

Psöriatik Artrit Tedavisi: 2015 Güncelleme Psoriatic Arthritis Treatment: 2015 Update

¹Döndü Üsküdar Cansu, ¹Cengiz Korkmaz

¹Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Romatoloji Bilim Dalı, Eskişehir
*email: dcansu@ogu.edu.tr

ÖZET: Psöriatik artrit (PsA), romatoloji pratiğinde görülebilecek hemen hemen tüm eklem tutulum tipleriyle gidebilen heterojen kronik, destrüktif bir artropatidir. Yaklaşık her 5 psöriazisli hastanın birinde PsA gelişmektedir. PsA'nın tedavisi eklem tutulum tiplerine göre değişmektedir. Tedavide non-steroid antiinflamatuar ilaçlar (NSAİİ) ve hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçlar (DMARD) kullanılmaktadır. Romatoloji pratiğinde PsA için tedavi önerisi sunan 2 kuruluş vardır. Biri Avrupa Romatizma ile Savaş Derneği (European League Against Rheumatism=EULAR) diğeri Psöriazis ve PsA Araştırma ve Değerlendirme Grubudur (Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis= GRAPPA). Bu yazıda PsA'nın eklem tutulum tiplerine göre belirlenmiş olan, özellikle yeni dönemdeki biyolojik tedaviler (tümör nekrozis faktör alfa inhibitörleri, ustekinumab, sekukinumab, apremilast) başta olmak üzere güncel tedaviler EULAR ve GRAPPA'nın son önerileri doğrultusunda tartışılacaktır.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: Psöriatik artrit, tedavi, EULAR, GRAPPA, öneriler

ABSTRACT: Psoriatic arthritis (PsA) is a chronic, heterogeneous and destructive arthropathy which all types of joint involvement in rheumatology practice can be seen. PsA develops approximately in 1/5 of patients with psoriasis. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID) and disease modifying anti-rheumatic drugs (DMARD) are the choice of medicine used for treatment of PsA. There are two organizations that recommends treatment modalities for PsA in rheumatology practice; European League Against Rheumatism: EULAR and Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis: GRAPPA. New treatment modalities that are determined by the type of joint involvement, especially biological therapies (tumor necrosis factor alpha inhibitors, ustekinumab, secukinumab, apremilast), will be discussed according to the latest recommendations of EULAR and GRAPPA.

KEYWORDS: Psoriatic arthritis, treatment, EULAR, GRAPPA, recommendations

1. Giriş

Psöriatik artrit (PsA), romatoloji pratiğinde görülebilecek hemen hemen tüm eklem tutulum tipleriyle gidebilen heterojen, kronik, destrüktif bir artropatidir. Hastalığın tutulum tipleri çeşitli olduğundan tedavisi de tutulum tiplerine ve ekstraartiküler tutulumuna göre değişmektedir. Özellikle poliartiküler formun tedavisi romatoid artrit tedavisinden, aksiyel tutulum ise ankilozan spondilit tedavisinden faydalanılarak şekillendirilmiştir. Burada, PsA'nın klinik tutulum tiplerine göre belirlenmiş olan, özellikle yeni dönemdeki

biyolojik tedaviler başta olmak üzere kılavuzlar eşliğinde güncel tedaviler tartışılacaktır.

Psöriazis toplumda %2 sıklıkta görülen, sistemik immun aracılı, inflamatuvar bir hastalıktır. Keratinositlerin hiperproliferasyonu ile seyredir. Plak tip psöriazis, inverse psöriazis, eritrodermik, püstüler, guttat ve tırnak tutulumu olarak görülebilir. Psöriazisli hastalarda kardiovasküler hastalıklar, metabolik sendrom, lenfoma gibi hastalıkların görülme sıklığı artmıştır (1). Hastaların %6-42'sinde PsA gelişmektedir.

Hastalık en sık 30-50 yaş arası, kadın ve erkeklerde eşit oranda görülmektedir. Hastaların %40'ında ailede psöriazisli veya PsA'lı birey öyküsü vardır (2).

PsA, periferik eklem, omurga ve entezis bölgesini tutan psöriazisle ilişkili kronik inflamatuvar bir artrit olarak tanımlanır. Yaklaşık %70 civarında psöriazisin cilt lezyonlarından sonra artrit gelişirken, %15 oranında eş zamanlı ve %15 oranında artritten sonra gelişebilir. PsA için tipik klinik bulgular; DIF tutulumu, asimetrik sakroiliit/spondilit, daktilit ve entezittir. Moll ve Wright psöriatik artritini klinik olarak 5 gruba ayırmışlardır. Günümüzde hala bu sınıflama kullanılmaktadır (3).

1. Romatoid artrit benzeri, poliartiküler simetrik artrit (%5-20)
2. Oligo-monoartrit, asimetrik artrit (%70-80)
3. DIF tutulumu baskın artrit (%10)
4. Spondilit (%5-20)
5. Artritis mutilans (Nadir)

PsA'da el eklemleri ayak eklemlerinden daha fazla tutulur. Daktilit olan hastalarda eklem hasarı daha fazladır. Tırnak tutulumu PsA'lı hastaların çoğunda, özellikle DIF tutulumlu hastalarda görülür. Eklem tutulumunun, hafif monoartrit formundan eroziv deformatif poliartiküler forma değişen bir spektrumu vardır. PsA'lı hastalarda konvansiyonel hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçlar (DMARD) tedavisine rağmen %20 hastada destrüktif-deformatif artrit gelişir (3). Yapısal hasarı azaltmak, yaşam kalitesini arttırmak ve semptom ve bulguları azaltmak için psöriatik artrit patogenezi daha iyi anlaşıldıkça konvansiyonel DMARD yanında yeni biyolojik ajanlar geliştirilmeye ve kullanılmaya başlanmıştır.

2. PsA Tedavisi

PsA tedavisinde temel amaçlar, semptom ve bulguları azaltmak, yaşam kalitesini arttırmak, fonksiyonları korumak ve iyileştirmektir. Heterojen bir hastalık olduğundan tedavisi de eklem tutulum tipi (periferik artrit, entezit, daktilit, aksiyal) ve cilt-tırnak tutulumu başta olmak üzere eklem dışı bulgular göz önüne alınarak yapılmalıdır. Tedavi farmakolojik ve non-farmakolojik yaklaşımları içerir. Bu yazıda farmakolojik tedavi yaklaşımları anlatılmıştır.

PsA tedavisinde kullanılan ajanları 2 ana grup altında incelemek mümkün.

- I- Non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ)
- II- DMARD

Günümüzde yeni geliştirilen biyolojik ajanların da katılmasıyla DMARD terminolojisi ve sınıflaması değişmiştir (4). Buna göre DMARD'lar 3 ana grup altında toplanmaktadır (Tablo 1).

1. Konvansiyonel sentetik DMARD (csDMARD)
2. Biyolojik DMARD (bDMARD)
3. Hedefe yönelik sentetik DMARD (tsDMARD).

Romatoloji pratiğinde PsA için tedavi önerisi sunan 2 kuruluş vardır. Biri Avrupa Romatizma ile Savaş Derneği (European League Against Rheumatism=EULAR) diğeri Psöriazis ve PsA Araştırma ve Değerlendirme Grubudur (Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis=GRAPPA). EULAR, sadece kas iskelet bulgularına dayanan, romatologlara hitap eden bir kuruluş iken GRAPPA hem dermatologlara hem de romatologlara öneri sunan psöriazis ve PsA ile ilgilenen bir kuruluştur. GRAPPA ilk önerilerini 2009'da yayınlayıp 2013 yılında tekrar gözden geçirerek 2014 yılında yayınlamışken, EULAR ilk önerilerini 2012'de yayınlamış ve 2015'de güncellemiştir (5,6).

GRAPPA grubu, periferik artrit, sinovit, spondilit, entezopati, tırnak değişiklikleri ve daktilite göre sistematik derleme ve uzman görüşlerine dayandığı kanıta dayalı tedavi önerilerini oluşturmuştur. EULAR ise romatolog dışında dermatolog, sağlık çalışanları ve hastaları da içeren uzman komitesi ile sistematik literatür taraması yaparak bir algoritim eşliğinde 5 ana amaçta 10 öneri sunmuştur. Her iki öneri setinde de ilk tercih olarak NSAİİ'ler önerilirken yanıt yoksa ilk tercih metotreksat (MTX) olmak üzere bir csDMARD ve inflamasyon devam ediyorsa son olarak tümör nekrozis faktör (TNF) inhibitörü önerilmiştir (5,6).

Bundan sonra her iki kılavuzun sunduğu öneriler aşağıda ayrı ayrı sunulacaktır.

Tablo 1*PsA tedavisinde kullanılan/kullanılabilecek DMARD'ların Sınıflaması (5)*

csDMARD	bDMARD	tsDMARD
MTX	Anti-TNF	Fosfodiesteraz inhibitörleri
SSZ	Etanersept	PDE-4 inh
LEF	Adalimumab	JAK inhibitörleri
CyA	İnfliksımab	Tofasitinib
	Golimumab	
	Certolizumab pegol	
	IL12/23 yolağını kullanan	
	Ustekinumab	
	IL-17 yolağını kullanan	
	Sekukinumab	
	Brodalumab	
	T hücre kostimülasyon blokajı	
	Abatasept	

cs; konvansiyonel sentetik, DMARD; hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçlar, b; biyolojik, ts; hedefe yönelik sentetik, MTX; metotreksat, SSZ; sülfasalazin, LEF; leflunomid, CyA; siklosporin A, IL; interlökin, PDE; fosfodiesteraz inhibitörü

GRAPPA 2014 PsA Tedavi Önerileri

GRAPPA grubunun 2014'de güncelleyerek yayınladığı önerilere göre yine eklem tutulum tipleri baz alınarak öneri sunulduğu görülmektedir. Buna göre:

Periferik artrit

Periferik artrit NSAİİ'lerin çok sık yazıldığı görülmekle beraber etkinliğini gösteren çok az yeni yayın vardır. csDMARD'larla ilgili yeni kanıtlar sunan, özellikle MTX'in etkili olduğunu gösteren 2 randomize kontrollü çalışma (RKÇ) vardır. Açık-etiketli ve gözlemsel çalışmalardan elde edilen sınırlı veriler MTX, leflunomid (LEF) ve siklosporin A (CyA)'nın düşük düzeyde etkinliğini göstermiştir.

PsA'da anti-TNF ajanların kullanımı ile ilgili güçlü kanıtlar vardır. 5 anti-TNF (etanersept: ETN, adalimumab: ADA, infliksımab: INF, golimumab: GO, certolizumab pegol: CZP) ajanın etki büyüklükleri farklı olmakla birlikte eklem hastalığında plaseboya göre daha etkili oldukları gösterilmiştir. Ustekinumab, abatasept, brodalumab ve sekukinumab gibi diğer bDMARD'ların da plaseboya göre istatistiksel olarak daha iyi sonuçları olduğu gösterilmiştir.

Aksiyal hastalık

PsA'nın aksiyal hastalığı ile ilgili yeni ajanları da içeren yeterli yeni veri yoktur. RKÇ'lerde anti-TNF'lerin aksiyal hastalık üzerindeki etkileri yeterince araştırılmamıştır. Ustekinumab, brodalumab gibi diğer bDMARD'larla ilgili küçük açık-etiketli bazı çalışmalar vardır.

Entezit

12 klinik çalışma değerlendirilmiştir. Anti-TNF ajanların RKÇ'lerinin yüksek kaliteli verilerine dayanarak entezitte infliksımab, certolizumab ve golimumabın kanıt düzeyi 1b olarak bulunmuştur. Ayrıca ustekinumab ve apremilast için de kanıt düzeyi 1b'dir. (kanıt düzeyi 1b; 1 veya daha fazla randomize kontrollü çalışma)

Daktilit

Geleneksel olarak NSAİİ, lokal kortikosteroid enjeksiyonları ve DMARD'lar kullanılmıştır. Çalışmaların çoğunda farklı çalışma dizaynları bulunduğu belirtilmiştir. Bununla birlikte daktilitte ustekinumab, certolizumab ve infliksımab kullanımının anlamlı düzelme yarattığı saptanmıştır. ETN'in de daktilit skorunda düzelme yaptığı ile ilgili bir çalışma vardır.

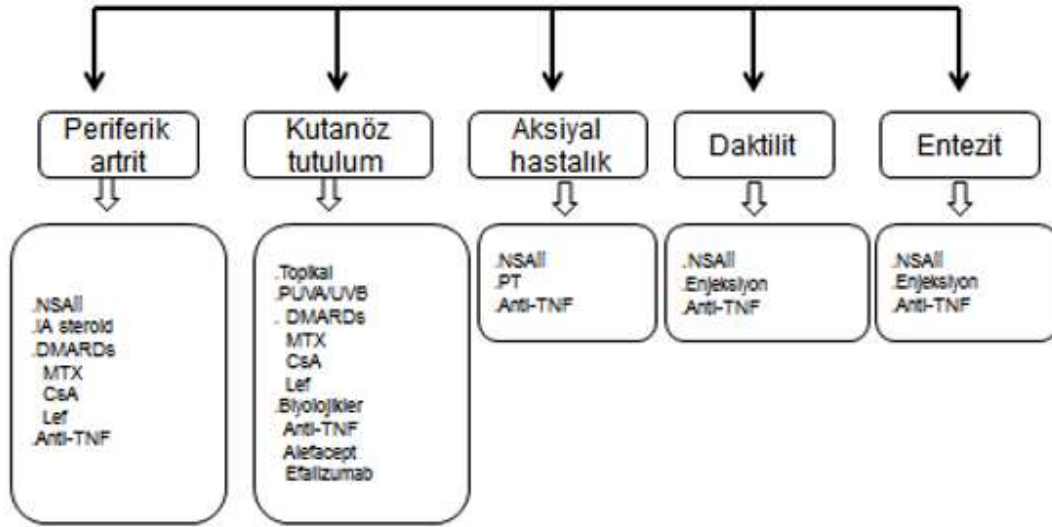
Psöriazis

Psöriazis ve PsA birlikte olan bireylerde her iki hastalığı kontrol altına almak gerekir. MTX ve anti-TNF'lerle yapılan çalışmalara bakıldığında yarıyarıya görülmekte. 5 anti-TNF ajan ve ustekinumabın PsA'da onay aldığı görülüyor. Apremilast ve abataseptin de PsA çalışmaları olduğu görülüyor. Brodalumab, sekukinumab ve ixekizumabın psöriazis çalışmalarında etkili olduğu görülmektedir.

Tırnak hastalığı

Topikal ve sistemik tedaviler vardır. En etkili ilaç olarak CyA, MTX'in da düzelme sağladığı, asitretin ve LEF'in etkisin orta düzeyde olduğu saptanmış. Anti-TNF tedavilerin, özellikle ADA, CZP, ETN, GO ve INF yüksek oranda etkilidir.

Şekil 1' de GRAPPA önerileri verilmiştir.



Şekil 1: GRAPPA Psöriatik Artrit Tedavi Önerileri

EULAR 2015 PsA Tedavi Önerileri

EULAR, 2012 yılında yayınlanmış olan PsA farmakolojik tedavi önerilerini yeni kanıtlar ve yeni tedavi ajanları ışığında güncellemiştir. 14 Avrupa ülkesinden 27 romatolog, 1 dermatolog, 1 romatoloji yan dal asistanı, 2 sağlık çalışanı ve 3 PsA'lı hastadan oluşan komite, sistematik literatür taraması yaparak 5 ana prensip temelinde 10 öneri sunmuşlardır. Bu öneriler ilaç tedavilerini ve tedavi stratejilerini içermektedir. Öneri yanında tedavi için de bir algoritim (bu yazıda verilmemiştir) sunmaktadır ve ilaç etkinlik ve güvenliğinin gözetilerek dengeli bir biçimde hastaya göre tedavinin bireyselleştirilmesi gerektiğini vurgulamaktadırlar (5).

EULAR 2015 önerilerine göre psöriatik artrit tedavisinin hedef ve amaçları;

1. Psöriatik artrit heterojen ve potansiyel olarak ağır bir hastalık olup multidisipliner tedavi gerektirir.
2. Psöriatik artrit tedavisi özenle yapılmalı, güvenlik, etki ve maliyeti de dikkate alarak hasta ile romatoloğun ortak kararı olarak belirlenmelidir.
3. Romatologlar psöriatik artrit kas iskelet bulgularının tedavisinden başlıca sorumlu uzmanlardır; klinik olarak anlamlı cilt tutulumunun olması durumunda bir romatolog ile dermatolog tanı ve tedavide işbirliği yapmalıdır.
4. Psöriatik artritli hastanın tedavisinde primer amaç, semptomları kontrol altına almak, yapısal hasarı önleyerek fonksiyonları ve sosyal katılımı normalleştirerek uzun dönem yaşam kalitesinin maksimize etmektir. Remisyonu hedefleyerek inflamasyonu durdurma bu hedefleri gerçekleştirmenin önemli bir bileşenidir.

5. Psöriatik artrit hastasının tedavisi düzenlenirken, hastanın ekstraartiküler bulguları, kardiovasküler durumu, metabolik sendrom gibi komorbid durumları göz önünde bulundurulmalıdır.

EULAR 2015 PsA Tedavi Önerileri:

1. Tedavi, uygun tedavi ve düzenli takiplerle remisyonu veya alternatif olarak düşük hastalık aktivitesini hedeflemeli.

PsA tedavisi remisyonu hedeflemeli, remisyon sağlanamıyorsa düşük ya da minimal hastalık aktivitesi hedeflenmelidir. Burada remisyon klinik ve laboratuvar olarak anlamlı inflamatuvar hastalık aktivitesinin olmaması olarak tanımlanmaktadır (7). Bununla birlikte eklemde inflamasyon olmaması, entezit ve daktilitin olmaması da önemlidir.

2. Kas iskelet sistemi semptom ve bulgularını rahatlatmak için NSAİİ kullanılabilir.

Eklem şikayetlerini azaltmak için NSAİİ'nin etkileri gösterilmiştir. Özellikle hafif eklem hastalığında NSAİİ'ler etkili olabilir. Ancak 3 aydan daha uzun süre aktif hastalığı olanlarda tek başına kullanılmamalıdır.

3. Periferik artritli olan, özellikle çok sayıda şiş eklemi, inflamasyon varlığında yapısal hasarı, yüksek eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), c-reaktif protein (CRP) düzeyleri olan ve/veya ekstrartiküler bulguları olan hastalara en erken dönemde cilt tutulumu da varsa tercihen MTX olmak üzere bir csDMARD başlanmalıdır.

Kötü prognostik kriterler şiş ya da ağrılı eklem varlığı, radyografik hasar, artmış akut faz yanıtı ve özellikle daktiliti içeren ekstrartiküler bulgu varlığıdır. Bunlardan herhangi birisi erken csDMARD başlamak için yeterlidir, fakat kötü prognoz için birden fazlası olmalıdır. Mevcut literatür ve 2012 önerilerine dayanarak ilk seçilecek csDMARD MTX'dir. MTX'in yapısal hasar üzerine etkisini gösteren veri azdır. Ancak MTX'in PsA hastalarında yaygın olarak kullanıldığı bilinmektedir. Norveç DMARD kayıtlarına göre MTX kullanan hastaların 2 yıl sonunda %65'inin ilaca devam ettiği saptanmıştır (8). PsA'da yakın kontrol çalışması olan TICOPA (tight control in PsA)'da hastaların %22'sinin MTX'in tek

başına kullanımı ile minimal hastalık aktivitesini başardıkları bulunmuştur (9).

SSZ, LEF, CyA gibi diğer csDMARD'larla ilgili daha önceki önerileri modifiye edebilecek yeni veriler yoktur. Bu ilaçların cilt tutulumu üzerine etkileri MTX'e göre minimaldir. csDMARD kombinasyon tedavileri ile ilgili de kanıtlar azdır (10).

4. Lokal steroid enjeksiyonu psöriatik artritte diğer tedavilere ek olarak düşünülmelidir, sistemik steroid tedavisi etkili en düşük dozlarda dikkatlice kullanılabilir.

Daha önceki bu öneri, konuyla ilgili yeni kanıtlar olmadığından aynı kalmıştır. Ancak, EULAR özellikle mono-oligoartriti olan hastalara, daktilit veya enteziti olanlara lokal steroid enjeksiyonu önermektedir. Steroid sonrası psöriazis cilt lezyonlarında alevlenme romatoloji pratiğinde kanıtlarla doğrulanmamıştır, fakat sistemik steroidlerin yan etkilerinden dolayı uzun dönem kullanımından kaçınılmalıdır denilmektedir.

5. Periferik artritli ve en az bir csDMARD tedavisine yanıtız hastalarda özellikle TNF inhibitörü olmak üzere bir bDMARD tedavisi başlanabilir.

2012 yılına kadar etkinliği gösterilmiş biyolojik ajanlar anti-TNF'lerdi. 2012'den sonra PsA'da birçok biyolojik ilacın etkinliği gösterilmiştir. Bunların bazıları onay almış bazıları da onay almak üzeredir.

EULAR periferik artritli olup csDMARD'ın (cilt ve eklem tutulumu birlikte ise tercihen MTX) yeterli süre kullanıp (3-6 ay) etkisiz (en azından düşük hastalık aktivitesi sağlanmamış olan) olduğu hastalarda bir bDMARD önermektedir. Aktif hastalık olarak aktif artrit kanıtı olması yani en az bir şiş eklem ve/veya bileşik hastalık aktivite ölçümü ile en azından orta düzeyde hastalık aktivitesi olan hasta kastedilmektedir. PsA tedavisinde uzun süredir kullanıldığından, etki ve yan etki hakkında uzun dönem kullanımdan dolayı deneyim olmasından dolayı uzman görüşü olarak burada seçilecek ilk bDMARD olarak anti-TNF'ler önerilmektedir. Tüm orjinal anti-TNF ajanlar olan; ADA, CZP, ETN, GO ve INF'nin radyografik hasarı önlemeleri yanında hem cilt hem eklem üzerine etkileri gösterilmiştir (11). Kafa kafaya karşılaştırmalı çalışmalar olmadığından eklem üzerine

etkilerinde farklılık olduğuna dair kanıt yoktur. ETN'nin psöriazisin cilt lezyonları üzerine etkisi daha azdır veya daha yavaştır.

6. Periferik artritli ve en az bir csDMARD tedavisine yanıtız TNF inhibitörü uygun olmayan hastalarda IL-12/23 veya IL-17 yolağını hedefleyen bir bDMARD başlanabilir.

IL12/23 ve IL-17 yolağını kullanarak etki eden iki ilacın PsA'daki etkinliği çalışmalarla gösterilmiştir. IL12/23 yolağını kullanan ustekinumab ile ilgili oldukça fazla veri varken, IL-23 blokeri olan guselkumab ve tildrakizumab ile ilgili bugüne kadar cilt psöriazisinde etkisinin iyi olduğunu gösteren veriler vardır. IL-17 yolağını kullanan sekukinumab ile ilgili çok veri vardır. İxezumumab ile ilgili PsA'daki etkisi ile ilgili yeni çalışmalar varken brodalumabın etkinliği gösterilmiştir. EULAR komitesi psöriazis ve PsA'da onay alan ustekinumab ve henüz sadece psöriazisde onay alan sekukinumabı 2015 algoritiminde en az bir csDMARD'a yanıtız hastada (bu ikinci basamak DMARD anlamına geliyor) öneriyor. Bu yeni ilaçlarla ilgili uzun dönem deneyim olmadığından, uzun dönem etki ve yan etkileri bilinmediğinden anti-TNF'lerin uygun olmadığı hastalara öneriliyor. Anti-TNF uygun olmayan hastalar; enfeksiyonu olan veya TNF inhibitörü tercih etmeyen hastaları ifade etmektedir.

7. Periferik artritli ve en az bir csDMARD tedavisine yanıtız bDMARD uygun olmayan hastalarda PDE-4 inhibitörü gibi hedefe yönelik sentetik bir DMARD başlanabilir.

PDE-4 inhibitörü olarak etki gösteren tsDMARD olan apremilastın etkinliği PsA'da gösterilmiştir (11). Komite sistemik literatür taramasına göre PsA'da cilt, eklem ve entezis üzerine apremilast etkisini orta düzeyde bulmuştur.

8. NSAİİ veya lokal steroid enjeksiyonuna yetersiz yanıtı olan aktif entezit ve/veya daktiliti olan hastalara mevcut uygulamaya göre bir anti-TNF olmak üzere bir bDMARD başlanmalıdır.

Lokal veya non-spesifik antiinflamatuvar tedaviye yanıtız hastada csDMARD denenmeden bDMARD uygulanabilir. Uzmanlar TNF inhibitörü veya IL-12/23 veya

IL-17 yolağını kullanan bDMARD'lardan hangisinin ilk olarak seçileceği konusunda kafa kafaya karşılaştırmalı çalışmalar olmadığından ve entezit ve daktilit üzerine etkileri verilerde benzer görüldüğünden öneride bulunmamaktadır. Farklı sonlanım ölçütleri kullanıldığından yorum yapmanın zor olduğunu söylüyorlar. Yukarıdaki öneri TNF inhibitörü ile uzun dönem tecrübeye dayanmaktadır.

9. Baskın olarak aksiyel tutulumu olup, NSAİİ'lere yanıtız ve aktif hastalığı olan hastalara, mevcut uygulamaya göre bir anti-TNF olmak üzere bir bDMARD başlanmalıdır.

Buradaki aktif hastalık BASDA-I değeri 4 üzerinde olması olarak tanımlanıyor. csDMARD'ların aksiyel hastalıkta kanıtı olmadığından, csDMARD'lar kullanılmadan bDMARD başlanabilir. Ustekinumab ile ilgili etkili olduğuna dair veri sınırlı olduğundan ve PsA'nın aksiyel tutulumunda sekukinumab ile ilgili veri olmadığından ilk seçilecek bDMARD olarak TNF inhibitörü öneriyorlar. Aksiyel hastalık üzerine apremilast etkisi ile ilgili veri yok.

10. Bir bDMARD tedavisine yeterince yanıt vermeyen hastalarda TNF inhibitörü dahil olmak üzere başka bir bDMARD tedavisine değişiklik yapılmalıdır.

Bu öneri, PsA'da ikinci TNF inhibitörünün etkili olabileceği çalışmalarda gösterildiğinden türetilmiştir (11). Çalışmalarda ustekinumab veya sekukinumabın öncesinde TNF inhibitörü kullananlarda, daha önce bDMARD kullanmayanlara göre ilacın daha düşük etkili olduğu saptanmıştır. Değişiklik sınıflararası (bDMARD'dan tsDMARD'a dahil) veya sınıf içinden olabilir. Üçüncü veya dördüncü bDMARD'ın etkisi daha düşük olabilir.

EULAR 2015 PsA tedavi önerileri tablo 2'de verilmiştir. İki kılavuz birlikte değerlendirildiğinde csDMARD olarak başta MTX olmak üzere bDMARD olarak ise 5 anti-TNF ajandan biri ve bunlara yanıtız veya kullanılmayacak hastalarda diğer biyolojikler olarak özellikle IL-12/23 yolağını kullanan ustekinumabın öne çıktığını görüyoruz. Tablo 3'te PsA tedavisinde kullanılan/kullanılabilecek biyolojik ilaçlar, onay

tarihleri ve PsA çalışmalarının isimleri verilmiştir.

PsA Tedavisi İçin Pratik Bilgiler

MTX, kontrollü çalışmalarda minimal etkinliği gösterilmesine rağmen PsA'da en sık kullanılan ajandır. RA'da anti-TNF ajanlarla birlikte MTX kullanımının etkinliği arttırdığı gösterilmesine rağmen PsA'da bu gösterilememiştir.

Pratikte tedavi başlanan hastalarda tedavi hedefi düşük hastalık aktivitesi veya remisyon olmalı, bunu başarmak veya ilacın etkili olup olmadığına karar vermek için beklenecek süre 3-6 ay olmalıdır.

İlaçlar eklem tutulumuna (entezit, artrit, daktilit veya aksiyal tutulum) göre seçilmelidir. PsA'lı hastalarda eklem tutulum tipleri ve eklem dışı bulgular varlığında ilaçların etkileri tablo 4'te verilmiştir.

Periferik artrit veya entezit/daktilit varlığında NSAİİ/csDMARD/lokal enjeksiyona dirençli ya da yanıtı olmayan hastalarda bDMARD olarak anti-TNF, anti-TNF'ye de yanıt yoksa başka bir anti-TNF veya ustekinumab (Türkiye'de PsA için geri ödemesi yok) veya PDE-4 inhibitörü (henüz klinik kullanımı yok) verilebilir.

Aksiyal tutulumda NSAİİ sonrası yanıtı yoksa başka bir anti-TNF önerilmektedir.

Tablo 2
PsA Tedavisi için EULAR 2015 Önerileri

Öneriler	Kanıt düzeyi
1 Tedavi, uygun tedavi ve düzenli takiplerle remisyon veya alternatif olarak düşük hastalık aktivitesini hedeflemeli	1b
2 Kas iskelet sistemi semptom ve bulgularını rahatlatmak için NSAİİ kullanılabilir	1b
3 Periferik artritli olan, özellikle çok sayıda şiş eklemi, inflamasyon varlığında yapısal hasarı, yüksek ESH, CRP düzeyleri olan ve/veya ekstrartiküler bulguları olan hastalara en erken dönemde cilt tutulumu da varsa tercihen metotreksat olmak üzere bir csDMARD başlanmalıdır	3 1b
4 Lokal steroid enjeksiyonu psöriatik artritte diğer tedavilere ek olarak düşünülmelidir, sistemik steroid tedavisi etkili en düşük dozlarda dikkatlice kullanılabilir	3b 4
5 Periferik artritli ve en az bir csDMARD tedavisine yanıtı olmayan hastalarda özellikle TNF inhibitörü olmak üzere bir bDMARD tedavisi başlanabilir.	1b
6 Periferik artritli ve en az bir csDMARD tedavisine yanıtı olmayan hastalarda IL-12/23 veya IL-17 yolağını hedefleyen bir bDMARD başlanabilir.	1b
7 Periferik artritli ve en az bir csDMARD tedavisine yanıtı olmayan hastalarda PDE-4 inhibitörü gibi bir hedefe yönelik sentetik bir DMARD başlanabilir	1b
8 NSAİİ veya lokal steroid enjeksiyonuna yetersiz yanıtı olan aktif entezit ve/veya daktiliti olan hastalara mevcut uygulamaya göre bir anti-TNF olmak üzere bir bDMARD başlanmalıdır	1b
9 Baskın olarak aksiyel tutulumu olup, NSAİİ'lere yanıtı olmayan hastalara, mevcut uygulamaya göre bir anti-TNF olmak üzere bir bDMARD başlanmalıdır	1b
10 Bir bDMARD tedavisine yeterince yanıt vermeyen hastalarda TNF inhibitörü dahil olmak üzere başka bir bDMARD tedavisine değişiklik yapılmalıdır	1b

1b; 1 veya daha fazla randomize kontrollü çalışma, 3; deneysel olmayan (tanımlayıcı vb) çalışmalar, 4;Uzman komite raporları veya uzman görüşleri. ESH; eritrosit sedimentasyon hızı, CRP; C-reaktif protein, NSAİİ; non-steroid antiinflatuvar ilaçlar, cs; konvansiyonel sentetik, b; biyolojik, DMARD; hastalık modifiye edici anti romatizmal ilaçlar, PDE4; fosfodiesteraz, IL; interlökin, TNF; tümör nekrozis faktör

Türkiye'de PsA Tedavisinde Biyolojikler İçin Son Durum Nedir?

Türkiye'de tüm anti-TNF ajanlar (ETN, ADA, INF, GO,CZP) PsA için geri ödeme almıştır

ve yaygın olarak kullanılmaktadır. Her iki kılavuzda yeni öne çıkan bDMARD olan ustekinumabın psöriazisde onay ve geri ödemesi olmasına rağmen PsA için henüz geri

ödemesi yoktur. Sosyal güvenlik kurumu tarafından anti-TNF ajanların PsA'da geri ödeme koşulu için ise 'hastalık modifiye edici ajanlardan en az ikisi (tek tek veya kombinasyon şeklinde) standart dozda en az altı ay kullanılmışsa ve yanıt alınmamışsa (bir ay arayla yapılmış iki ayrı muayenede en az üç hassas eklem ve en az üç şiş eklem olması) veya toksisiteden dolayı altı aydan daha kısa sürede yukarıdaki ilaçlar kesilmek zorunda kalınmışsa; bu durumların uzman hekim raporunda belirtilmesi halinde kullanı-

labilecektir. Belirtilen ilaçlar; erişkin/pediyatrik romatoloji veya erişkin/pediyatrik immünoloji uzman hekimlerinden biri veya üniversite hastaneleri ile eğitim ve araştırma hastanelerinde bu uzman hekimler veya fiziksel tıp ve rehabilitasyon uzman hekimleri tarafından düzenlenen uzman hekim raporuna dayanılarak bu uzman hekimlerden biri veya iç hastalıkları veya çocuk hastalıkları uzman hekimleri tarafından reçete edilebilir' denilmektedir.

Tablo 3
*PsA Tedavisinde Kullanılan Biyolojik İlaçlar ve *Onay Tarihleri*

BIYOLOJİK İLAÇ	Psöriatik artrit onay tarihi	Psöriatik Artrit Çalışmaları	Psöriazis onay tarihi
Anti-TNF ajanlar			
ETANERCEPT	2002	PRESTA ¹²	2004
ADALİMUMAB	2005	ADEPT ¹³	2008
İNFLİKŞİMAB	2005	IMPACT ¹⁴	2006
GOLİMUMAB	2009	GO-REVEAL ¹⁵	-
CERTOLİZUMAB PEGOL	2013	RAPID-PsA ¹⁶	-
Diğer Biyolojikler			
USTEKİNUMAB	2013	PSUMMIT ¹⁷	2009
SEKUKİNUMAB	-	-	2015

*FDA tarafından verilen onay tarihleri esas alınmıştır

Tablo 4
PsA Tedavisinde Kullanılan İlaçların Eklem ve Eklem Dışı Bulgular Üzerine Etkileri

İLAÇ	Psöria zis	Tırnak tutulumu	Periferik artrit	Spondilit	Entezit	Daktilit	Ekstra-artiküler tutulum (üveit)
NSAİİ	-	-	+	+	-	-	-
Lokal steroid	+	-	+	-	+	+	-
MTX	+	+	+	-	-	-	-
CyA,LEF	+	+	+	-	-	-	-
Diğer csDMARD	-	-	+	-	-	-	-
Biyolojik DMARD (anti-TNF)	+	+	+	+	+	+	+

NSAİİ; non steroid anti-inflamatuar ilaçlar, MTX; metotreksat, CyA; siklosporin A, csDMARD; konvansiyonel sentetik hastalık modifiye edici anti-romatizmal ilaçlar, TNF; tümör nekrozis faktör, -, etkisiz, +; etkili

Sonuç

PsA'da yakın takibin etkisi, csDMARD ve bDMARD'ların karşılaştırılması, monoterapi ile kombinasyon tedavilerinin etkileri, biyolojik ajanların kafa kafaya karşılaştırmalı çalışmaları, biyolojik ajanların optimal

kullanım süreleri gibi sorulara yanıt bulmak için ileride yapılacak başka çalışmalara ihtiyaç vardır.

Bu soruların cevapları bulunduğca ve yeni ajanlar geldikçe bu tarz kılavuzlar güncellenmeye devam edecektir.

KAYNAKLAR

1. Menter, A., Gottlieb, A., Feldman, S. R., Van Voorhees, A. S., Leonardi, C. L., Gordon, K. B., & Beutner, K. R. (2008). Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 1. Overview of psoriasis and guidelines of care for the treatment of psoriasis with biologics. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 58(5), 826-850.
2. Gottlieb A, Korman NJ, Gordon KB, Feldman SR, Lebwoh M, Koo JY, Van Voorhees AS, Elmets CA, Leonardi CL, Beutner KR et al. (2008). Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 2. Psoriatic arthritis: overview and guidelines of care for treatment with an emphasis on the biologics. *J Am Acad Dermatol* 58:851-64.
3. Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH. (2011). *Rheumatology*. (5th Edition). Philadelphia: Elsevier.
4. Smolen, J. S., van der Heijde, D., Machold, K. P., Aletaha, D., & Landewé, R. (2014). Proposal for a new nomenclature of disease-modifying antirheumatic drugs. *Annals of the rheumatic diseases*, 73(1), 3-5.
5. Gossec, L., Smolen, J. S., Ramiro, S., de Wit, M., Cutolo, M., Dougados, M., & Betteridge, N. (2015). European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update. *Annals of the rheumatic diseases*, annrheumdis-2015.
6. Coates, L. C., Kavanaugh, A., Ritchlin, C. T., & GRAPPA Treatment Guideline Committee. (2014). Systematic review of treatments for psoriatic arthritis: 2014 update for the GRAPPA. *The Journal of rheumatology*, 41(11), 2273-2276.
7. Smolen JS, Braun J, Dougados M, Emery P, Fitzgerald O, Helliwell P, Kavanaugh A, Kvien TK, Landewé R, Luger T et al. (2014). Treating spondyloarthritis, including ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis, to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis* 73:6-16.
8. Lie E, van der Heijde D, Uhlig T, Heiberg MS, Koldingsnes W, Rødevand E, Kaufmann C, Mikkelsen K, Kvien TK. (2010). Effectiveness and retention rates of methotrexate in psoriatic arthritis in comparison with methotrexate-treated patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 69:671-6.
9. Coates LC, Moverley AR, McParland L, Brown S, Navarro-Coy N, O'Dwyer JL, Meads DM, Emery P, Conaghan PG, Helliwell PS. (2015). Effect of tight control of inflammation in early psoriatic arthritis (TICOPA): a UK multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2015 Sep 30. pii: S0140-6736(15)00347-5. [Epub ahead of print]
10. Fraser, A. D., van Kuijk, A. W., Westhovens, R., Karim, Z., Wakefield, R., Gerards, A. H., & Veale, D. J. (2005). A randomised, double blind, placebo controlled, multicentre trial of combination therapy with methotrexate plus ciclosporin in patients with active psoriatic arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*, 64(6), 859-864.
11. Ramiro, S., Smolen, J. S., Landewé, R., van der Heijde, D., Dougados, M., Emery, P., & Gossec, L. (2015). Pharmacological treatment of psoriatic arthritis: a systematic literature review for the 2015 update of the EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*, annrheumdis-2015.
12. Sterry, W., Ortonne, J. P., Kirkham, B., Brocq, O., Robertson, D., Pedersen, R. D., & Freundlich, B. (2010). Comparison of two etanercept regimens for treatment of psoriasis and psoriatic arthritis: PRESTA randomised double blind multicentre trial. *Bmj*, 340, c147.
13. Mease, P. J., Ory, P., Sharp, J. T., Ritchlin, C. T., Van den Bosch, F., Wellborne, F., & Wong, R. L. (2009). Adalimumab for long-term treatment of psoriatic arthritis: 2-year data from the Adalimumab Effectiveness in Psoriatic Arthritis Trial (ADEPT). *Annals of the rheumatic diseases*, 68(5), 702-709.
14. Antoni, C. E., Kavanaugh, A., van der Heijde, D., Beutler, A., Keenan, G., Zhou, B., & Furst, D. E. (2008). Two-year efficacy and safety of infliximab treatment in patients with active psoriatic arthritis: findings of the Infliximab Multinational Psoriatic Arthritis Controlled Trial (IMPACT). *The Journal of Rheumatology*, 35(5), 869-876.
15. Kavanaugh A, McInnes IB, Mease P, Krueger GG, Gladman D, van der Heijde D, Zhou Y, Lu J, Leu JH, Goldstein N et al. (2014). Clinical efficacy, radiographic and safety findings through 5 years of subcutaneous golimumab treatment in patients with active psoriatic arthritis: results from a long-term extension of a randomised, placebo-controlled trial (the GO-REVEAL study). *Ann Rheum Dis* 73:1689-94.
16. Mease PJ, Fleischmann R, Deodhar AA, Wollenhaupt J, Khraishi M, Kielar D, Woltering F, Stach C, Hoepken B, Arledge et al (2014). 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* 73:48-55.
17. Kavanaugh A, Ritchlin C, Rahman P, Puig L, Gottlieb AB, Li S, Wang Y, Noonan L, Brodmerkel C, Song M et al. (2014). PSUMMIT-1 and 2 Ustekinumab, an anti-IL-12/23 p40 monoclonal antibody, inhibits radiographic progression in patients with active psoriatic arthritis: results of an integrated analysis of radiographic data from the phase 3, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled PSUMMIT-1 and PSUMMIT-2 trials. *Ann Rheum Dis* 73:1000-6.