

Non-radyografik aksiyel spondilartrit tedavisinde sertolizumab pegol kullanımı

Certolizumab pegol in the treatment of non radiographic axial spondyloarthritis

Ömer Karadağ

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, Ankara

Özet

İnflamatuvar bel ağrısının erken tanı ve etkin tedavisiyle hastalık progresyonunun durdurulması ve kronik hasarın önlenmesi açısından 'fırsat penceresi' çok önemlidir. Non-radyografik aksiyel spondilartrit (SpA) ve ankilozan spondilit hasta grupları, klinik özellikler ve tedavi açısından benzerlik göstermektedir. Non-radyografik SpA'ların tedavisinde non-steroidal antiinflamatuvar ilaçlar ilk tercih tedavilerdir. Dirençli olgularda anti-TNF ajanlar kullanılabilir. Polietilen glikol ile konjüge, rekombinant insan monoklonal TNF antikoruna olan sertolizumab pegolün non-radyografik SpA hastalarında etkili ve güvenli olduğu faz 3, randomize, plasebo kontrollü çalışma (RAPID-axSpA) ile gösterilmiş olup bu hastaların prospektif takibi devam etmektedir.

Anahtar sözcükler: Non-radyografik SpA, fırsat penceresi, sertolizumab pegol, anti-TNF ilaçlar

Summary

'Window of opportunity' is important for prevention of disease progression and chronic damage in era of inflammatory back pain and axial SpA. Non-radiographic axial SpA and ankylosing spondylitis have similar clinical features and therapeutic strategies. First-line treatment choice in nr-axial SpA is non-steroid anti-inflammatory drugs (NSAID). Anti-TNF agents may be selected for patients resistant to NSAID or sulphasalazine. Certolizumab pegol has been shown to be effective and safe in nr-axial SpA in phase 3, randomized and placebo controlled studies. Prospective follow-up of these patients is still ongoing.

Keywords: Non-radiographic SpA, window of opportunity, certolizumab pegol, anti-TNF agents

Spondilartritler (SpA), aksiyel ve periferik olarak iki gruba ayrılabilir. Aksiyel spondilartritler direkt grafi bulgularına göre, nonradyografik aksiyel spondilartritler (nr-aksiyel SpA) ve radyolojik aksiyel spondilartritler veya ankilozan spondilit şeklinde gruplandırılmaktadır.^[1] Ankilozan spondilitin erken dönemi olarak da adlandırılabilir olan nr-aksiyel SpA konusunda son yıllarda artan sayıda çalışmalar yayınlanmaktadır. Bu çalışmalar ışığında hastalığın klinik spektrumu, yaşam kalitesi ve tedavi yaklaşımı daha iyi anlaşılmasına başlanmıştır. Bu kapsamda kronik bel ağrısı olan ve aksiyel SpA şüphesiyle romatoloğa sevk edilen hastaların aksiyel SpA içindeki oranının %23-80 arasında değiştiği rapor edilmiştir.^[2] Bu geniş oranın, çalışmaların metodolojik farklılıklarından kaynaklandığı düşünülmektedir. Demografik özellikler arası en belirgin fark, kadın cinsiyetin nr-aksi-

ğında hastalığın klinik spektrumu, yaşam kalitesi ve tedavi yaklaşımı daha iyi anlaşılmasına başlanmıştır. Bu kapsamda kronik bel ağrısı olan ve aksiyel SpA şüphesiyle romatoloğa sevk edilen hastaların aksiyel SpA içindeki oranının %23-80 arasında değiştiği rapor edilmiştir.^[2] Bu geniş oranın, çalışmaların metodolojik farklılıklarından kaynaklandığı düşünülmektedir. Demografik özellikler arası en belirgin fark, kadın cinsiyetin nr-aksi-

İletişim / Correspondence:

Doç. Dr. Ömer Karadağ, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı Romatoloji Bilim Dalı, Ankara.

e-posta: omerk@hacettepe.edu.tr

Çıkar çakışması / Conflicts of interest: Çıkar çakışması bulunmadığı belirtilmiştir. / No conflicts declared.

www.raeddergisi.org
doi:10.2399/raed.15.S1S18
Karekod / QR code:



ysel SpA hastalarında AS'ye göre daha fazla olmasıdır. Nr-aksiyel SpA hastalarının yaklaşık %10'unun iki yıl içerisinde AS'ye progrese olabileceği gibi bir kısım hastanın bu evrede sebat edebileceği de bilinmektedir.^[2] Daha kısa hastalık süresi olması ve radyolojik değişiklikler görülmesi de nr-aksiyel SpA hastalarının AS hastaları kadar artmış hastalık yükü, hasta ölçekli anketlere göre hastalık aktivitesi ve fonksiyonel kısıtlılıklara sahip oldukları belirtilmektedir.

Nr-aksiyel SpA tedavisi, AS tedavisiyle belirgin benzerlikler göstermektedir. Bu kapsamda, hasta ve yakınlarının eğitimi, fizik tedavi ve non-steroidal antiinflamatuvar (NSAİ) ilaçlar ilk basamakta akla gelmektedir.^[2] Bir kontrendikasyon yoksa NSAİ ilaçlar tolere edilebilen maksimum dozda kullanılmalıdır. Sulfasalazin gibi hastalık modifiye edici ilaçlar da faydalı olabilir ancak bu konuda çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.^[3]

İnflamatuvar bel ağrısının erken ve etkin tedavisiyle hastalık progresyonunun durdurulması ve kronik hasarın önlenmesi açısından 'fırsat penceresi' çok önemlidir. Bu konuda son yıllarda artan sayıda çalışmalar yayınlanmaktadır.^[4-6] Bugün için, NSAİ ilaç tedavisinin en az 3 ay ve tam dozda kullanımına rağmen yüksek hastalık aktivitesi varlığında biyolojik tedavi için anti-tümör nekrozis faktör alfa (anti-TNF α) ajanlar kullanılmaktadır. Etanersept ve adalimumabın nr-aksiyel SpA hastalarındaki çalışmaları yayınlanmış ve uzun dönem takipleri devam etmektedir.

Sertolizumab pegol (CZP), polietilen glikol ile konjüge, antijen bağlayıcı fragman (Fab⁰) içeren rekombinant insan monoklonal antikor olup hem çözünen hem de membrana bağlı tümör nekrozis faktör alfa (TNF α) selektif olarak nötralize etmektedir.^[7] Fc kısmı olmaması nedeniyle invitro çalışmalarda diğer TNF α antagonistlerinden farklı olarak kompleman bağımlı veya antikor bağımlı hücre aracılı sitotoksitesine neden olmamaktadır.

CTZ romatoid artrit, axSpA ve PsA gibi çeşitli endikasyonlarda kullanım onayı almış bir TNF α antagonistedir. Avrupa Birliği ülkelerinde de subkutan sertolizumab pegol erişkin aksiyel spondilartitte (axSpA) kullanım endikasyonuna sahiptir. Bu derlemede CTZ'nin nr-aksiyel SpA'da etkinlik ve tolerabilitesine değinilecektir.

Etkinlik

Sertolizumab pegolün aksiyel SpA'da etkinlik ve güvenliğinin değerlendirildiği randomize, plasebo kontrol-

lü, faz III çalışması verileri (RAPID-axSpA) ilk kez Eylül 2013'te yayınlanmıştır.^[8] Bu çalışmaya 325 hasta (178 AS hastası ve 147 nr-axSpA hastası) randomize edilmiştir.

Aşağıdaki 3 kriterin olması durumunda hastalar çalışmaya dahil edilmiştir:

- En az 30 gün süreli bir NSAİ ilaç veya iki hafta süreli iki NSAİ ilacın sürekli ve tolere edilen maksimum dozda kullanımına yetersiz yanıt veya entoleransı olması.
- En az 3 aydır aktif hastalığa sahip (BASDAI ve spinal ağrı skoru 4 ve üzeri) olunması.
- C-reaktif protein düzeyi normalden yüksek ve/veya ASAS kriterlerine göre MR'da sakroiliit görülmesi.

Hastaların alt grup analizinde AS hastalarının nr-axSpA grubuna göre daha yaşlı (41.5'e karşı 37.4 yıl), erkek oranı daha yüksek (%72.5'e karşı %48.3), daha yüksek CRP (mediyan 14.3'e karşı 11.9 mg/L) düzeyine sahip olduğu belirlenmiştir.

Çalışmada CZP uygulanan iki kolda 0., 2., ve 4. haftalarda 400 mg subkutan uygulamanın ardından, bir kolda 200 mg iki haftada bir (n=111), diğer kolda 400 mg 4 haftada bir (n=107) tedaviye devam edilmiştir. Primer sonlanım noktası 12. haftada ASAS 20 yanıtıdır. ASAS20 yanıt kriterine, 14. haftada ulaşamayan plasebo grubundaki hastalar kaçış kolundan tekrar CZP 200 mg 2 haftada bir veya 400 mg 4 haftada bir kollarına çift kör olarak randomize edilmiştir.

Hastalar, ASAS20, ASAS40, ASAS5/6, ASDAS, BASDAI, BASFI, BASMI, spinal ağrı gibi çeşitli parametreler belirlenerek takip edilmiştir. On ikinci haftada ASAS20 yanıtı plaseboyla karşılaştırıldığında hem CZP 200 mg hem de 400 mg kolunda anlamlı yanıtlar elde edilmiştir. Plaseboya göre anlamlı fark, tedavinin ilk haftası kadar erken sürede elde edilip 24. haftaya kadar devam etmiştir (p=0.004). Ek olarak ASAS 40 ve ASAS 5/6 yanıtı da plaseboya göre belirgin yüksek saptanmıştır. Genel olarak AS ve nr-axSpA gruplarında benzer skorlar elde edilmiştir. Non-radyografik SpA alt grubunun yanıt oranları **Tablo 1**'de gösterilmektedir.

Gruplar ve subgruplar arasında bazal hastalık aktiviteleri benzer olan bu çalışmanın sonuçlarında aksiyel SpA hastalarında, CZP 200 ve CZP 400 kullananlarda, 12. haftada BASFI, BASDAI ve BASMI skorlarında plaseboya göre istatistiksel anlamlı iyileşmeler sağlanmıştır

Tablo 1. Non-radyografik spondilartirit hastalarının farklı tedavilere yanıt oranları.*

	CZP 200 q2w (%)	CZP 400 q4w (%)	Plasebo (%)
12. hafta			
ASAS 20	58.7	62.7	40.0
ASAS 40	47.8	47.1	16.0
ASAS5/6	41.3	47.1	8.0
ASAS parsiyel remisyon	28.3	29.4	6.0
24. hafta			
ASAS 20	65.2	70.6	24.0
ASAS 40	56.5	45.1	14.0
ASAS5/6	41.3	49.0	4.1
ASAS parsiyel remisyon	30.4	35.3	10.0
48. hafta			
ASAS 20	69.6	68.6	
ASAS 40	54.3	58.8	
ASAS5/6	Rapor edilmemiş	Rapor edilmemiş	
ASAS parsiyel remisyon	34.8	25.5	

*7 numaralı kaynaktan yararlanılarak hazırlanmıştır.

(**Tablo 2**). 24. haftada da CZP kullanan olgularda bazale göre her 3 parametrede de anlamlı iyileşmelerin devam ettiği görülmüştür ($p<0.001$).

Landewe ve ark.'nın yayınladığı, CZP'nin aksiyel SpA'da 24. haftada etkin ve güvenli olduğunu gösteren yukarıdaki çalışmanın uzun dönem, 96. haftaya kadar et-

Tablo 2. Non-radyografik spondilartirit hastalarının farklı tedavilere göre hasta kaynaklı ölçütleri.*

	CZP 200 q2w (%)	CZP 400 q4w (%)	Plasebo (%)
12. hafta			
Bazal skorlara göre değişim			
BASDAI	-3.3	-3.4	-1.5
BASMI lineer	-0.6	-0.5	0.0
BASFI	-2.3	-2.3	-0.4
24. hafta			
Bazal skorlara göre değişim			
BASDAI	-3.3	-3.2	-1.0
BASMI lineer	-0.5	-0.4	+0.1
BASFI	-2.4	-2.1	0.0
48.haftadaki ortalama değerler			
BASDAI	2.9	3.3	
BASMI lineer	2.3	2.7	
BASFI	2.1	2.8	

*7 numaralı kaynaktan yararlanılarak hazırlanmıştır.

kinlik ve güvenlik sonuçlarını veren çalışma, Sieper ve ark. tarafından bu yıl içinde yayınlanmıştır.^[6] Tedavi konundaki hastaların %80'i 96 haftayı tamamlamıştır. Radyografik ve non-radyografik gruplar arasında ilaç bırakılma açısından farklılık saptanmamıştır. Bu çalışmada ek olarak ASDAS skorları da yayınlanmıştır. Buna göre tedavi kollarında AS hastalık aktivite skoru (ASDAS), ASDAS inaktif hastalık ve ASDAS majör iyileşme yanıtları elde edilmiştir.

Nr-aksiyel SpA hastalarının görüntüleme alt grup analizleri de yayınlanmaya devam etmektedir. Bu analizlerde SPARCC SIJ (Spondylitis Research Consortium of Canada-SPARCC sacro-iliac joint) ve ASspiMRI-a (AS omurga MR skoru Berlin modifikasyonu) kullanılmıştır. Buna göre 12. haftada 200 mg ve 400 mg CZP kolunda bazale göre SPARCC SIJ skorunda (sırasıyla -4.9, -6.2, p<0.001) ve ASspiMRI-a skorunda (LS ortalama -3.3 ve -2.8) anlamlı düzelmeler belirlenmiştir.^[9] Yeni yayınlanan 96 haftalık takip sonuçlarına göre görüntüleme skorları ve C-reaktif protein düzeyi CZP'ye potansiyel yanıt prediktörü olarak incelenmiştir. Bu verilere göre daha yüksek CRP veya daha yüksek bazal SPARCC skorunun ASDAS majör yanıt veya ASAS 40 yanıtıyla ilişkili olabileceği belirtilmiştir.^[6]

CZP genel olarak iyi tolere edilmiş ve diğer endikasyonlardaki önceki klinik çalışmalarla benzer güvenlik profiline sahip olduğu görülmüştür. Şiddetli olmayan enfeksiyonlar en sık advers olay olarak bulunmuştur. Ciddi advers olaylar %4.7 sıklığında görülmüştür. En sık görülen enfeksiyonlar nazofarenjit (%8.8 CZP, %6.5 plasebo) ve üst solunum yolu enfeksiyonudur (%4.0 CZP ve %2.8 plasebo). Yapılan faz 3, uzun dönem çalışmalarda herhangi bir maligniteye rastlanmamıştır.

Sonuç olarak aksiyel SpA tedavisindeki 'fırsat penceresi' açısından hastaların erken ve etkin tedavi edilmesi, progresyonun ve ileriki olası fonksiyonel kısıtlılığın önlenmesi açısından önemli olabilir. CZP kullanımının, hem AS hem de nr-aksiyel SpA belirti ve semptomlarını azalttığı/düzeltiltiği gösterilmiştir. CZP tedavisiyle spinal

belirti ve bulgularındaki iyileşme, ilk haftalar gibi çok erken dönemde başlayabilmektedir. Sertolizumab pegolün aksiyel SpA hastalarında, diğer anti-TNF ilaçlara benzer etkinlik ve güvenlik verilerine sahip olduğu söylenebilir.

Kaynaklar

1. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewe R, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis International Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis* 2009;68:777-83.
2. Boonen A, Sieper J, van der Heijde D, et al. The burden of non-radiographic axial spondyloarthritis. *Semin Arthritis Rheum* 2015;44:556-62.
3. van der Horst-Bruinsma IE. Treatment of non-radiographic axial spondyloarthritis: it is only the beginning. *Ann Rheum Dis* 2013;72:789-90.
4. Song IH, Weiß A, Hermann KGA, et al. Similar response rates in patients with ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis after 1 year of treatment with etanercept: results from the ESTHER trial. *Ann Rheum Dis* 2013;72:823-5.
5. Sieper J, van der Heijde D, Dougados M, et al. Efficacy and safety of adalimumab in patients with non-radiographic axial spondyloarthritis: results of a randomised placebo-controlled trial (ABILITY-1). *Ann Rheum Dis* 2013;72:815-22.
6. Sieper J, Landewé R, Rudwaleit M, et al. Effect of certolizumab pegol over ninety-six weeks in patients with axial spondyloarthritis: results from a phase III randomized trial. *Arthritis Rheumatol* 2015;67:668-77.
7. Dhillon S. Certolizumab pegol: a review of its use in patients with axial spondyloarthritis or psoriatic arthritis. *Drugs* 2014;74:999-1016.
8. Landewé R, Braun J, Deodhar A, et al. Efficacy of certolizumab pegol on signs and symptoms of axial spondyloarthritis including ankylosing spondylitis: 24-week results of a double-blind randomised placebo-controlled Phase 3 study. *Ann Rheum Dis* 2014;73:39-47.
9. van Der Heijde D, Maksymowych WP, Landewe RBM, et al. Effect of certolizumab pegol on inflammation of spine and sacroiliac joints in patients with axial spondyloarthritis: 12 week magnetic resonance imaging results of a phase 3 double blind randomized placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 2012;64(Suppl 10):S730.