor antagonist. *Ann Intern Med* 2003;17:233-9.
16. Hugh J, Van Voorhees AS, Nijhawan RI, et al: From the Medical Board of the National Psoriasis Foundation: The risk of cardiovascular disease in individuals with psoriasis and the potential impact of current therapies. *J Am Acad Dermatol* 2014;70:168-77.
17. Singh JA, Wells GA, Christensen R, et al: Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview. *Cochrane Database Syst Rev* 2011:CD008794.
18. Pariser DM, Leonardi CL, Gordon K, et al: Integrated safety analysis: short- and long-term safety profiles of etanercept in patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2012;67:245-56.