


## Psoriatik artrit tedavisinde yeni ilaçların karşılaştırması

### The comparison of new biologic treatments in psoriatic arthritis

Figen Yargucu Zihni 

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı

#### Öz

Psoriatik artrit (PsA), periferik artrit, spondilit, entezit, daktilit, deri ve göz tutulumu, metabolik sendrom ve kardiyovasküler iskemik hastalıklar gibi sistemik özelliklerin olduğu artiküler ve ekstraartiküler klinik belirtilerle karakterize bir hastalıktır. Farklı klinik belirtileri olan bir hastalık olduğu için PsA’te klinik belirtilere göre farklı tedavi kombinasyonlarının saptanmasına ihtiyaç vardır. Heterojen bir hastalık olan PsA’te tedavi kişiselleştirilmelidir.

**Anahtar Sözcükler:** Psoriatik artrit, biyolojikler.

#### Abstract

Psoriatic arthritis (PsA) is characterized by a wide spectrum of articular and extra-articular clinical manifestations including peripheral arthritis, spondylitis, enthesitis, dactylitis, skin and eye involvement, and systemic features such as metabolic syndrome and cardiovascular ischemic disease. The diverse clinical picture of PsA suggests the need to identify suitable therapies to address the different combinations of clinical manifestations. Given the heterogeneity PsA, the treatments should be tailored to individual cases.

**Keywords:** Psoriatic arthritis, biologicals.

#### Giriş

Psoriatik artrit (PsA), genel popülasyonun %0.3-1’inde, psoriasislilerin ise %30’unda görülen bir romatolojik hastalıktır (1). PsA’lı hastaların %50’sinde ilk iki yılda erozyon geliştiği bildirilmektedir (2). Öte yandan tedavi edilmemiş olgularda ise hastalık ciddi sakatlık ve komorbidite nedeni olup (1, 3), erken ölüm riski genel popülasyona göre yüksektir (4).

PsA tedavisindeki gelişmelere rağmen hala birçok hastada, konvansiyonel sentetik temel etkili ilaçlar ile yeterli yanıt alınamamaktadır (5-8). Konvansiyonel sentetik temel etkili ilaçlara yanıtızsızlık durumunda uluslararası tedavi kılavuzları ve ülkemizde tedavi yönetimini belirleyen sağlık uygulama tebliği (SUT) öncelikle tümör nekroz faktörü alfa (TNF- $\alpha$ ) önleyici tedavilere geçmeyi önermektedir (9-10). Günümüzde PsA tedavisinde ruhsatlı ve ülkemizde geri ödemesi olan onaylı beş farklı TNF- $\alpha$  önleyici ilaç seçeneği mevcuttur. Bu ajanları birbirleri ile doğrudan karşılaştıran çalışmalar olmadığından, aralarında etkinlik ya da güvenilirlik bakımından yaygın kabul gören farklılık olmayıp geri ödeme kurumlarınca da eşit kabul edilmektedirler.

Örneğin sağlık otoritesinin tüm TNF- $\alpha$  önleyici ilaçları eşit etkinlikte kabul edip o yıl en düşük maliyetli olanı ödediği Norveç’te, TNF- $\alpha$  önleyici ilaçlar ve biyobenzerlerinin doğrudan birbirleri ile etkinlik bakımından karşılaştırıldığı bir kayıt kütüğü çalışmasında üçüncü, altıncı ve 12. aylardaki hastalık aktivite skorlarının (“disease activity score-28”) benzer olduğu gösterilmiştir. Sonuç olarak da PsA’da TNF- $\alpha$  önleyici ilaçlar arasında seçim yaparken maliyete göre karar vermenin mantıklı olduğu belirtilmiştir (11).

Öte yandan benzer etkinliğe sahip olduğunu kabul ettiğimiz TNF- $\alpha$  önleyici ilaçlar ile tedavi ettiğimiz hastaların da yaklaşık %25-50’sinde tedavi ile hastalık kontrolü sağlanamamaktadır (12-13). Böyle hastalarda şimdiye dek başka bir seçenek olmadığından ikinci bir TNF- $\alpha$  önleyiciye geçilmektedir. Öte yandan Th17 hücreler ve IL-17 yolağının PsA ve psoriasis patogeneziindeki öneminin anlaşılması, IL17 ve Th17 farklılaşması için gerekli IL-23’ü ve IL17’yi tedavi hedefi haline getirmiş ve böylece yeni tedavi seçeneklerinin ortaya çıkmasına yol açmıştır.

#### IL-23 ve IL-17 Yolağına Yönelik Tedaviler

Th17 farklılaşması ve IL17 sentezinin değişik basamaklarında rol oynayan ve çeşitli moleküller hâlihazırda araştırılmaya devam etmektedir. Bunlar: IL-23 ve IL-12 sentez inhibitörü “aplimod”, IL-23p40 alt birim inhibitörleri “ustekinumab ve briakinumab”, IL23p19 alt birim inhibitörleri “tildrakizumab ve guselkumab”, IL-17A inhibitörleri “sekukinumab ve ixekizumab”, IL-22

Yazışma Adresi: Figen Yargucu Zihni  
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı,  
Romatoloji Bilim Dalı  
E-mail: figenyargucu@yahoo.com

inhibitörü “fezakinumab” ve IL-17RA blokeri “brodalumab” dir (12). Bunlardan “ustekinumab” ve “sekukinumab” mevcut verileri ile 2015 yılından bu yana kılavuzlarda da yerini almaya başlamış olup yakın zamanda ülkemizde de geri ödeme onayı almıştır (10). Tedavi seçeneklerindeki artışın rutin pratiğe nasıl yansıtacağı zaman geçtikçe netleşecek olmakla birlikte İskandinav ülkelerinin kayıt kütüklerinden gelen erken veriler, 2006-2014 arası PsA tanısıyla biyolojik temel etkili ajan alan hastalarda TNF- $\alpha$  önleyicilerin, hem ilk-hat hem de hem sonraki hatlarda kullanımlarının zaman içinde azaldığını üstelik bu azalmanın ikinci jenerasyon TNFi'nin artışı ile dengelenemeyecek kadar çok olduğunu göstermektedir ( $p<0.001$ ) (13). Ustekinumab'ın da daha çok ilk-hat değil de ikinci ya da sonraki hatlarda tercih edildiği görülmektedir (13). Özetle, kılavuzlara da girmeleriyle birlikte bu ilaçların kabul gördüğü ve giderek artan oranda uygulamaya girecekleri öngörülebilir.

Mevcut kılavuzlarda IL-12/23 veya IL-17 yolaklarını hedef alan tedavilerin yeri öncelikle “periferik artriti olan ve en az bir konvansiyonel sentetik temel etkili tedaviye yetersiz yanıt veren hastalarda, TNF- $\alpha$  önleyicilerin uygun olmadığı durumlarda” olarak belirlenmiştir (10). Ancak hangisinin öncelikle tercih edilmesinin daha uygun olacağını ön gördüren kesin veri yoktur. TNF- $\alpha$  önleyici ilaç *kullanmamış* hastalarda tüm yeni ilaçların plaseboya üstünlüğü gösterilmiştir (14). Öte yandan ACR20 yanıtları bakımından abatasept ve sekukinumabın (150/300 mg) apremilast ve ustekinumabdan daha üstün olduğu öne sürülmektedir (14). Güvenlik bakımından değerlendirildiğinde ise ustekinumab ve sekukinumab 150 mg ciddi advers olay ve ilaç kesmeyi gerektiren advers olaylar bakımından en güvenli ilaçlar olarak bildirilmektedir (14).

Mevcut kılavuzlara göre ilk olarak TNF- $\alpha$  önleyici ilaçlar ile tedavi edilen hastaların ne yazık ki, en az 1/3'ü başarısızlıkla sonuçlanmakta ve ikinci bir biyolojik ajan başlanması gerekmektedir (15-16). İkinci bir biyolojiğe geçiş gerekliliğinin ortaya çıktığı durumda hangi ajanın (bir başka TNF- $\alpha$  önleyici ya da TNF- $\alpha$  önleyici dışı biyolojikler) seçileceğine ilişkin de doğrudan kanıt yoktur. Güncel kılavuzda, bir biyolojik temel etkili ilaca yeterli yanıt vermeyenlerde, diğer bir biyolojik temel etkili ilaca geçilmesi önerilmekte ve bu değişikliğin TNF- $\alpha$  önleyiciler arasında da olabileceği belirtilmektedir (10). TNF- $\alpha$  önleyicilerin hem eklem hem de deri bulguları üzerine etkinliğine ilişkin kanıtlarının güçlü olması ve bir biyolojik temel etkili direncinde ustekinumab ya da sekukinumaba geçmeye ilişkin henüz az veri olması, “switch” durumunda ikinci bir TNF- $\alpha$  önleyiciye geçmeyi daha uygun bir strateji olarak göstermektedir (17). Öte yandan PsA'da ikinci TNF- $\alpha$  önleyiciye geçildiğindeki

yanıt romatoid artrite göre daha iyi olmakla birlikte ilkinde göre daha düşüktür (18-19). Bu nedenle TNF- $\alpha$  önleyici tedaviye dirençli olguda başka bir gruba geçiş de düşünülebilir. Bu grup hastalarda ACR20 yanıtı sağlamak bakımından apremilast ve sekukinumabın en iyi seçenekler olduğu ve bunları ustekinumabın izlediği işaret eden çalışmalar varsa da (14) meta-analizlerde TNF- $\alpha$  önleyici başarısızlığında sekukinumab, ustekinumab, abatasept ve apremilast arasında fark gösterilememiştir (20). Sonuç olarak PsA'da bir TNF- $\alpha$  önleyici tedavi başarısızlığında ikinci hat tedavide ustekinumab, sekukinumab ve yeni kuşak TNF- $\alpha$  önleyiciler (sertolizumab ve golimumab) kanıt düzeyi 1b tedavi olarak önerilmektedir (21).

Tedavi hastaya göre biçilirken hem kliniğe hâkim temel belirti (deri bulguları mı yoksa eklem bulguları mı daha baskın) göz önüne alınmalı hem de enfeksiyon, kardiyovasküler hastalık varlığı, üveit öyküsü ve hasta tercihi gibi faktörlere de dikkat edilmelidir. Bu bakımdan literatürde tercihlerimize ışık tutabilecek çok sayıda çalışma mevcuttur. Örneğin, ustekinumab, sekukinumab ve ixekizumabın psoriasis baskılamada etanersept'e göre daha etkin olduğu gösterilmiştir (22-24). PsA'lı hastalarda ustekinumab ve TNF- $\alpha$  önleyici tedavilerin doğrudan entezite etkinlik üzerinden karşılaştırıldığı ECLIPSA çalışmasında ustekinumabın entezit skorlarını düzeltmede (MASES ve SPARCC) daha üstün olduğu gösterilmiştir (25). Çalışmada ayrıca ustekinumabın “patient reported outcomes” (BASDAI ve BASFI), fiziksel iyilik (SF-36 fiziksel komponent) ve psoriasis (PASI) iyileştirmede de TNF- $\alpha$  önleyicilerden daha iyi olduğu gösterilmiştir (25). TNF- $\alpha$  önleyiciler dışındaki biyolojik ajanlar kendi aralarında karşılaştırıldığında, sekukinumabın orta-ağır psoriasisde cilt bulgularını iyileştirmede ustekinumaba üstün olduğu gösterilmiştir (26).

Literatürdeki kontrollü çalışmaların azlığı nedeniyle “Italian Board for the Tailored Biologic Therapy-ITABIO” öncülüğünde yapılan derlemede; bir TNF başarısızlığı olan periferik PsA'da ustekinumab ve sekukinumabın deri, daktilit ve entezit üzerine etkisine dair güçlü kanıtlar olması nedeniyle bu bulguların baskın olduğu hastalarda ustekinumab ve sekukinumabın seçilmesi önerilmektedir (27). Etanerseptin de monoklonal antikor başarısızlığında; enfeksiyon riski ya da kardiyovasküler hastalığı /riski olanlarda; metabolik sendrom, KOAH gibi kronik hastalığı olanlarda öncelikle tercih edilebileceği belirtilmektedir (27). Kardiyovasküler risk, doğurganlığa etki ve üveit hakkında henüz yeterli verisi olmadığı için bu durumlarda ustekinumab ve sekukinumab ikinci tercih olarak düşünülmelidir şeklinde belirtilmektedir (27).

## Kaynaklar

1. Gladman DD, Antoni C, Mease P, Clegg DO, Nash P. Psoriatic arthritis: epidemiology, clinical features, course, and outcome. *Ann Rheum Dis* 2005;64(Suppl 2):ii14-17.
2. Kane D, Stafford L, Bresnihan B, FitzGerald O. A prospective, clinical and radiological study of early psoriatic arthritis: an early synovitis clinic experience. *Rheumatology (Oxford)* 2003;42(12):1460-8.
3. Lloyd P, Ryan C, Menter A. Psoriatic arthritis: an update. *Arthritis* 2012;2012:1762982.
4. Arumugam R, McHugh NJ. Mortality and causes of death in psoriatic arthritis. *J Rheumatol Suppl* 2012;89:32-5.
5. Dougados M, Baeten D. Spondyloarthritis. *Lancet* 2011(9783);377:2127-37.
6. Gossec L, Smolen JS, Gaujoux-Viala C, et al. European League Against Rheumatism recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies. *Ann Rheum Dis* 2012;71:4-12.
7. American Academy of Dermatology Work Group, Menter A, Korman NJ, Elmets CA, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: section 6. Guidelines of care for the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis: case-based presentations and evidence-based conclusions. *J Am Acad Dermatol* 2011;65:137-74.
8. Armstrong AW, Robertson AD, Wu J, et al. Undertreatment, treatment trends, and treatment dissatisfaction among patients with psoriasis and psoriatic arthritis in the United States: findings from the National Psoriasis Foundation surveys, 2003-2011. *JAMA Dermatol* 2013;149:1180-5.
9. Coates LC, Kavanaugh A, Mease PJ, et al. Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis: Treatment Recommendations for Psoriatic Arthritis 2015. *Arthritis Rheumatol* 2016;68(5):1060-71.
10. 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;75:499510.
11. Kristianslund EK, Fagerli KM, Lie E, et al. Real life effectiveness of TNF inhibitors in psoriatic arthritis: Are changing national policies on choice of TNF inhibitor reflected in response to treatment? EULAR 2017 FRI0490 *Ann Rheum Dis* 2017;76(Suppl 2):673-4.
12. Yeremenko N, Paramarta JE, Baeten D. The interleukin-23/interleukin-17 immune axis as a promising new target in the treatment of spondyloarthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2014, 26:361-70.
13. Jørgensen TS, Dreyer L, Gudbjörnsson B, et al. Prescription patterns of tumor necrosis factor inhibitor and ustekinumab in psoriatic arthritis: A Nordic population-based cohort study. EULAR 2017 FRI0518 *Ann Rheum Dis* 2017;76(Suppl 2):686.
14. Kawalec P, Holko P, Moćko P, Pilc A. Comparative effectiveness of abatacept, apremilast, secukinumab and ustekinumab treatment of psoriatic arthritis: a systematic review and network meta-analysis. *Rheumatol Int* 2018 Feb;38(2):189-201.
15. Gossec L, Coates LC, de Wit M, et al. Management of psoriatic arthritis in 2016: a comparison of EULAR and GRAPPA recommendations. *Nat Rev Rheumatol* 2016;12:743-50.
16. Coates LC, Tillett W, Chandler D, et al. The 2012 BSR and BHPR guideline for the treatment of psoriatic arthritis with biologics. *Rheumatology (Oxford)* 2013;52:1754-7.
17. Cantini F, Niccoli L, Nannini C, et al. *Semin Arthritis Rheum* 2017;47(2):183-92.
18. Fagerli KM, Lie E, van der Heijde D, et al. Switching between TNF inhibitors in psoriatic arthritis: data from the NOR-DMARD study. *Ann Rheum Dis* 2013;72(11):1840-4.
19. Biggio M, Favalli EG. 10-year drug survival of anti-TNF agents in the treatment of inflammatory arthritides. *Drug Dev Res* 2014;75(Suppl 1):S38-S41.
20. Ungprasert P, Thongprayoon C, Davis JM 3rd. Indirect comparisons of the efficacy of subsequent biological agents in patients with psoriatic arthritis with an inadequate response to tumor necrosis factor inhibitors: a meta-analysis. *Clin Rheumatol* 2016 Jul;35(7):1795-803.
21. Elyoussfi S, Thomas BJ, Ciurtin C. Tailored treatment options for patients with psoriatic arthritis and psoriasis: review of established and new biologic and small molecule therapies. *Rheumatol Int* 2016 May;36(5):603-12.
22. Griffiths CE, Strober BE, van de Kerkhof P, et al; ACCEPT Study Group. Comparison of ustekinumab and etanercept for moderate-to-severe psoriasis. *N Engl J Med* 2010;362(2):118-28.
23. Langley RG, Elewski BE, Lebwohl M, et al. ERASURE Study Group; FIXTURE Study Group. Secukinumab in plaque psoriasis--results of two phase 3 trials. *N Engl J Med* 2014;371(4):326-38.
24. Griffiths CE, Reich K, Lebwohl M, et al. Comparison of ixekizumab with etanercept or placebo in moderate-to-severe psoriasis (UNCOVER-2 and UNCOVER-3): results from two phase 3 randomised trials. *Lancet* 2015;386(9993):541-51.
25. Araujo EG, Engbrecht M, Hoepken S, et al. Effects of ustekinumab versus tumor necrosis factor inhibition on enthesitis: Results from the enthesial clearance in psoriatic arthritis (ECLIPSA) study. *Semin Arthritis Rheum* 2018 Jun 13. pii: S0049-0172(18)30150-1.
26. Thaçi D, Blauvelt A, Reich K, et al. Secukinumab is superior to ustekinumab in clearing skin of subjects with moderate to severe plaque psoriasis: CLEAR, a randomized controlled trial. *J Am Acad Dermatol* 2015;73(3):400-9.
27. Cantini F, Niccoli L, Nannini C, et al. Second-line biologic therapy optimization in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis. *Semin Arthritis Rheum* 2017;47(2):183-92.