

Psoriatik artritte sertolizumab pegol kullanımı

Certolizumab pegol use in psoriatic arthritis

Umut Kalyoncu

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

Özet

Sertolizumab pegol anti-TNF grubunda pegile formda olan ilk ilaçtır. Bu ilacın psoriatik artrit hastalarında etkinliği ve güvenilirliği bu derlemede incelenmiştir. RAPID-PsA çalışmasında, 24 haftalık plasebo kontrollü dönemde sertolizumab pegolün 200 mg/hafta ve 400 mg/ay dozları değerlendirilmiştir. Primer sonlanım noktası olan ACR %20 yanıtı 24. haftada sertolizumab 200 mg ve 400 mg dozlarıyla %58.0 ve %51.9 hastada elde edilmiştir. Sertolizumabın etkisi ilk 1-2 hafta içerisinde başlamaktadır. Bu etkinliğin en az 96. haftaya kadar devam edebildiği gösterilmiştir. Ayrıca hastaların fonksiyonlarında, yorgunluk düzeylerinde, yaşam kalitesinde, dermatoloji yaşam kalitesinde ve iş gücü kaybında düzelmeler de saptanmıştır. Sertolizumab pegol ile 24. haftada radyolojik ilerleme plaseboya göre daha azdır. Sertolizumab pegol ile ortaya çıkan yan etkiler diğer grup anti-TNF ilaçlardan farklı bulunmamıştır. Buna göre sertolizumab pegol DMARD'lara dirençli psoriatik artrit hastalarında kullanılabilecek bir tedavi seçeneğidir.

Anahtar sözcükler: Sertolizumab pegol, psoriatik artrit, RAPID-PSA study

Summary

Certolizumab pegol is first pegylated anti-TNF drugs. In this review, safety and efficacy of certolizumab pegol evaluated in patients with psoriatic arthritis. RAPID-PSA is 24 week, double blind, placebo controlled study which assess certolizumab 200 mg/every two weeks and 400 mg/month in patients with psoriatic arthritis. At the end of 24th week, 58.0% and 51.9% of patients achieve ACR 20% response (primary clinical endpoint) for 200 mg/every two weeks and 400 mg/month dosage, respectively. Efficacy of certolizumab start 1 to 2 weeks later. These efficacy continue at least 96 weeks. Additionally, certolizumab pegol improve functional capacity, fatigue, quality of life, dermatology quality of life index and work productivity. Radiological progression is lower with certolizumab pegol than placebo. Advers events are comparable with other anti-TNF drugs. According to this results, certolizumab pegol is a therapeutic option for DMARD resistant psoriatic arthritis patients.

Keywords: Certolizumab pegol, psoriatic arthritis, RAPID-PSA study

Psoriasis, toplumun %1-2'sini etkileyen, sık görülen bir deri hastalığıdır. Uzun yıllardır bilinmektedir ki psoriasis hastalarının %20-30'unda farklı derecelerde eklem ve ilişkili şikâyetler ortaya çıkmaktadır. Bu durum psoriatik artrit (PsA) olarak isimlendirilmektedir. PsA'nın kas-iskelet sistemine etkisi, sıklıkla karşılaştırıldığı romatoid

artrit ve ankilozan spondilitten farklılıklar göstermektedir. Biraz da bu yönüyle Anadolu Apollon'a benzer. Zeus'un oğlu, Artemis'in kız kardeşi Apollon; müziğin, sanatların, güneşin, ateşin, okçuluğun, şiirin ve sağlığın tanrısıdır. İnsanları iyileştirmeyi ilk o öğretmiştir. Böylece Apollon'da birçok özellik bir araya toplanmıştır. PsA

İletişim / Correspondence:

Doç. Dr. Umut Kalyoncu, Hacettepe Üniversitesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, Ankara.

e-posta: umutkalyoncu@yahoo.com.tr

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

www.raeddergisi.org
doi:10.2399/raed.15.S1S29
Karekod / QR code:



da kas-iskelet sistemi açısından birçok özelliği bünyesinde barındırmaktadır. PsA'yı anlayabilmek ve tedavi edebilmek için de hastalığın farklı yüzlerini ve sağlığımız üzerine etkisini bilmemiz gerekmektedir. PsA bir yandan romatoid artritte olduğu gibi el-ayak küçük ve büyük eklemlerinde kalıcı hasara neden olabilirken, aynı zamanda tendonları (entezite), etkilenen parmağın tamamını (daktilit), aksiyel sistemi (tüm spinal) etkileyebilmektedir. Bunun yanında deride de bazen çok yıkıcı olabilen değişiklikler yapabilmektedir. İşte bu nedenle PsA için geliştirilecek tedavi yöntemlerinin, örneğin kişinin sadece eklemine iyi geliyor olması yeterli değildir. Bu bütünsellik içinde tüm etkilenen bölgelerde, bazılarında daha fazla olmak üzere, etkinlik gösterebilmelidir.

Psoriasis ve PsA patogenezinde tümör nekrosis faktör (TNF) alfanın rol oynadığı uzun yıllar önce gösterilmiştir. Nitekim TNF'yi bloke eden ilaçların, PsA'nın bazı önemli etkilerini baskıladığını bilmekteyiz. Ülkemizde 2014 yılından beri ruhsatlanmış olan sertolizumab pegol de anti-TNF alfa grubuna ait ilaçlardan birisidir.

Bu yazıda sertolizumab pegol'ün PsA'da etkili ve güvenilir olduğunu gösteren 24 haftalık, faz 3, çift kör randomize kontrollü çalışmasından bahsedeceğim.^[1] Daha sonra bu çalışmanın uzun dönem sonuçları, radyolojik progresyon ve çalışma hayatı üzerindeki etkilerinden de söz etmeye çalışacağım. En sonunda da eve götürülecek mesajları vereceğim.

Sertolizumab Pegol ve RAPID-PsA Çalışması

Sertolizumab pegolün faz 3 randomize kontrollü çalışmasının kısaltılmış ismi RAPID-PsA'dır.^[1] Bu çalışmanın metodolojisinden kısaca bahsetmek gerekirse şöyledir.

Hasta alım kriterleri

- 18 yaş ve üzerinde olmak
- En az 6 ay süreli PsA hastalığına sahip olmak
- CASPAR kriterlerini dolduruyor olmak
- Aktif eklem hastalığına sahip olmak (≥ 3 hassas eklem ve ≥ 3 şiş eklem)
- Akut faz yüksekliği olması (eritrosit sedimentasyon hızı ≥ 28 mm/saat veya CRP >üst limit)
- Daha önce en az bir DMARD kullanımına karşın etkisizlik olması

- Ya aktif psoriatik lezyon ya da geçmişte belgelenmiş psoriasisle sahip olmak

Hasta dışlama kriterleri

- Aktif tüberküloz
- Kronik veya klinik olarak belirgin infeksiyon
- Maligniteler
- Santral sinir sisteminin demiyelizan hastalıkları
- Daha önce 2'den fazla biyolojik veya birden fazla anti-TNF almış olmak
- Daha önce kullanılan anti-TNF ilaca primer etkisizliğin bulunması
- Bir başka inflamatuvar artritin bulunması

Hastaların bir kısmı önceden anti-TNF ilaç kullanmış olmasından dolayı bu ilaçlar için gerekli yarılama ömrünün geçmiş olması beklenmiştir (etanersept için 28 gün, diğerleri için 3 aydan fazla süre geçmiş olmalıdır). Birlikte kullanılan metotreksat, sulfasalazin ve leflunomid var ise bu tedavinin devam edilmesine izin verilmiştir. Bu DMARD'ların kombine olarak kullanılması yasaklanmıştır. Oral steroidin 10 mg ve altında kullanılmasına da izin verilmiştir ancak steroid enjeksiyonuna izin verilmemiştir. Deri için kullanılacak topikal veya sistemik tedaviler veya fototerapiye de izin verilmemektedir.

Çalışma Dizaynı

Çalışma 3 farklı bölümden oluşmaktadır. *Çift kör-randomize plasebo kontrollü faz, randomize çift kör faz ve açık uçlu faz*. Bunları kısaca anlatmaya çalışayım. Çalışmanın ilk 24 haftası *çift kör plasebo kontrollü* olarak belirlenmiştir. Bu fazda çalışma grubunda sertolizumab pegolün iki farklı dozu ile plasebonun etkisi test edilmiştir. Çalışma grubu sertolizumab pegol 200 mg/2 haftada bir ve sertolizumab pegol 400 mg/ayda bir şeklindedir. Yirmi dördüncü haftadan sonra plasebo kullanan koldaki hastalar sertolizumab kollarından birisine randomize edilmiştir, böylece 24–48. haftalar arası *randomize çift kör* olarak kalmıştır. Ancak plasebo kolundaki hastalarda 14–16. haftalar arasındaki değerlendirilmede şiş ve hassas eklem sayısında en az %10'luk bir azalma olmamış ise bu gruptaki hastalar 16. haftada zorunlu olarak aktif ilaç gruplarından birisine randomize edilmiştir. Kırksekizinci haftadan sonra 216. haftaya kadar her iki farklı dozolojinin uzatma çalışması yürütülmüştür.

Çalışmaya ilk hasta Mart 2010'da alınmış ve son hastanın 24 haftalık periyodu tamamlaması Kasım 2011'de olmuştur. Amerika ve Avrupa'dan 92 merkez çalışmaya hasta vermiştir. Çalışmada gruplar 1:1:1 olacak şekilde paylaştırılmıştır. Sertolizumab pegol için 0, 2 ve 4. haftalarda subkutan yükleme dozu yapılmıştır.

Çalışma Prosedürleri ve Değerlendirmeler

Çalışmanın klinik primer son noktası 12. haftadaki ACR %20 yanıtıdır. Bunun için HAQ-DI ve CRP kullanılmıştır. RAPID-PsA'nın ayrıca radyografik değişikliğe göre belirlenen bir primer son noktası daha bulunmaktadır. Buna göre 24. haftada van der Heijde modifiye total Sharp skorunda (mTSS) olan değişiklik de değerlendirilmiştir.

Sekonder sonlanım noktalarını ele alacak olursak, öncelikle anahtar sekonder sonlanım noktalarına bakalım. Bunlar hastalık aktivitesi, fonksiyon ve deri değişikliğine göre belirlenmiştir ve şunlardır:

- 24. haftada ACR 20 cevabı
- 24. haftada HAQ-DI skorundaki değişim

- 24. haftada PASI75 skorundaki değişim ve vücut yüzey alanında en az %3'lük azalma olması

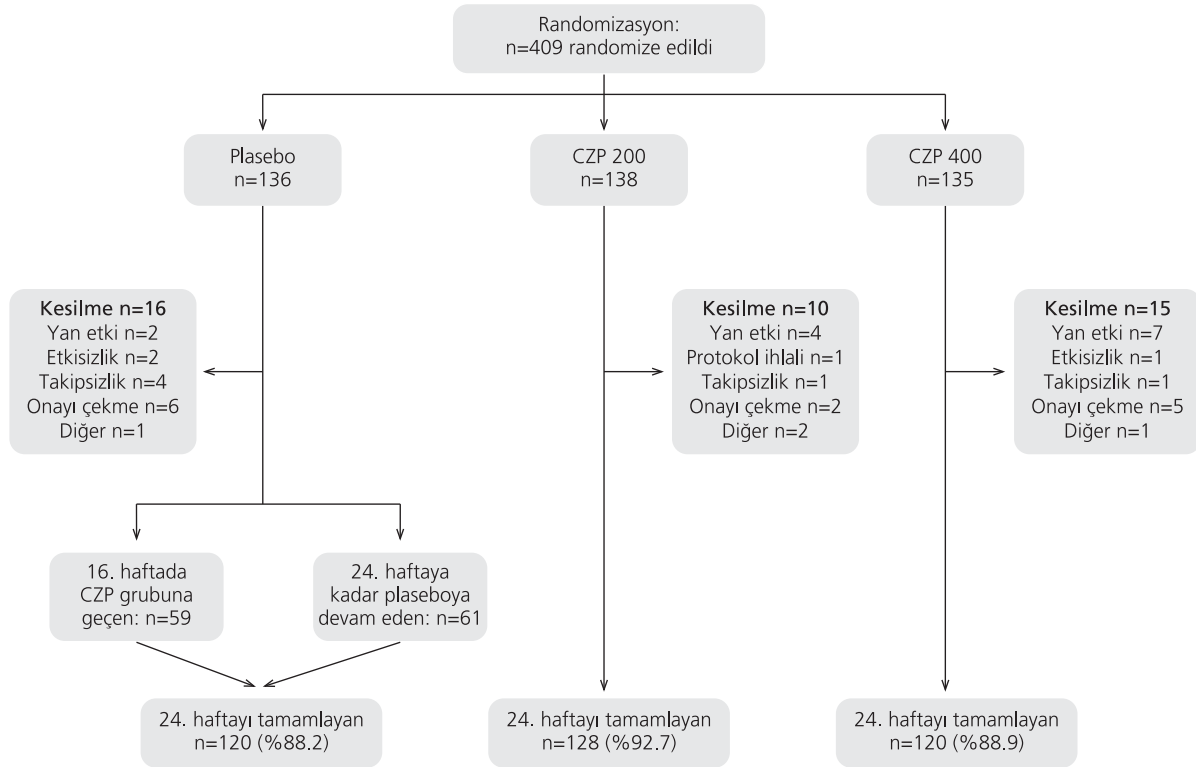
Diğer sekonder sonlanım noktaları şunlardır:

- ACR50 ve ACR 70 cevabı, her vizite ACR 20 cevabı
- 24. haftada PASI 90 cevabı
- Leeds enthesis indeksinde (LEI) başlangıca göre değişim (LEI skoru ≥ 1 olan hastalarda)
- Leeds daktilit indeksinde (LDI) başlangıca göre değişim (LDI skoru ≥ 1 olan hastalarda)
- 24. haftada psoriatik artrit cevap kriterindeki (PsARC) değişim
- 24. haftada PASI 50 cevabı
- Modifiye tırnak psoriasis ciddiyeti indeksindeki (mNAPSI) değişim

Minimal hastalık aktivitesi de 24. haftada posthoc analiz ile değerlendirilmiştir. Ayrıca her vizite güvenlik için bilgiler not edilmiştir.

Sonuçlar

İlk önce plasebo ilaç gruplarının akış şemasını Şekil 1'de göstermek istiyorum. Buna göre hastaların %90'ı 24 hafta-



Şekil 1. RAPID-PsA çalışmasının akış şeması.

Tablo 1. RAPID-PsA hastalarının başlangıç özellikleri.*

	Plasebo (n=136)	CZP 200 mg (n=138)	CZP 400 mg (n=135)
Yaş	47.3±11.1	48.2±12.3	47.1±10.8
Kadın cinsiyet (%)	58.1	53.6	54.1
VKI	29.2±6.7	30.5±6.2	29.6±6.6
PsA süresi (yıl)	7.9±7.7	9.6±8.5	8.1±8.3
CRP ortanca (min-max)	9.0 (0.2–131.0)	7.0 (0.2–238.0)	8.7 (0.1–87.0)
ESH ortanca (min-max)	34.0 (6.0–125.0)	35.0 (5.0–125.0)	33.0 (4.0–120.0)
Hassas eklem sayısı	19.9±14.7	21.5±15.3	19.6±14.8
Şiş eklem sayısı	10.4±7.6	11.0±8.8	10.5±7.5
mTSS	24.4±49.7	18.0±30.6	22.8±46.5
DoktorGD (VAS)	58.7±18.7	56.8±18.2	58.2±18.9
HastaGD (VAS)	57.0±22.4	60.2±21.0	60.2±18.4
Ağrı (VAS)	60.0±22.0	59.7±20.7	61.1±18.5
HAQ-DI	1.3±0.7	1.3±0.7	1.3±0.6
Entesis (%)	66.9	63.8	62.2
LEI	2.9±1.6	3.1±1.7	2.9±1.6
Daktilit (%)	25.7	25.4	28.1
LDI	65.6±90.4	45.3±36.0	56.8±75.9
Psoriasis VYA ≥%3 (%)	63.2	65.2	56.3
PASI ortanca (min-max)	7.1 (0.3–55.2)	7.0 (0.6–72.0)	8.1 (0.6–51.8)
Tırnak tutulumu (%)	75.7	66.7	77.8
mNAPSI	3.4±2.2	3.1±1.8	3.4±2.2
Başlangıçta birlikte Mtx kullanımı (%)	61.8	63.8	65.2
Önceden kullanılan DMARD sayısı (%)			
1	54.4	44.2	53.3
≥2	44.1	52.9	44.5
Önceden NSAİ kullanımı (%)	83.8	81.9	91.1
Önceden TNFi kullanımı (%)	19.1	22.5	17.0

*Veriler aksi vurgulanmadığı sürece ortalama (SD) olarak verilmiştir.

CRP: C-reaktif protein; CZP: Sertolizumab pegol; doktorGD: Doktor global değerlendirme; DMARD: Hastalık modifiye edici ilaç; ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı; HAQ-DI: Sağlık değerlendirme anketi-sakatlık indeksi; hastaGD: Hasta global değerlendirme; LDI: Leeds daktilit indeksi; LEI: Leeds entezit indeksi; mNAPSI: Modifiye tırnak psoriasis ciddiliği indeksi; mTSS: Modifiye total Sharp skoru; Mtx: Metotreksat; NSAİ: Non-steroid anti-inflamatuar; PASI: Psoriasis alanı ve ciddiliği indeksi; PsA: Psoriatik artrit; TNF: Tümör nekrosis faktör; VAS: Vizüel analog skalası; VKI: Vücut kitle indeksi; VYA: Vücut yüzey alanı.

lık ilk dönemi tamamlamışlardır. Bu oran diğer çalışmalarla karşılaştırılabilir ve kabul edilebilir bir kaybın olduğunu göstermektedir. 16. haftada plasebo grubunun %43.4'ü aktif ilaç grubuna randomize edilmişlerdir. RAPID-PsA çalışmasına katılanların demografik özellikleri **Tablo 1**'de gösterilmiştir. Buna göre hastaların özellikleri ağır bir PsA alt grubunu oluşturmaktadır. Ciddi bir eklem şikayeti bulunmaktadır, beraberinde hem deri, hem de diğer tutulumlar açısından (entesis, daktilit ve tırnak) oldukça aktiftir.

RAPID-PsA: Randomize çift-kör dönem sonuçları (ilk 24 hafta)

Çalışmanın primer sonlanım noktası olan 12. haftadaki ACR20 cevabı sertolizumab 200 mg ve 400 mg dozunda %58.0 ve %51.9 olarak saptanmışken, plasebo grubunda ACR20 cevabı %24.3'dür (p<0.001). Buna göre RAPID-PsA çalışması primer sonlanım noktasını karşılamaktadır. Öte yandan PsA ile ilgili hem kompozit indekslerde, hem de eklem, entesis, daktilit, tırnak tutulumu gibi diğer tutu-

Tablo 2. Sertolizumab ve plasebo gruplarında 12 ve 24. haftalardaki kompozit indekslerdeki düzelmeler (CZP 200 mg sonuçları tabloda verilmiştir).

Değerlendirme	İlaçlar	12. hafta	24. hafta	96. hafta
ACR20 (%)	CZP	58.0	63.8	68.8
	Plasebo	24.3	23.5	-
ACR50 (%)	CZP	36.2	44.2	50.7
	Plasebo	11.0	12.5	-
ACR70 (%)	CZP	24.6	28.3	34.1
	Plasebo	2.9	4.4	-
PASI50 (%)	CZP	68.9	74.4	-
	Plasebo	26.7	27.9	-
PASI75(%)	CZP	46.7	62.2	58.9
	Plasebo	14.0	15.1	-
PASI90 (%)	CZP	22.2	46.7	48.9
	Plasebo	4.7	5.8	-
HAQ-DI (değişim)	CZP	-0.45	-0.50	-
	Plasebo	-0.16	-0.19	-
Minimal hastalık aktivitesi (%)	CZP	-	33.3	-
	Plasebo	-	5.9	-
LEI (değişim)	CZP	-	-2.0	-
	Plasebo	-	-1.1	-
LDI (değişim)	CZP	-	-40.7	-
	Plasebo	-	-22.0	-
mNAPSI (değişim)	CZP	-	-1.6	-
	Plasebo	-	-1.1	-

lumlarda plaseboya göre belirgin etkili görülmektedir. Bu etkinliğin özeti **Tablo 2'**de verilmiştir.

Bu tabloda PASI skorlarında görülen anlamlı değişimin hangi hasta grubunda ortaya çıktığına dikkat çekmekte fayda vardı. PASI skorları başlangıçta vücut yüzey alanının en az %3'ü etkilenmiş hastalar üzerinde değerlendirilmiştir.

Bu çalışmada bazı alt grup analizleri yapılmıştır. Örneğin hastaların daha önce anti-TNF kullanıp kullanmadığına göre analizler yapılmıştır. Hastaların yaklaşık %20'si daha önce anti-TNF kullanmışlardır. Hastaların daha önce anti-TNF kullanıp kullanmamasının 24. haftada etkinlik açısından sonuçları değiştirmedeği görülmüştür. Ancak bu sonuçları değerlendirirken çalışmaya alma ve dışlama kriterlerini bir defa daha hatırlatmakta fayda

vardır. Şöyle ki, daha önce anti-TNF kesilmesinin sebebi primer etkisizlik ise bu çalışmaya dahil edilmemiştir. Başka bir deyişle burada daha önce anti-TNF kullanmış olan hastalar bir önceki anti-TNF ilacı ya yan etki nedeniyle ya da etkinlik kaybı nedeniyle kesmiştir.

Bir alt analiz de sertolizumab pegol ile birlikte kullanılan DMARD'lar ile ilgili yapılmıştır. Burada kullanılan asıl DMARD metotreksattır ve sertolizumab ile birlikte DMARD'ların kullanılıp kullanılmamasının etkinlik verileri üzerinde anlamlı bir katkısı olmamıştır. Ancak bu sonucu yorumlarken de şuna dikkat etmek gerekmektedir. Bu hastalar zaten kullanmakta oldukları DMARD'ları çalışma süresince devam ettirmişlerdir. Diğer bir deyişle bu hastalar, zaten önceden kullanmakta oldukları DMARD'lar altında belirgin aktif hastalık aktivitesi göstermektedirler. Bu ne-

denle birlikte kullanılan DMARD'ların etkisinin çıkmaması da çok şaşırtıcı değildir.

Bu çalışmada sertolizumab 200 mg/2 haftada bir ve sertolizumab 400 mg/ayda bir uygulanması arasında anlamlı bir fark görülmemiştir. Birkaç ufak farklılık çıkmakla birlikte genel olarak iki dozaj da kabul edilebilir etkinlikte bulunmuştur.

Bazen doktorların ve hastaların, özellikle bu hasta grubunda olduğu gibi ciddi hastalık aktivitesi var ise, uzun süre sabredecek durumları olmayabilir. Sertolizumab pegolün PsA hastalarındaki çalışması RAPID-PsA olarak kısaltılmıştır. Bunun bazı nedenleri vardır; kısaca vurgulamak gerekirse, tedavi grubu ile plasebo arasında anlamlı farklılıkların ortaya çıkma zamanı, farklı ölçüm parametrelerine göre şu şekildedir:

- ACR20 cevabındaki düzelme 1. haftada,
- HAQ-DI anlamlı düzelme 2. haftada,
- PASI 75 cevabındaki düzelme 2. haftada,
- PsARC cevabındaki düzelme 1. haftada başlamıştır.

Başta da söylediğimiz gibi PsA'nın kas iskelet sistemini ilgilendiren birden fazla parçası bulunmaktadır. Ana etkinlik parametreleri olan eklem, tendon, deri ve tırnak üzerine etkisi yukarıda özetlenmiştir. Ancak bunların yanında hastalığın insan yaşamı üzerine doğrudan ve/veya

dolaylı etkileri de bulunmaktadır. Bunları hasta kökenli ölçeklerle değerlendirmek mümkündür. Öte yandan hemen tüm inflamatuvar artritlerde olduğu gibi PsA da işgücü kaybına neden olan bir hastalıktır. RAPID-PsA çalışmasında sertolizumab pegolün işgücü kaybı üzerine etkileri değerlendirilmiştir. Öncelikle hasta kökenli ölçeklere etkisinden kısaca bahsetmekte fayda vardır.^[2]

Hasta kaynaklı ölçütler şunlardır; ağrı (VAS), sakatlık (HAQ-DI), yaşam kalitesi (SF-36, PsAQOL), yorgunluk (yorgunluk değerlendirme skalası FAS), deri ile ilişkili yaşam kalitesi (DLQI). Sertolizumab pegolün bu hasta kökenli ölçeklere olumlu etkisi ilk 1 ay içerisinde başlamaktadır ve takip süresince de devam etmektedir. Bu konudaki sonuçlar **Tablo 3**'de özetlenmiştir. Ayrıca ağrı, yorgunluk ve yaşam kalitesinde minimum klinik anlamlı farkın oluşması da hastaların yaklaşık %60–70'inde sağlanabilmiştir (**Tablo 3**).

İş gücünü belirlemek amacıyla *Work productivity survey* (WPS) kullanılmıştır.^[3] Bu anket artrit ile ilişkili semptomların kişinin işte ve evdeki çalışabilirliği üzerine etkisini ölçmenin yanı sıra aile ve sosyal hayata katılımı ve boş zaman aktivitelerini belirlemek amacıyla kullanılan geçerli bir ölçektir. Bu çalışma ile 24. hafta sonunda işe gelmemede azalma (ayda 3 gün), evde çalışma süresinde artma (ayda 3 gün) sağlanmıştır. Bu süreler plase-

Tablo 3. Sertolizumab ve plasebo gruplarında 4, 12 ve 24. haftalardaki hasta kökenli sonuçlarda düzelmeler (CZP 200 mg sonuçları tabloda verilmiştir).

Değerlendirme	İlaçlar	4. hafta	12. hafta	24. hafta	24. hafta MKAF (%)
Ağrı (değişim)	CZP	-16.0±24.0	-26.9±28.7	-28.6±28.8	69.6
	Plasebo	-5.4±18.3	-9.9±21.0	-11.2±21.8	29.4
Yorgunluk (değişim)	CZP	-1.2±2.1	-2.1±2.3	-2.2±2.6	65.9
	Plasebo	-0.2±2.1	-0.3±2.2	-0.6±2.3	28.7
SF-36 fiziksel komponent (değişim)	CZP	4.5±7.0	7.5±9.1	8.4±10.1	63.8
	Plasebo	1.5±5.3	1.8±6.1	2.1±7.2	30.1
SF-36 mental komponent (değişim)	CZP	3.1±9.2	4.9±10.0	5.5±10.2	54.3
	Plasebo	0.2±7.1	1.4±8.6	0.7±9.9	22.8
PsAQOL	CZP	-2.4±3.9	-3.6±4.6	-4.4±5.1	-
	Plasebo	-0.8±3.7	-1.0±4.1	-1.3±4.7	-
DLQI	CZP	-3.9±5.7	-5.8±6.9	-6.3±7.5	-
	Plasebo	-1.7±4.3	-1.1±5.4	-1.4±5.2	-

CZP: Sertolizumab pegol; DLQI: Dermatoloji yaşam kalitesi ölçeği; MKAF: Minimum klinik anlamlı fark; PsAQOL: Psoriatik artrit yaşam kalitesi ölçeği; SF-36: Kısa form 36.

boya göre belirgin düzelme olduğunu göstermektedir. İş gücü üzerine olan bu etkinin 96. hafta değerlendirilmesinde de devam ettiği ortaya konmuştur.^[4]

Bir inflamatuvar artrit hastasında, burada PsA hastasında, uzun sürede en fazla engellemeye çalıştığımız durum sakatlık, diğer deyişle fonksiyon kaybıdır. Bir hastada gelecekte fonksiyon kaybı gelişeceğinin en önemli göstergesi de radyolojik hasardır. Bir eklemde ne kadar fazla radyolojik hasar ortaya çıkarsa o eklem fonksiyonları da o kadar azalır. RAPID-PsA çalışmasında radyolojik ilerleme de değerlendirilmiştir.^[5] Bunun için mTSS skoru kullanılmıştır. mTSS skoru, el ve ayak konvansiyonel grafisi ile değerlendirilmektedir. Başlangıçta ve 24. haftadaki değerler üzerinden değerlendirme yapılmıştır. Buna göre sertolizumab pegol ile, plaseboya göre daha az radyolojik progresyon olduğu saptanmıştır. Bu fark özellikle başlangıç CRP değeri yüksek (>15 mg/l) ve başlangıç mTSS değeri >6 olanlarda daha belirgindir.

İlk 24 haftalık dönem: Yan etki

Bu çalışmada ilk 24 haftadaki yan etkiler de not edilmiştir. Buna göre ciddi yan etki sıklığı plasebo grubunda %1.5, tedavi grubunda %5.1'dir. Ciddi infeksiyon sıklığı plasebo grubunda %0.7, tedavi grubunda ise %1.4 olarak saptanmıştır. Tüberküloz veya fırsatçı infeksiyon bildirilmemiştir. Özellikle DMARD'lar ile sertolizumab'ın kombine edilmesi durumunda karaciğer fonksiyon testlerinde biraz daha belirgin bozulma ortaya çıkabileceği vurgulanmaktadır.

96. hafta sonuçları

Kırk sekizinci haftadan sonra hastalar uzun dönemli izleme alınmışlardır. Nitekim sertolizumab pegolün 96. haftalık uzun dönem sonuçları da yayınlanmıştır.^[6] İlk başta randomize edilen sertolizumab pegol 200 mg ve 400 mg hastalarının tamamı 273 PsA hastasıdır. Bu hastaların %91'i 24. hafta, %87'si 48. hafta ve %80'i 96. haftada halen sertolizumab pegol almaya devam etmektedir. Bu oranlar diğer biyolojik ajanlarla karşılaştırılabilir sonuçlardır. Sonuçta 2. senede hastaların beşte dördü halen ilk ilacını devam ettirmektedir. 24. haftada elde edilmiş ACR yanıtlarının ve PASI cevabının 96. haftada da devam ettiği görülmektedir (**Tablo 2**). 96. hafta itibarıyla ciddi yan etki görülme sıklığı %17 olarak bulunmuştur ve yeni gelişen artmış bir yan etki göze çarpmamıştır.

Eve Götürülecek Mesajlar

1. RAPID-PsA çalışmasına göre sertolizumab pegol'ün hem 200 mg/2 haftada bir hem de 400 mg/ayda bir subkutan kullanımları PsA hastalık aktivitesini gösteren kompozit indekslere göre etkilidir. Bu etkinlik eklem seviyesinde olduğu gibi, deri, tendon, daktilit ve tırnaklar üzerinde de ortaya konulmuştur. Bu etkinlik 96. haftaya kadar devam etmektedir.
2. RAPID-PsA çalışmasında 24. haftada ilaçta kalım %91, 96. haftada ise %80 olarak saptanmıştır.
3. RAPID-PsA çalışmasına göre başta fonksiyon olmak üzere birçok hasta kökenli ölçekte sertolizumab pegol, plaseboya göre etkilidir. Bunlar ağrı, yorgunluk, yaşam kalitesi ve dermatoloji ile ilişkili yaşam kalitesidir.
4. Sertolizumab pegol hem iş yeri, hem de ev ile ilişkili iş gücünde düzelmeye neden olmaktadır. Bu düzelenin 96 hafta boyunca devam ettiği görülmüştür.
5. Sertolizumab pegolün radyolojik progresyon üzerinde olumlu etkisi bulunmaktadır.
6. Randomizasyon aşamasında görülen yan etkiler diğer anti-TNF'ler ile karşılaştırılabilir düzeydedir.
7. Sertolizumab pegol ile ortaya çıkan olumlu etkiler ilk 1–2 hafta sonra başlamakta ve devamlılık göstermektedir. Bu hızlı etkinlik, özellikle ciddi hastalığı olup kısa sürede yanıt beklediğimiz hastalarımızda artı bir özellik olarak vurgulanabilir.

Kaynaklar

1. Mease PJ, Fleischmann R, Deodhar AA, et al. Effect of certolizumab pegol on signs and symptoms in patients with psoriatic arthritis: 24-week results of a Phase 3 double-blind randomised placebo-controlled study (RAPID-PsA). *Ann Rheum Dis* 2014; 73:48–55.
2. Kavanaugh A, Gladman D, van der Heijde D, Purcaru O, Mease P. Improvements in productivity at paid work and within the household, and increased participation in daily activities after 24 weeks of certolizumab pegol treatment of patients with psoriatic arthritis: results of a phase 3 double-blind randomised placebo-controlled study. *Ann Rheum Dis* 2015;74:44–51.
3. Gladman D, Fleischmann R, Coteur G, Woltering F, Mease PJ. Effect of certolizumab pegol on multiple facets of psoriatic arthritis as reported by patients: 24-week patient-reported outcome results of a phase III, multicenter study. *Arthritis Care Res* 2014;66:1085–92.

4. Kavanaugh A, Gladman D, van der Heijde D, Purcaru O, Mease PJ. Sustained Improvements in Workplace and Household Productivity and Social Participation with Certolizumab Pegol over 96 Weeks in Patients with Psoriatic Arthritis [abstract no. 1552]. In: Meeting Abstracts of American College of Rheumatology (ACR), 2014 ACR/ARHP Annual Meeting, November 14-19, 2014. Boston, MA: ACR; 2014.
5. van der Heijde D, Fleischmann R, Wollenhaupt J, et al. Effect of different imputation approaches on the evaluation of radiographic progression in patients with psoriatic arthritis: results of the RAPID-PsA 24-week phase III double-blind randomised placebo-controlled study of certolizumab pegol. *Ann Rheum Dis* 2014;73:233-7.
6. Mease PJ, Fleischmann R, Wollenhaupt J, et al. Long-term safety and efficacy of certolizumab pegol in patients with psoriatic arthritis with and without prior anti-tumor necrosis factor exposure: 96-week outcomes of the RAPID-PsA Trial [abstract no. 31]. *Clin Exp Rheum* 2014;32:786.