

# Psöriyatik artritte tedavi seçenekleri

## Treatment modalities in psoriatic arthritis

Emre Bilgin, Umut Kalyoncu

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

### Öz

Psöriyatik artrit (PsA) deri, tırnak, aksiyel-periferik eklem ve entezal bölgeleri tutabilen, heterojen seyirli kronik, enflamatuvar bir artropatidir. Günümüzde PsA ile ilgili artan farkındalık düzeyi, tedavi seçeneklerindeki çeşitlenmeye de yansımıştır. Konvansiyonel sentetik hastalığı modifiye eden antiromatizmal ilaçların (DMARD) yanında bu gruba eklenen yeni sentetik DMARD'ler, anti-tümör nekroz faktörü ajanlar, interlökin-17 blokörleri, IL-12/23 yolak inhibitörleri, T-hücre ko-stimülatör modülatörleri ve janus kinaz inhibitörleri PsA'nın medikal tedavisinde güncel olarak kullanılan ajanlardır. Bu yazıda, bu ajanların kullanım şekilleri, etkinlikleri ve yan etki profilleri üzerinde durulmuştur.

**Anahtar Kelimeler:** Biyolojik, konvansiyonel, küçük moleküller, psöriyatik artrit

### Abstract

Psoriatic arthritis (PsA) is a chronic inflammatory arthropathy that may involve skin, nails, axial-peripheral joints and entesial regions. The course of the disease is diverse. As the knowledge and awareness of PsA are growing day by day, treatment options are also increasing in number. New members of conventional disease-modifying antirheumatic drug family, anti-tumor necrosis factor agents, interleukin-17 blockers, inhibitors of IL-12/23 pathway, T-cell modulators and janus kinase inhibitors are currently available options for the medical treatment of PsA. In this article, we focused on the route and dose of administration, efficacy and safety of these agents.

**Keywords:** Biologic, conventional, small molecules, psoriatic arthritis

### Giriş

Psöriyatik artrit (PsA) tedavisinde ana amaçlar enflamasyonun baskılanması, eklem hasarının önlenmesi ve eşlik eden komorbiditelerin yönetilmesidir. PsA deri, eklem, entezal bölge, daktilit, aksiyel sistem ve tırnak gibi vücudun farklı alanlarında, değişik ağırlıkta etkiler yapabilmektedir. Örneğin bir hastada eklem bulguları baskın iken, diğerinde deri, aksiyel sistem ve tırnak baskın olabilir. PsA tedavi seçenekleri de bu tutulan alanlara göre farklı derecelerde etkinlik gösterebilmektedir. Bu nedenle PsA tedavi seçeneklerinden bahsederken tutulum yerleri ve baskın tutulum bilinmelidir. Metabolik komorbiditelerin PsA'ya sık eşlik ettiği de göz önünde bulundurularak bu hastalıkların en uygun yönetimi de tedavinin önemli bir ayağını oluşturmaktadır. Sonuçta, tedavinin şekillendirilmesinde romatolog, dermatolog ve ilgili diğer bölüm uzmanlarının iş birliği kritik noktalardan bir tanesidir.

Bu yazıda güncel pratikte ve gelecek dönemde kullanıma girmesi beklenen tedavi seçeneklerinin derlenmesi amaçlanmıştır. Tedavi seçenekleri sentetik hastalık modifiye

edici antiromatizmal ilaçlar (DMARD) ve biyolojik DMARD'ler olarak temel olarak iki gruba ayrılmıştır. Biyolojik DMARD'ler olarak tümör nekroz faktör (TNF) alfa bloke edici ilaçların yanı sıra interlökin (IL)-17 blokörü tedaviler ve IL12-23 yolağını bloke eden ilaçlar kullanılabilir. Hedefe yönelik sentetik DMARD'ler olan janus kinaz (JAK) inhibitörleri de PsA tedavisinde kendisine yer bulmuştur.

### A. Sentetik DMARD'ler

#### 1. Metotreksat

PsA tedavisinde ilk basamakta tercih edilen sentetik DMARD metotreksattır. Bir randomize kontrollü çalışmada metotreksat primer son noktayı karşılamamış olmakla birlikte bu çalışmanın kısıtlı yönleri ise oldukça fazladır: Düşük metotreksat dozu, düşük hasta sayısı ve kötü çalışma dizaynı gibi.<sup>[1]</sup> Bu randomize kontrollü çalışma sonucuna rağmen, Avrupa Romatizma Birliği (EULAR) ve Sedef ve Psöriyatik Artrit Araştırma ve Değerlendirme Grubu (GRAPPA) önerilerinde metotreksat ilk kullanılması gereken DMARD olarak önermektedir.<sup>[2,3]</sup> PsA hastalarında

### İletişim / Correspondence:

Emre Bilgin, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye  
ORCID ID: orcid.org/0000-0002-2260-4660

©Telif Hakkı 2020 Türkiye Romatoloji Derneği / Ulusal Romatoloji Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

©Copyright 2020 by the Turkish Society for Rheumatology / Journal of Turkish Society for Rheumatology published by Galenos Publishing House.



son 15 yılda yapılan hemen tüm randomize kontrollü çalışmalarda metotreksat karşılaştırma kolu bulunmaktadır. Bu çalışmalardan da biliyoruz ki metotreksat etkili bir tedavi seçeneğidir. Standart ve intensif tedavi rejimlerinin karşılaştırıldığı “Erken Psöriyatik Artritte Enflamasyonun Sıkı Kontrolü” çalışmasının metotreksat alt analizinde, metotreksat monoterapisinin 12. haftadaki Amerikan Romatoloji Koleji (ACR) 20 yanıtı %40,8, ACR 50 yanıtı %18,8, minimal hastalık aktivitesine (MDA) ulaşılan hasta oranı ise %22,4 olarak rapor edilmiş olup 48 hafta sonunda metotreksat monoterapisine devam edilen hasta oranı %46,8 olarak belirtilmiştir.<sup>[4]</sup>

Maksimum yanıt 3 ay içinde ortaya çıkmaktadır. Genellikle başlangıç dozu 15 mg’dır. Cevap vermeyen hastalarda doz 25 mg/haftaya kadar artırılabilir. Ancak PsA hastalarında metabolik sendrom ve yağlı karaciğer sıklığı diğer enflamatuvar romatizmal hastalıklara göre daha fazladır, bu nedenle yüksek doz metotreksat kullanırken daha dikkatli olunmalıdır. Gastrointestinal tolerans veya etkisizlik durumlarında parenteral yol, özellikle de subkütan yol denenebilir.

Folik asit antagonizması ana etki mekanizması olan metotreksatın en sık görülen yan etkisi mukozit ve gastrointestinal intoleranstır, hafif olgularda antiemetikler ve subkütan uygulamaya geçilerek sorun çözülebilir. Folat antagonizması nedeniyle oluşacak yan etkilere karşı folat replasmanı önerilmektedir. Toksikasyon durumlarında ise lökovorin ile kurtarma yapılabilir. Karaciğer toksisitesi, parankimal akciğer hastalığı ve kemik iliği supresyonu ise en ciddi yan etkileridir. Tedavi öncesi kan sayımı, biyokimya, hepatit serolojisi rutin olarak görülmelidir, tedavi başladıktan sonra da periyodik olarak özellikle kan sayımı ve transaminaz düzeyleri takip edilmelidir. Bilinen kronik karaciğer hastalığı, hepatit B ve C varlığı, kronik alkolizm ve sürekli yüksek transaminaz düzeyi gibi özel durumlar olmadığı sürece rutin karaciğer biyopsisi ve biyopsi takibi önerilmemektedir. Böbrek yetersizliği varlığında metotreksat kullanılmaktan kaçınılmalıdır.

## 2. Leflunomid

Pirimidin sentezi üzerine etki eden leflunomid, genellikle metotreksata yanıt alınamayan veya metotreksatın tolere edilemediği durumlarda tercih edilebilir. Bunun yanında, deri lezyon yükü nispeten az olan hastalarda birinci seçenek olarak da kullanılabilir. Genellikle kullanılan doz oral yolla günlük 20 mg’dır. Leflunomidin PsA hastalarında etkinliğini inceleyen birkaç randomize kontrollü çalışma bulunmaktadır. Yüz doksan hastayı içeren plasebo kontrollü bir çalışmada, ACR 20 cevabı %36,3 olarak bulunmuştur ve bu yanıt plaseboya göre anlamlı olarak daha yüksektir.<sup>[5]</sup>

Yan etki bakımından göz önünde bulundurulması gereken hususlar; hipertansiyon, ishal, bulantı, hepatotoksisite ve fetal toksisite riskidir. Gastrointestinal yan etkiler genelde hafiftir, ilaç kullanımının ilerleyen günlerinde kendiliğinden düzelir, nadiren kronikleşir. Transaminaz yüksekliği hastaların yaklaşık %10’unda görülür, doz azaltımı veya ilaca ara verilmesiyle düzelir. Alta yatan karaciğer hastalığı varlığı veya eşlik eden ilaç kullanımı varlığında risk artar. Leflunomid kullanan romatoid artrit (RA) hastalarının bir bölümünde, özellikle non-steroidal anti-enflamatuvar ilaç (NSAİİ) kullanımı da varsa hipertansiyon görülmüştür. Bunun olası nedeni NSAİİ aktivitesinin artmasıdır. Bu hastalarda düzenli tansiyon takibi önerilmektedir. Periferik nöropati, döküntü ve alopesi de daha az sıklıkla da olsa görülebilmektedir. Lökopeni ve kemik iliği toksisitesi ise metotreksata göre daha nadir görülmektedir. Bilinen fetal toksisite nedeniyle doğurganlık çağındaki kadınlarda dikkatli kullanılmalıdır; maruziyet durumunda kolestramin ile ilaç eliminasyonu hızlandırılabilir (günde 3 kez, 8 mg, 11 gün boyunca).

## 3. Sülfasalazin

Diğer sentetik DMARD’ler ve biyolojik tedavilerden sonra sülfasalazin kullanımı azalmıştır. Randomize çalışmalar dahil eldeki veriler sülfasalazinin etkinliğinin kısıtlı olduğunu ortaya koymakla birlikte periferik artrit ve daktilit varlığında halen tedavi seçeneklerinden biri olarak kabul görmektedir. İki yüz yirmi bir PsA hastanın dahil edildiği sülfasalazin ile plaseboyu karşılaştıran bir çalışmada, sülfasalazin plaseboya göre daha etkin bulunmuştur.<sup>[5]</sup> Önerilen maksimum doz günde 2 kez 1 gram olmakla birlikte yan etkiler kullanımını kısıtlamaktadır. Ateş, gastrointestinal intolerans, ilaç ilişkili lupus, toksik epidermal nekrolizise kadar ilerleyebilen deri döküntüsü ilk akla gelen yan etkileridir.

## 4. Apremilast

Yeni tedavi seçenekleri arasında yer alan bu ilaç oral olarak kullanılan bir fosfodiesteraz-4 inhibitörüdür.<sup>[6]</sup> Halihazırda ülkemizde PsA endikasyonu bulunmamaktadır. Muhtemel etki mekanizması doğal ve edinilmiş bağışıklıkta rol oynayan birçok sitokinin sentezinin inhibisyonudur. Altı gün içinde 10’ar mg’lik doz artımı ile günde 2 kez 30 mg maksimum doza çıkılır. Maksimum etkinlik 2-3 ayda ortaya çıkar. Rutin kan takibi gerekmez, ancak glomerüler filtrasyon hızı 30 mL/dk’nin altında ise günlük 30 mg olacak şekilde doz azaltılmalıdır. Entezit ve daktilit üzerine etkinliği mevcut olup özellikle çoklu komorbiditesi olan hastalarda tercih edilebilecek bir seçenek olarak görülebilir. PsA hastalarındaki etkinliğini gösteren PALACE-1 çalışmasında dahil edilen 504 PsA hastasında, plaseboya

göre anlamlı olarak daha etkin bulunmuştur ve ACR 20 yanıtı %40 civarındadır.<sup>[7]</sup> Bu çalışmada en sık yan etki hafif gastrointestinal sistem intoleransı olmuştur ve bu yan etkiler genelde kendini sınırlamıştır. Küçük bir hasta grubunda da kilo kaybına neden olmuştur. Depresyon sıklığının arttığına yönelik sinyaller olduğu için bu yönden hastalar takip edilmelidir.

## B. Hedefe Yönelik Sentetik DMARD'ler (JAK inhibitörleri)

### 1. Tofasitinib

Tofasitinib oral olarak kullanan JAK 1-3 inhibitörüdür. DMARD veya anti-TNF dirençli PsA hastalarında etkinliğini gösteren çalışmalar mevcuttur. Oral PsA denemesi (OPAL) Broaden çalışmasında 422 aktif en az 1 konvansiyonel DMARD'ye dirençli hasta tofasitinib 2x5 mg veya 2x10 mg veya adalimumab koluna ayrılmıştır. Sırasıyla ACR 20 yanıtları %50, %61, %52 olarak raporlanmış ve bu oranlar anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.<sup>[7]</sup> OPAL Beyond çalışmasında anti-TNF dirençli 395 hasta tofasitinib 2x5 mg veya 2x10 mg veya plasebo koluna ayrılmıştır. ACR 20 yanıtı 3. ay sonunda sırasıyla %50, %47 ve %24 olarak bildirilmiştir.<sup>[8]</sup> Yan etkiler ise RA hastalarındaki profile benzer olarak rapor edilmiştir. Sonuç olarak tofasitinibin randomize kontrollü çalışmaları hem sentetik DMARD sonrasında, hem de anti-TNF'ye dirençli hasta grubunda etkili ve güvenilir olarak kullanılabileceğini göstermektedir. Ülkemizde PsA tedavisinde endikasyonu bulunmaktadır.

Tofasitinib öncesi tüberküloz taraması ve gerekli durumlarda profilaksi önerilmektedir. Tedavi öncesi ve

sonrasında düzenli olarak karaciğer fonksiyon testi, lipid profilleri ve tam kan sayımı takibi de önerilmektedir.

### 2. Filgotinib

Birçok enflamatuvar romatizmal hastalıkta çalışmaları devam eden oral, selektif JAK-1 inhibitörü olan filgotinibin PsA hastalarındaki etkinliğini değerlendiren faz 2 çalışma yayınlanmıştır. En az 1 konvansiyonel DMARD'ye dirençli 131 PsA hastasının tedavisine günlük 200 mg oral filgotinib eklenmesi 16 hafta sonucunda plaseboya göre ACR 20 yanıtını anlamlı olarak artırmıştır (%80'e karşılık %33).<sup>[9]</sup> Deri tutulumu, entezit ve hasta kaynaklı ölçütlerde anlamlı olarak düzelme gözlenmiştir. İki grup arasındaki yan etki dağılımı da benzer gözlenmiştir. Bu ilaç ile ilgili faz 3 çalışma devam etmektedir. Filgotinibin PsA hastalarında ulaştıkları %80 ACR 20 cevabı şu ana kadar elde edilen en yüksek cevaptır. Faz 3 çalışma sonuçları bu nedenle merakla beklenmektedir.

## C. Biyolojik DMARD Tedavileri

PsA tedavisinde kullanılan biyolojik DMARD'lerin ACR cevapları Tablo 1'de gösterilmiştir. Bu ilaçların TNF naif ve TNF dirençli hasta grubunda etkinlikleri farklı olmasından dolayı sonuçlar ayrı ayrı verilmiştir.

### 1. Anti-TNF Ajanlar

Ülkemizde mevcut kullanımda olan 5 anti-TNF ajan (infliksimab, adalimumab, etanersept, sertalizumab pegol ve golimumab) PsA hastalarında uzun süredir etkin olarak kullanılmaktadır. Artrit üzerine bu ajanların etkinlikleri benzerdir, deri üzerine etkinlikleri farklılık

**Tablo 1.** Randomize kontrollü çalışmalarda biyolojik modifiye edici antiromatizmal ilaçların 24. hafta Amerikan Romatoloji Koleji 20-50-70 cevapları

	ACR 20			ACR 50			ACR 70		
	Tüm hastalar	TNF naif	TNF-IR	Tüm hastalar	TNF naif	TNF-IR	Tüm hastalar	TNF naif	TNF-IR
Adalimumab	-	58	-	-	36	-	-	20	-
Etanersept	-	59	-	-	38	-	-	11	-
İnfliksimab	-	58	-	-	36	-	-	15	-
Golimumab	-	52	-	-	32	-	-	18	-
Sertalizumab	-	58	-	-	36	-	-	25	-
Secukinumab	54	58	45	35	39	-	16-22	22	15
İksekizumab	-	58-62	48-53	-	40-46	27	-	23-34	12-22
Brodalumab	51-64	-	-	33	-	33-35	9-14	-	-
Ustekinumab	44-49	49-55	34	23-28	28	-	9-14	14	-
Guselkumab	58	57	67	34	-	-	14	-	-
Tofasitinib	59	59	59	38	38	38	18-21	18	21
Filgotinib	80	81	-	48	55	-	23	-	-
Apremilast	37-41	43	35	15-20	-	-	4-11	-	-
Abatasept	39-48	44-56	31-36	25	-	-	13	-	-

IXE 80 mg/2 ve 4 hafta, BRO 140-280 mg, SEC 300 mg, UST 90 mg, APR 30 mg, TOFA 2x5 mg, \*APR:16. hafta verileri verilmiştir, TNF: Tümör nekroz faktör, ACR: Amerikan romatoloji koleji

gösterebilmektedir. Deri bulguları ve daktilit üzerine etanerseptin etkisi görece olarak daha geç çıkmaktadır.<sup>[2,3]</sup> Entezit ile ilgili yapılan bir meta-analizde infliksimab, golimumab ve sertolizumabın efektif olduğu, adalimumabla ilgili ise elde yeterli çalışma olmadığı belirtilmiştir.<sup>[10]</sup> Bu nedenle hastanın tutulum özellikleri, tercih ettiği tedavi sıklığı, ilaçların uygulama yollarındaki farklılıklar temel olarak ilaç seçimine yön vermektedir.

a. İnfliksimab: 0, 2., 6. haftalarda ve sonrasında 6-8 haftada bir 5 mg/kg dozunda uygulanır. Metotreksat ile birlikte kullanıldığında ilaçta kalım bir miktar artmaktadır.

b. Etanersept: Haftalık 50 mg subkütan enjeksiyonluk formda kullanılır. Ciddi deri hastalığı varlığında haftalık doz ilk üç ay 2 katına çıkarılabilir.

c. Adalimumab: İki haftada bir 40 mg subkütan enjeksiyonluk formda kullanılır. Benzer olarak ciddi deri hastalığı varlığında doz 2 katına çıkarılabilir.

d. Golimumab: Ayda bir 50 mg subkütan enjeksiyonluk formda kullanılır.

e. Sertolizumab pegol: 400 mg'lik yükleme rejimini takiben 2 haftada bir 200 mg subkütan enjeksiyonluk formda kullanılır. Bazı durumlarda aylık 400 mg'lık form da tercih edilebilir.

Tüm bu ajanların etkinlikleri birçok klinik çalışmada gösterilmiş olup ACR 20 yanıtları genellikle %60 civarındadır.<sup>[11-16]</sup> Artrit aktivitesinde azalma, psikososyal durumda düzelme, entezit, daktilit ve deri lezyonlarında belirgin düzelme kanıtlanmış etkileridir.<sup>[17-22]</sup> Klinik çalışmaları destekleyen gerçek yaşam verileri mevcuttur. Yedi yüz altmış dört hastanın takip edildiği DANBİO gerçek yaşam verilerinde, ilk anti-TNF'de ortanca ilaçta kalım yaklaşık 3 yıl olarak bulunmuş, ACR 50 yanıt oranı da %45 olarak saptanmıştır.<sup>[23]</sup> Ayrıca bu ajanların radyografik progresyonu azalttığına işaret eden meta-analizler de mevcuttur.<sup>[24]</sup>

Anti-TNF tedavi öncesinde tüberküloz taraması yapılması, latent enfeksiyonun tedavi edilmesi önerilmektedir. Yine diğer fırsatçı enfeksiyonlar açısından uyanık olunmalı, ciddi organ yetmezlikleri durumlarında bu ilaçlar kullanılmamalıdır. Melanom-dışı deri kanserleri ve hematolojik maligniteler yönünden hastalar takip edilmelidir; demiyelinizan hastalık öyküsü olduğunda bu ilaçların kullanımı sakıncalı olabilir.

## 2. T-hücre Ko-stimülatör İnhibitörleri

### Abatasept

Selektif T-hücre ko-stimülatör modülasyonu yapan abatasept, sitotoksik T lenfosit antijeni-4 molekülünün ekstraselüler kısmı ile insan IgG1 molekülünün Fc kısmının

füzyonu ile oluşturulan bir proteindir. T hücrelerin CD28 molekülü üzerinden aktivasyonu önlenir, enflamatuvar kaskadın gelişimi önlenir. İntravenöz ve subkütan yolla verilebilir. İntravenöz doz 60 kilo altında aylık 500 mg, 60-100 kilo arası aylık 750 mg, 100 kilo üzerinde aylık 1000 mg'dır. Bu dozlar başlangıçta 2 haftada bir 2 kez uygulanır, sonrasında aylık uygulanır. Subkütan kullanım ise haftalık 125 mg'dır. Enfeksiyon riski olmakla birlikte bu risk anti-TNF ajanlara göre bir miktar daha düşüktür.<sup>[25]</sup> Ayrıca multiple skleroz gibi demiyelinizan hastalıklarda progresyona neden olmaması da önemli bir kullanım alanı yaratmaktadır.<sup>[26]</sup> 2017 yılında yayınlanan, 424 hastanın dahil edildiği plasebo kontrollü faz 3 çalışmasında, anti-TNF kullanım öyküsü olan 213 PsA hastasında 24. haftadaki ACR 20 yanıtı plasebo kolunda %22,3 iken abatasept kolunda %39,4 olarak rapor edilmiştir. Benzer şekilde daktilit ve entezit sıklığı abatasept kolunda anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. İlacın etkinliği 1 yıl sonunda da devam etmektedir. Güvenlik verilerinde plasebo ile benzer profil gözlenmiştir.<sup>[27]</sup>

## 3. Anti-IL-17 Tedaviler

### a. Secukinumab

Secukinumab insan anti-IL-17A monoklonal antikorudur. 0., 1., 2., 3. ve 4. haftalarda 150 mg yükleme dozunun ardından 4 haftada bir 150 mg dozunda subkütan olarak uygulanır. Yanıtsız hastalarda 4 haftada bir 300 mg'ye çıkılabilir. Ciddi deri tutulumu olanlarda doz 300 mg olarak tercih edilir. Genelde üçüncü ayda maksimum etkinliğe ulaşılır. FUTURE-1 çalışmasında dahil edilen 606 hastada klinik ve radyografik düzelme, entezit ve daktilit sıklığında belirgin azalma gösterilmiştir.<sup>[28]</sup> Bu çalışmada 150 mg secukinumab kullanılan kolun anti-TNF naif grubunda ACR 20 yanıtı %55,6; anti-TNF dirençli grubunda ise ACR 20 yanıtı %38,3 olarak raporlanmıştır. Çok merkezli plasebo kontrollü faz 3 çalışmasında (FUTURE-2), 397 PsA hastasında deri ve eklem bulgularında anlamlı düzelme sağlandığı, fiziksel fonksiyon ve yaşam kalitesini yükselttiği, ACR 20 yanıtının anti-TNF naif grupta %63 ve %58 (150 mg ve 300 mg, sırasıyla), anti-TNF dirençli grupta %30 ve %45 (150 mg ve 300 mg, sırasıyla) olduğu, etkinliğin ayrıca sürdürülebilir olduğu rapor edilmiştir.<sup>[29]</sup> Secukinumab hem sentetik DMARD'ler, hem de anti-TNF sonrasında etkili ve güvenilir bir tedavi seçeneğidir. Ülkemizde PsA tedavisinde endikasyonu bulunmaktadır, geri ödemesi ise bir anti-TNF ajana etkisizlik durumunda olmaktadır.

Secukinumab alan hastalarda her ne kadar tüberküloz reaktivasyonu ile ilgili yeterli veri olmasa da bu hastalara latent tüberküloz taraması ve tedavisi önerilmektedir.

## b. Ixekizumab

Ixekizumab humanize anti-IL-17A monoklonal antikordur. Ülkemizde henüz kullanıma girmemiştir, esas etkinliği psöriyazis üzerinedir, klinik çalışmalarda ayrıca PsA üzerine etkin olduğu gösterilmiştir. Yüz altmış mg yüklemeyi takiben 2 veya 4 haftada bir 80 mg subkütan yolla uygulanır. SPIRIT-P1 çalışmasında ixekizumab, plasebo kontrollü ve adalimumab ile aktif kontrollü olarak karşılaştırıldığı çalışmada ACR 20 cevabı %60 civarında saptanmıştır ve yanıt oranları adalimumab ile benzer olarak bulunmuştur.<sup>[30]</sup> Yan etki profili de adalimumab ile benzer olarak bulunmuştur. SPIRIT-P2 çalışmasında 363 anti-TNF yanıtız veya tolere edemeyen PsA hastasında ACR 20 yanıtı %50 civarında ve plaseboya göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur.<sup>[31]</sup>

## c. Brodalumab

İnsan monoklonal IgG2 antikordur ve IL-17 reseptör antagonistidir. Asıl olarak psöriyaziste onay alan bu ilacın PsA üzerine etkinliği de gösterilmiştir. 2014 yılında yapılan bir çalışmada 168 aktif PsA hastasında 12. haftada 140 mg kolunda ACR 20 yanıtı %37, 280 mg kolunda %39 olarak rapor edilmiştir. 24. haftada bu oranlar sırasıyla %51 ve %64 olarak bildirilmiş ve plaseboya göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.<sup>[32]</sup> Bu çalışmada yan etki bakımından iki kolda anlamlı fark saptanmamıştır. Ancak, takip sırasında ortaya çıkan intihar girişimlerindeki artış nedeniyle ilaç aktif klinik kullanıma girememiştir. Bu durumu aydınlatacak çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

## 4. Anti IL12/IL-23 Tedaviler

### a. Ustekinumab

Ustekinumab IL-12 ve IL-23 sitokinlerinin ortak alt ünitesi olan p40 proteinine karşı geliştirilen bir insan monoklonal antikordur. Yüz kilo altındaki hastalarda 0-4. ve sonrasında 12 haftada bir 45 mg dozunda, 100 kilo üzerindeki hastalarda ise aynı zaman şeması ile 90 mg dozunda subkütan yolla uygulanır. IL-23 molekülü, immün regülasyon ve eklem hasarında önemli rol oynar. Ayrıca IL-23, IL-22 salgılanmasını uyarır ki bu molekül keratinosit proliferasyonunu ve yeni kemik oluşumunu uyarır.<sup>[33]</sup> PSUMMIT 1 çalışmasında, NSAIİ veya konvansiyonel DMARD alan aktif 615 PsA hastanın plasebo veya ustekinumab verilerek karşılaştırıldığı çalışmada ACR 20 yanıtları ustekinumab kolunda %50 civarında rapor edilmiştir.<sup>[34]</sup> Ayrıca fiziksel fonksiyon, deri tutulumu, daktilit ve entezitte de anlamlı düzelme saptanmıştır. Tüberküloz, malignite veya ölüm bu hastalarda rapor edilmemiştir. PSUMMIT 2 çalışmasında, konvansiyonel DMARD veya anti-

TNF tedavisine dirençli 312 hasta dahil edilmiştir. Plasebo kontrollü bu çalışmada ACR 20 yanıtı %45 civarında rapor edilmiştir.<sup>[35]</sup> Bu çalışmalar kombine olarak değerlendirildiğinde radyografik progresyonu azalttığı gösterilmiştir.<sup>[36]</sup> Sonuçta ustekinumab ülkemizde PsA tanısında endikedir ve bir anti-TNF sonrasında geri ödemesi bulunmaktadır.

### b. Guselkumab

Guselkumab psöriyaziste belirgin olarak fayda sağlayan, IL-23 molekülünün p19 alt ünitesine karşı geliştirilmiş bir monoklonal antikordur. Kullanıldığı doz 0-4. haftalarda sonrasında her 8 haftada bir subkütan 100 mg'dir. Yüz kırk dokuz aktif PsA hastasının dahil edildiği faz 2 randomize kontrollü çalışmada 24. haftada ACR 20 yanıtı plaseboya göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (%58'e karşılık %18).<sup>[37]</sup> Faz 3 çalışmasında (DISCOVER-1) 24. haftadaki ACR20 yanıtları 4 haftada bir uygulanan doz aralığında %59, 8 haftada bir uygulanan doz aralığında %52 (plasebo kolunda %22) olarak ve plaseboya göre anlamlı olarak yüksek raporlanmıştır. En sık yan etki enfeksiyon olmakla birlikte yan etki profili de her iki grupta benzer bulunmuştur. Henüz günümüzde PsA'da onaylanmamıştır ve geri ödemeye girmemiştir.

## Türkiye Romatoloji Derneği Psöriyatik Artrit Tedavisi Önerileri

EULAR, GRAPPA ve ACR tarafından PsA tedavi önerileri yayınlanmış ve farklı zamanlarda güncellenmeleri yapılmıştır. 2018 yılında Türkiye Romatoloji Derneği'nin psöriyatik artrit tedavi önerileri yayınlanmıştır (Tablo 2). Bu tedavi önerileri kas-iskelet hastalıkları ile ilgilenen klinisyenlere yol göstermesi açısından önemlidir.

### Sonuç

PsA tedavisinde kullanılacak 17 farklı tedavi seçeneği bulunmaktadır. Bu tedavileri çoğu ülkemizde kullanılabilir, yeni tedavi seçenekleri de yoldadır. Buna farklı tedavi seçeneklerine rağmen halen PsA hastalarında tam olarak hastalık kontrolünü sağlama mümkün olamamaktadır. PsA'da tutulan alanın baskınlığına göre önce sentetik DMARD'ler gerekirse biyolojik DMARD'ler ve hedefe yönelik tedaviler kullanılabilir. Tedavilerin etkinliği kadar yan etkilerini ve maliyetini de göz önüne alınarak en optimum tedavi seçenekleri hastalarımıza uygulanmalıdır.

**Tablo 2.** Türkiye romatoloji derneği psöriyatik artrit tedavi önerileri

<b>Öneri No: Genel prensipler</b>		<b>Ortalama (SS)</b>	<b>Kabul ≥8 (%)</b>
1. PsA hastalarının yönetimini romatoloji uzmanı yapar. Deri bulguları baskın hastalarda dermatoloji bölümü ile yakın ilişki kurulmalı ve tedavi kararı baskın tutulum dikkate alınarak ortaklaşa verilmelidir.		9,3±1,8	94,5
2. Tedavi kararında hekimler tedavinin etkinliğini, istenmeyen etkilerini hastalara izah etmeli, onların görüşlerini de dikkate alarak yarar-zarar dengesi içerisinde en uygun bakımı sağlamalıdır.		9,7±0,4	100
3. PsA hastalarında temel amaç yaşam kalitesini en üst düzeye çıkartmak için mümkün olan en düşük hastalık aktivitesine ulaşılmasıdır.		9,6±0,5	100
4. PsA hastaları değerlendirilirken eklemler, aksiyal tutulum, entezler, daktilit, deri ve tırnak değişiklikleri hesaba katılmalıdır. Tedavi kararı ağırlıklı tutulumu göre ayarlanmalıdır.		9,7±0,4	100
5. Tedavinin başlangıcında ve takipler sırasında hastalık aktivitesini yansıtan standart ölçüm parametreleri kullanılmaya çalışılmalıdır.		8,7±1,8	94,5
6. Standart ölçüm parametreleri olarak DAPSA, MDA birleşik puanlamaları kullanılabilir.		8,1±1,8	76,9
7. Hastanın değerlendirilmesi aşamasında komorbiditeler, örneğin obezite, metabolik sendrom, gut, Diabetes Mellitus, kardiyovasküler hastalıklar, karaciğer hastalıkları, depresyon ve anksiyete dikkate alınmalıdır.		9,5±0,5	100
<b>Tedavi Önerileri</b>	<b>Kanıt Düzeyi</b>	<b>Ortalama (SS)</b>	<b>Kabul ≥8 (%)</b>
1a. NSAİİ ilaçların artrit, entezit, daktilit ve aksiyal tutulumda semptomatik amaçla kullanımları uygundur.	1b	9,6±0,6	100
1b. NSAİİ ilaçların uzun süreli kullanımında komorbid durumlar eşliğinde yarar-zarar dengesi gözetilmelidir.	4	9,5±0,6	100
2a. Glukokortikoid enjeksiyonları periferik eklemlere (özellikle monoartritte), sakroiliak eklemlere, daktilit ve entezit tedavisine yönelik olarak yapılabilir. Uyarı: Yük taşıyan entez bölgelerine enjeksiyon yapılırken rüptür riskinden dolayı dikkatli olunmalıdır.	3b	9,2±0,9	94,5
2b. Enflamatuvar belirti ve bulguları olan, semptomatik hastalarda glukokortikoidler oral olarak mümkün olan en düşük dozda (<7,5 mg/gün) ve sürede kullanılmalıdır. Uyarı: Oral steroidlerin kesilmesinin psöriyazis lezyonlarında tepkisel artışa neden olabileceği akılda tutulmalıdır.	4	9,0±1,2	92,1
3a. Sentetik DMARD olarak metotreksat <sup>a</sup> , leflunomid <sup>b</sup> ve sulfasalazin <sup>c</sup> kullanılabilir.	a <sup>1</sup> b, b,c 3	9,4±0,8	94,5
3b. Metotreksat ilk tercih edilecek sentetik DMARD'dir (özellikle deri tutulumu belirgin olan hastalarda).	1b	9,7±0,5	100
3c. Sentetik DMARD'ler erken dönemde (ilk 3 ay içerisinde) periferik artrit ve daktilit varlığında başlanmalıdır.	4	9,6±0,5	100
3d. Sentetik DMARD'lere yetersiz yanıt alınan hastalarda bu ilaçlar kombine olarak kullanılabilir. Uyarı: Sentetik DMARD'lerin kombine kullanımında oluşabilecek istenmeyen etkiler gözetilmelidir.	4	8,6±1,7	84,6
4a. Sentetik DMARD tedavisine yetersiz yanıt veren veya intolerans geliştiren hastalarda biyolojik DMARD'ler kullanılabilir	1b	9,3±0,6	100
4b. Biri metotreksat olmak üzere sentetik DMARD tedavilerine yanıt veren veya intoleransı olan hastalarda ilk seçilecek biyolojik DMARD'ler TNF inhibitörleridir. Bu gruptan adalimumab, etanersept, golimumab, infliximab, veya sertolizumab kullanılabilir.	1a	9,3±0,8	94,5
4c. TNF inhibitörlerinin standart tedavilere dirençli periferik artrit, aksiyal tutulum, daktilit (etanersept daha az etkin) ve entezit varlığında kullanılması ön planda önerilmektedir.	1b	9,3±0,6	100
4d. TNF inhibitörleri ile sentetik DMARD'lerin kombine kullanımı daha belirgin etki sağlayabilir ve biyolojik ilaçlara devamlılığı artırabilir.	4	9,3±0,7	97,4
4c. Bir TNF inhibitörüne yanıt vermezlik durumunda diğer bir TNF inhibitörü denenebilir.	1b	9,4±0,6	100
5a. TNF inhibitörlerine yanıt vermezlik durumunda veya kullanılmadığı şartlarda diğer biyolojik DMARD'ler kullanılabilir. • IL12/23 blokajı (ustekinumab) • IL-17A blokajı (secukinumab) • JAK-kinaz inhibitörleri (tofasitinib) etkili tedavi seçenekleridir.	1b	9,4±0,6	97,4
5b. TNF inhibitörlerine yetersiz yanıt veren periferik artrit, daktilit ve entezit varlığında • Secukinumab • Ustekinumab • Tofasitinib kullanılabilir.	1b	8,3±2	92,3
5c. Anti-TNF tedaviye yetersiz cevap veren aksiyal tutulum varlığında secukinumab kullanılabilir.	4	8,6±2,1	94,5

SS: Standart sapma, PsA: Psöriyatik artrit, TNF: Tümör nekroz faktör, IL: İnterlökin, JAK: Janus kinaz, DMARD: Hastalığı modifiye eden antiromatizmal ilaçlar, NSAİİ: Non-steroid anti-enflamatuvar ilaçlar, MDA: Minimal hastalık aktivitesine

## Kaynaklar

1. Kingsley GH, Kowalczyk A, Taylor H, et al. A randomized placebo-controlled trial of methotrexate in psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2012;51:1368-77.
2. Gossec L, Smolen JS, Ramiro S, et al. European league against rheumatism (eular) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update. *Ann Rheum Dis* 2016;75:499-510.
3. Coates LC, Gossec L, Ramiro S, et al. New grappa and eular recommendations for the management of psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2017;56:1251-3.
4. Coates LC, Helliwell PS. Methotrexate efficacy in the tight control in psoriatic arthritis study. *J Rheumatol* 2016;43:356-61.
5. Kaltwasser JP, Nash P, Gladman D, et al. Efficacy and safety of leflunomide in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: A multinational, double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Arthritis Rheum* 2004;50:1939-50.
6. Schett G, Wollenhaupt J, Papp K, et al. Oral apremilast in the treatment of active psoriatic arthritis: Results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 2012;64:3156-67.
7. Kavanaugh A, Mease PJ, Gomez-Reino JJ, et al. Treatment of psoriatic arthritis in a phase 3 randomised, placebo-controlled trial with apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor. *Ann Rheum Dis* 2014;73:1020-6.
8. Gladman D, Rigby W, Azevedo VF, et al. Tofacitinib for psoriatic arthritis in patients with an inadequate response to tnf inhibitors. *N Engl J Med* 2017;377:1525-36.
9. Mease P, Coates LC, Helliwell PS, et al. Efficacy and safety of filgotinib, a selective janus kinase 1 inhibitor, in patients with active psoriatic arthritis (equator): Results from a randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet* 2018;392:2367-77.
10. Orbai AM, Weitz J, Siegel EL, et al. Systematic review of treatment effectiveness and outcome measures for enthesitis in psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 2014;41:2290-4.
11. Saad AA, Symmons DP, Noyce PR, Ashcroft DM. Risks and benefits of tumor necrosis factor-alpha inhibitors in the management of psoriatic arthritis: Systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials. *J Rheumatol* 2008;35:883-90.
12. Mease PJ, Goffe BS, Metz J, VanderStoep A, Finck B, Burge DJ. Etanercept in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: A randomised trial. *Lancet* 2000;356:385-90.
13. Van Den Bosch F, Kruithof E, Baeten D, et al. Randomized double-blind comparison of chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor alpha (infliximab) versus placebo in active spondylarthropathy. *Arthritis Rheum* 2002;46:755-65.
14. Mease PJ, Gladman DD, Ritchlin CT, et al. Adalimumab for the treatment of patients with moderately to severely active psoriatic arthritis: Results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2005;52:3279-89.
15. Kavanaugh A, McInnes I, Mease P, et al. Golimumab, a new human tumor necrosis factor alpha antibody, administered every four weeks as a subcutaneous injection in psoriatic arthritis: Twenty-four-week efficacy and safety results of a randomized, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 2009;60:976-86.
16. 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.
17. Mease PJ, Kivitz AJ, Burch FX, et al. Etanercept treatment of psoriatic arthritis: Safety, efficacy, and effect on disease progression. *Arthritis Rheum* 2004;50:2264-72.
18. Mease PJ, Kivitz AJ, Burch FX, et al. Continued inhibition of radiographic progression in patients with psoriatic arthritis following 2 years of treatment with etanercept. *J Rheumatol* 2006;33:712-21.
19. Antoni CE, Kavanaugh A, Kirkham B, et al. Sustained benefits of infliximab therapy for dermatologic and articular manifestations of psoriatic arthritis: Results from the infliximab multinational psoriatic arthritis controlled trial (impact). *Arthritis Rheum* 2005;52:1227-36.
20. Gladman DD, Mease PJ, Choy EH, Ritchlin CT, Perdok RJ, Sasso EH. Risk factors for radiographic progression in psoriatic arthritis: Subanalysis of the randomized controlled trial adept. *Arthritis Res Ther* 2010;12:R113.
21. Kavanaugh A, van der Heijde D, McInnes IB, et al. Golimumab in psoriatic arthritis: One-year clinical efficacy, radiographic, and safety results from a phase iii, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2012;64:2504-17.
22. 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;73:233-9.
23. Glinborg B, Ostergaard M, Dreyer L, et al. Treatment response, drug survival, and predictors thereof in 764 patients with psoriatic arthritis treated with anti-tumor necrosis factor alpha therapy: Results from the nationwide danish danbio registry. *Arthritis Rheum* 2011;63:382-90.
24. Goulabchand R, Mouterde G, Barnetche T, Lukas C, Morel J, Combe B. Effect of tumour necrosis factor blockers on radiographic progression of psoriatic arthritis: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Ann Rheum Dis* 2014;73:414-9.
25. Yun H, Xie F, Delzell E, et al. Comparative risk of hospitalized infection associated with biologic agents in rheumatoid arthritis patients enrolled in medicare. *Arthritis Rheumatol* 2016;68:56-66.
26. Khoury SJ, Rochon J, Ding L, et al. Acclaim: A randomized trial of abatacept (ctla4-ig) for relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler* 2017;23:686-95.
27. Mease PJ, Gottlieb AB, van der Heijde D, et al. Efficacy and safety of abatacept, a t-cell modulator, in a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase iii study in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2017;76:1550-8.
28. Mease PJ, McInnes IB, Kirkham B, et al. Secukinumab inhibition of interleukin-17a in patients with psoriatic arthritis. *N Engl J Med* 2015;373:1329-39.
29. McInnes IB, Mease PJ, Kirkham B, et al. Secukinumab, a human anti-interleukin-17a monoclonal antibody, in patients with psoriatic arthritis (future 2): A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2015;386:1137-46.
30. Mease PJ, van der Heijde D, Ritchlin CT, et al. Ixekizumab, an interleukin-17a specific monoclonal antibody, for the treatment of biologic-naive patients with active psoriatic arthritis: Results from the 24-week randomised, double-blind, placebo-controlled and active (adalimumab)-controlled period of the phase iii trial spirit-p1. *Ann Rheum Dis* 2017;76:79-87.
31. Nash P, Kirkham B, Okada M, et al. Ixekizumab for the treatment of patients with active psoriatic arthritis and an inadequate

- response to tumour necrosis factor inhibitors: Results from the 24-week randomised, double-blind, placebo-controlled period of the spirit-p2 phase 3 trial. *Lancet* 2017;389:2317-27.
32. Mease PJ, Genovese MC, Greenwald MW, et al. Brodalumab, an anti-il17ra monoclonal antibody, in psoriatic arthritis. *N Engl J Med* 2014;370:2295-306.
33. Sherlock JP, Joyce-Shaikh B, Turner SP, et al. Il-23 induces spondyloarthropathy by acting on ror-gammat+ cd3+cd4-cd8-entheseal resident t cells. *Nat Med* 2012;18:1069-76.
34. McInnes IB, Kavanaugh A, Gottlieb AB, et al. Efficacy and safety of ustekinumab in patients with active psoriatic arthritis: 1 year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled psummit 1 trial. *Lancet* 2013;382:780-9.
35. Ritchlin C, Rahman P, Kavanaugh A, et al. Efficacy and safety of the anti-il-12/23 p40 monoclonal antibody, ustekinumab, in patients with active psoriatic arthritis despite conventional non-biological and biological anti-tumour necrosis factor therapy: 6-month and 1-year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised psummit 2 trial. *Ann Rheum Dis* 2014;73:990-9.
36. Spadaro A, Montepaone M, Lubrano E. A novel biological target for the treatment of psoriatic arthritis. *Immunotherapy* 2014;6:515-8.
37. Deodhar A, Gottlieb AB, Boehncke WH, et al. Efficacy and safety of guselkumab in patients with active psoriatic arthritis: A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 study. *Lancet* 2018;391:2213-24.