

## Psöriyatik Artrit Tedavisi

### Psoriatic Arthritis Treatment

Hatice BODUR

Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Kliniği, Ankara, Türkiye

#### Özet

Psöriyatik artrit (PsA) periferik eklemler, omurga ve entesis bölgelerinin kronik inflamatuvar artropatisidir. Geçmişte romatoid artrit (RA)ye göre hafif seyrettiği şeklinde bir yanlış düşünce vardı. Ancak son 20 yılda PsA'nın önceden düşünüldüğüne göre çok daha agresif seyrettiği görülmüştür. Bu nedenle yeni tedavi yaklaşımı daha agresiftir ve siklik veya intermitant tedavi yerine sürekli tedavi önerilmektedir. Hafif ve orta düzeyde semptomları olan ve progresif eklem hasarı bulguları olmayan hastalarda ilk basamakta seçilecek ilaç nonsteroidal antiinflamatuvar (NSAI) ilaçlardır. NSAI ilaçlara yanıt vermeyen ve progresif seyreden olgularda metotreksat, sulfasalazin, leflunomid, siklosporin gibi hastalık modifiye edici ilaçlar kullanılır. TNF- $\alpha$  antagonistlerinin (etanersept, infliksimab ve adalimumab) RA'daki etkisi görüldükten sonra bu ajanların PsA'daki etkisi de çalışılmış ve hastalığın tuttuğu bölgelerde (cilt, eklemler, entezisler) dramatik düzelmeler izlenmiştir ve PsA tedavisinde kullanılmaktadır. *Türk Fiz Tıp Rehab Derg 2008; 54 Özel Sayı 1: 31-3*

**Anahtar Kelimeler:** Psöriyatik artrit, tedavi

#### Summary

Psoriatic arthritis (PsA) is chronic inflammatory arthropathy of peripheral joints, spine and entheses. In the past, it was considered that PsA progresses mildly compared to Rheumatoid Arthritis (RA). However in last 20 years, it was seen that PsA progresses more aggressive than as considered before and continuous treatment is recommended instead of cyclic or intermittant treatment. In the patients with mild or moderate symptoms without signs of progressive joint destruction, nonsteroidal antiinflammatory (NSAI) drugs must be selected at first step. In the patients who don't respond to NSAI drugs and in which the disease progresses, disease modifying drugs as methotrexate, sulphasalazine, leflunomide, cyclosporine are used. After the effect of TNF- $\alpha$  antagonists (etanersept, infliximab, adalimumab) was seen in RA, the effect of these agents in PsA was studied and dramatic improvements were observed in all aspects of the disease (skin, joints, entheses) and they are used in the treatment of PsA. *Turk J Phys Med Rehab 2008; 54 Suppl 1: 31-3*

**Key Words:** Psoriatic arthritis, treatment

#### Giriş

Psöriyatik artrit (PsA) periferik eklemler, omurga ve entesis bölgelerinin kronik inflamatuvar artropatisidir. Psoriasislilerin %30 kadarında rastlanır. Çeşitli fenotipik subtiplerle ve değişken klinik seyirle karakterizedir. Psoriasis ve artrit ilişkisini ilk kez 1818'de Alibert tanımlamış ve o günden bugüne kadar hastalık hakkında pek çok şey öğrenilmiştir. Olguların çoğu kronik ve progresiftir; hastalık ciddi fonksiyonel kayba yol açar ve yaşam kalitesini düşürür (1,2).

#### Değerlendirme

Hastalık aktivitesini, progresyonunu ve tedavi yanıtını değerlendirmek için güvenilir ve uygun son durum ölçütlerinin kullanılması gerekir. Son yıllara kadar PsA'da değerlendirme ve son du-

rum ölçütlerine fazla ilgi duyulmamıştır. Ancak tedavideki önemli gelişmelerle birlikte bu konuya odaklanılmıştır. GRAPPA (The Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis) ve OMERACT (Outcome Measures in Rheumatology) PsA'da kullanılacak çeşitli son durum ölçütleri üzerinde çalışmaktadır. Periferik eklem ve cilt semptomlarının ve bulgularının, fonksiyonun, yaşam kalitesinin, halsizlik ve radyografik hasarın belirlenmesi gerekir. Bu ölçütlerin çoğu psoriasis için geliştirilmemiştir ve romatoid artrit (RA), ankilozan spondilit (AS) ve psoriasisden alınmış ve PsA'ya uyarlanmıştır. PsA'da sulfasalazin çalışmasında PsA için özgül bir cevap kriteri geliştirilmiştir. İlk yayınlanan biyolojik ajan olan etanersept çalışmasında ise aynı yöntem kullanılmış ve ilk kez Psöriyatik Artrit yanıt kriteri (PsARC) olarak adlandırılmıştır. Tablo 1'de Psöriyatik Artrit yanıt kriterleri görülmektedir. ACR (American College of Rheumatology) cevap kriterleri RA takibin-

de kullanılan çok değerli bir yöntemdir. ACR eklem sayısı (68 hassas ve 66 şiş eklem) 78 ve 76'ya çıkarılıp psoriasis uyarlanmıştır. Ellerin distal ve proksimal interfalangeal ve metakarpofalangeal eklemleri, ayakların metatarsofalangeal eklemleri, karpometakarpal ve bilek eklemleri, dirsekler, omuzlar, akromiyoklavikuler, sternoklavikuler, kalça, diz, talotibial ve midtarsal eklemlerde hassasiyet araştırılır. Kalçalar hariç diğer eklemlerde şişlik de araştırılır. ACR cevabında hassas eklem sayısı, şiş eklem sayısı, hastanın ağrı değerlendirilmesi, hastanın global değerlendirilmesi, hekimin global değerlendirilmesi, fonksiyon (Health Assessment Questionnaire) ve akut faz cevabı (C Reaktif Protein, Eritrosit sedimentasyon hızı) değerlendirilir. ACR 20/50/70 cevabı elde etmek için hassas eklem ve şiş eklem sayısında ve diğer 5 parametrenin en az üçünde sırasıyla %20-50-70 düzelmelidir. Çalışmalarda hem ACR ve hem de PsARC kriterleri kullanılmaktadır (3,4).

Aksiyel tutulum AS'dan farklı olarak her zaman yoktur ve heterojendir. Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) ve Dougados fonksiyonel indeksi kullanılabilir (3). Entesit değerlendirmede Mander indeksi ve Maastrich Ankylosing Spondylitis Enthesis Score (MASES) kullanılabilir. GRAPPA uygun yöntemi bulmak için çalışmalarını sürdürmektedir (3). Psoriasis Alan ve Şiddet İndeksi (PASI) cildi değerlendirmede dermatologlar tarafından kullanılan bir ölçektir (5).

Yaşam kalitesinin ve fonksiyon kaybının değerlendirilmesi de giderek daha fazla önem kazanmaktadır. Psöriyatik Artrit Yaşam Kalitesi Ölçeği (PsAQL) PsA'ya özgül olarak geliştirilmiştir (3). Sağlık Değerlendirme Anketi (HAQ) romatoloji alanında ortaya çıkmıştır ancak jenerik ölçek olarak gelişmiştir. Ülkemiz dahil birçok ülke diline çevrilmiş ve geçerlik güvenilirlik çalışması yapılmıştır. Cilt değerlendirilmesi için bir madde eklenerek psoriasis uyarlanmış ve HAQ-SK geliştirilmiştir (3,4,6).

Diagnostik laboratuvar test yoktur. Eritrosit sedimentasyon hızı ve özellikle C Reaktif Protein olmak üzere diğer akut faz reaktantları yükselebilir. İzlemede akut faz cevabı da değerlendirilir (7,8).

Yapısal hasarı radyolojik olarak değerlendirmede RA'da kullanılan, el ve ayaklarda erozyon ve eklem darlığını değerlendiren Sharp-van der Heijde yöntemi DİF eklemler de eklenerek PsA'ya uyarlanmıştır. Spinal ve sakroiliak tutulum için ise AS için geliştirilen Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index (BASRI) ve Stoke Ankylosing Spondylitis Spine Score (SASSS) kullanılabilir (9).

## Tedavi

Geçmişte PsA'nın RA'ya göre hafif seyrettiği şeklinde bir yanlış düşünce vardı. Ancak son 20 yılda PsA'nın önceden düşünüldüğüne göre çok daha agresif seyrettiği görülmüştür. PsA olgularının çoğu kronik ve progresiftir, konvansiyonel hastalık modifiye edici tedavilere rağmen olguların yaklaşık %20'sinde ağır, destrüktif ve deforme edici hastalık gelişir. RA gibi fonksiyonel sakatlık gelişir ve yaşam kalitesi düşer. Bu nedenle yeni tedavi yaklaşımı

mi daha agresiftir ve siklik veya intermitant tedavi yerine sürekli tedavi önerilmektedir. Etki hızlı başlamalı, sürekli olmalı ve toksisite minimal olmalıdır (1,11). Verilen tedavi hem artrit ve hem de cilt bulgularına etkili olmalıdır, hastanın fonksiyon kaybını azaltmalı ve yaşam kalitesini yükseltmelidir. Bu nedenle tedavi planı yapılırken interdisipliner bir yaklaşım çok önemlidir (10).

GRAPPA PsA'da kapsamlı ve fenotipe özgül bir tedavi yaklaşım şeması elde edebilmek için bu konuda yayınlanmış çalışmalardan elde edilen en iyi kanıtlar üzerinde çalışmaktadır. Şekil 1'de PsA'da GRAPPA'nın tedavi önerileri ve kanıt düzeyleri görülmektedir (1).

## Klasik İlaçlar

Hafif ve orta düzeyde semptomları olan ve progresif eklem hasarı bulguları olmayan hastalarda ilk basamakta seçilecek ilaç NSAİ (nonsteroidal antiinflamatuar) ilaçlardır. Bu ilaçlar inflamasyon, ağrıyı azaltır, mobilitayı artırır. Gastrointestinal yan etkileri kullanımı kısıtlayıcıdır. NSAİ ilaçlarla cilt bulguları araziyonik asit yolu lökotrienlere kaydı için kötüleşebilir ancak kontrollü çalışmalarda bunun büyük bir klinik önemi olmadığı görülmüştür (1,11).

Sistemik glukokortikoidlerden, ilacın kesilmesi esnasında püstüller cilt lezyonlarını artırabileceği için mümkün olduğunca kaçınılmalıdır. Oligoartiküler veya bir iki eklemde persistan artiriti olan poliartiküler olgularda intraartiküler kortikosteroid enjeksiyonu yapılabilir.

NSAİ ilaçlara yanıt vermeyen ve progresif seyreden olgularda metotreksat (MTX), sulfasalazin (SSZ), leflunomid (LEF), siklosporin (CsA) gibi hastalık modifiye edici ilaçlar kullanılır.

Sıklıkla ilk ilaç olarak MTX kullanılır, çünkü hem cilt ve hem de artrite etkili olduğu gösterilmiştir. Çalışmalarda 7,5-15 mg/hafta MTX ile iyi cevaplar alındığı bildirilmiştir. Bununla birlikte RA'ya göre hepatotoksisitenin neden PsA'da daha sık olduğu henüz açıklanamamıştır ve uzun süre kullanımı ile ilgili kuşkular mevcuttur. MTX izlemi konusunda yayınlanan rehberler de farklıdır. Amerikan Dermatoloji Derneği tedavi öncesi karaciğer biyopsisi ve toplam doz 1,5 grama ulaştığında biyopsi tekrarı önerirken, ACR tedavi öncesi biyopsiyi persistan enzim yüksekliği, hepatit B ve C enfeksiyonu ve aşırı alkol alımında önerir. Biyopsi tekrarı ise enzim testi sonuçlarına göre endikedir (1,11).

SSZ 2-3 g/gün dozlarında kullanılabilir. Periferik artrite etkilidir ancak aksiyel hastalığa ve cilt lezyonlarına etkisi gösterilememiştir.

CsA hem cilt ve hem de eklem bulgularına etkili olmakla birlikte toksik etkileri nedeniyle az kullanılır. En sık yan etkileri hipertansiyon ve nefrotoksitedir (1,11).

LEF hem cilt ve hem de eklem tutulumuna etkili ve iyi tolere edilen bir ilaçtır. 190 hastada yapılan bir çalışmada PsARC cevabı plasebo ile %30'a karşın LEF ile %59 olarak bildirilmiştir (12). Antimalaryal ilaçların cilt lezyonlarında eksaserbasyona yol açabildiği bildirilmiştir. Altın tuzları artrite etkili olmakla birlikte kullanımları toksisiteyi nedeniyle kısıtlıdır (1,11).

Tablo 1. Psöriyatik artrit yanıt kriterleri (PsARC).

|  |
|--|
| 4 kriterden 2'sinde düzelmeye (en az biri eklem skoru olmak üzere) ile diğerlerinde kötüleşme olmaması |
| Kriterler  |
| - Hastanın global değerlendirilmesinde (1 - 5 puan) bir puan düzelmeye                                 |
| - Hekimin global değerlendirilmesinde (1-5 puan) bir puan düzelmeye                                    |
| - Hassas/ağrılı (68) eklem sayısında azalma ( $\geq$ %30)  |
| - Şiş eklem (66) sayısında azalma ( $\geq$ %30)  |

## Biyolojik Ajanlar

**TNF $\alpha$  antagonistleri:** TNF- $\alpha$  antagonistlerinin RA'daki etkisi görüldükten sonra bu ajanların PsA'daki etkisi de çalışılmış ve hastalığın tuttuğu tüm bölgelerde (cilt, eklemler, entezisler) dramatik düzelmeler izlenmiştir. Mevcut üç TNF- $\alpha$  antagonisti; etanersept, infliksimab ve adalimumab PsA tedavisinde kullanılmaktadır.

**Etanersept:** Faz II ve faz III çalışmalarını takiben 2002'de Amerika'da FDA (Food and Drug Administration) onayı almıştır. TC Sağlık Bakanlığı onayı ise 2004 yılındadır. Haftada iki kez 25 mg subkutan olarak uygulanır. Çok merkezli faz III çalışmada cilt lezyonları, yaşam kalitesi ve fonksiyonlarda önemli düzelmeler ve radyolojik progresyonda inhibisyon izlenmiştir (1,13).

**İnfliksimab:** Açık çalışmalarda cilt ve eklem bulguları üzerinde etkisi görüldükten sonra 2 büyük plasebo kontrollü, benzer tasarımı çalışması yapılmıştır; IMPACT (Infliximab Multinational Psoriatic Arthritis Controlled Trial) ve bunu takiben IMPACT II çalışması. ACR ve PASI cevaplarında belirgin düzelmeler izlenmiştir. 0,2,6. haftalarda ve daha sonra 8 hafta arayla 5 mg/kg dozda intravenöz yavaş infüzyon şeklinde uygulanır (1,13). Sağlık Bakanlığı PsA'da kullanımı için 2005'de onay vermiştir.

**Adalimumab:** En son onay alan anti TNF- $\alpha$  ajandır. Açık çalışmada etkisi izlendikten sonra ADEPT (Adalimumab Effectiveness in PsA Trial) çalışması yapılmıştır. Cilt bulguları, radyolojik progresyon, fonksiyonel indeksler ve yaşam kalitesinde belirgin düzelmeler izlenmiştir. İki haftada bir 40 mg subkutan olarak uygulanır (1,13). Sağlık Bakanlığı onayı 2006 yılındadır.

British Society for Rheumatology'nin tedavi kılavuzunda (14) en az iki hastalık modifiye edici ilaçla standart tedaviye rağmen

(en az 6 ay ve en az 2 ayı standart dozda olmak üzere; intolerans veya toksisite dozu kısıtlamadıkça) aktif hastalığı olanlarda anti TNF- $\alpha$  tedavisi önerilmektedir. Bu klavuzda

PsA tedavisi için dışlama kriterleri RA'ya benzerdir. RA'dan farklı olarak yer alan öneriler ise şunlardır:

• Kümülatif dozu 1000 joule üstünde PUVA (psoralen ve ultraviyole A) tedavisi alan aktif psoriasisli hastalar, özellikle en az 1 yıl CsA alanlar. Bu tür hastalarda nonmelanoma kanser riski 6 kat artmıştır. Bu olgular dermatolog tarafından yıllık olarak kontrol edilmelidir.

• PsA olgularında HIV/AIDS insidansı artmıştır. HIV pozitif olgularda ajanların etkileri henüz bilinmediğinden bu tür durumlarda anti TNF- $\alpha$  kullanımından kaçınılmalıdır (14).

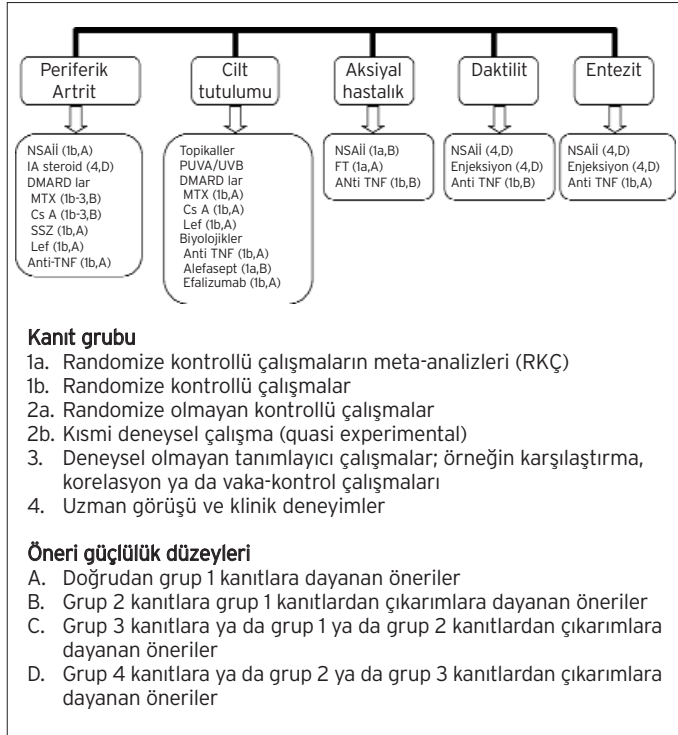
**Diğer Biyolojik Ajanlar:** T hücre aktivasyonunda 'ikincil sinyali' bloke ederek T hücreleri inhibe eden bir grup ilaç geliştirilmiştir.

Alefacept CD2 bellek T hücrelerine bağlanır ve antijen sunucu hücreler üzerindeki LFA-3 (Leucocyte function associated antigen) ile interaksyonunu önler. İnsan füzyon proteindir. Psoriasis tedavisinde FDA onayı almıştır. PsA için faz II çalışma tamamlanmıştır.

Efalizumab LFA-1'in CD11 subünitesine karşı insan antikorudur. Psoriasis tedavisinde onay almış ve PsA'da faz II çalışması tamamlanan ikinci ajandır. Bu ajanların kullanılmasıyla ilgili çalışmalar sürerken öte yandan yeni başka biyolojik ajanlar geliştirilmeye çalışılmaktadır (1,13).

## Kaynaklar

1. Turkiewicz AM, Moreland LW. Psoriatic Arthritis Current concept on pathogenesis oriented therapeutic options. Arthritis Rheum 2007;56:1051-66.
2. Mease P. Psoriatic arthritis update. Bulletin of the NYU Hospital for Joint Disease 2006;64:25-31.
3. Mease PJ, Antoni CE, Gladman DD, Taylor WJ. Psoriatic arthritis assessment tools in clinical trials. Ann Rheum Dis 2005;64 (Suppl II): ii49-ii54.
4. Taylor WJ. Assessment of outcome in psoriatic arthritis. Curr Opin Rheumatol 2004;16:350-356.
5. Berth-Jones J, Grotzinger K, Rainville C, Pham B, Huang J, Daly S, et al. A study examining inter- and intrarater reliability of three scales for measuring severity of psoriasis: Psoriasis Area and Severity Index, Physician's Global Assessment and Lattice System Physician's Global Assessment British Journal of Dermatology 2006;155:707-13.
6. Küçükdeveci AA, Sahin H, Ataman S, Griffiths B, Tennant A. Issues in cross-cultural validity: example from the adaptation, reliability, and validity testing of a Turkish version of the Stanford Health Assessment Questionnaire. Arthritis Rheum 2004 15;51:14-9.
7. Mease P, Goffe BS. Diagnosis and treatment of psoriatic arthritis. J Am Acad Dermatol 2005;52:1-19.
8. Gladman DD. Psoriatic arthritis. In: Haris ED, Budd RC, Firesten GS, Genoves MC, Sargent JS, Ruddy S, Sledge BC editors. Kelley's Textbook of Rheumatology. 7th ed. Philadelphia, Elsevier Saunders; 2005. p.1155-64.
9. Van Der Heijde D, Sharp J, Wassenberg S, Gladman DD. Psoriatic arthritis imaging: a review of scoring methods. Ann Rheum Dis 2005;64(Suppl II):61-4.
10. Gordon KB, Ruderman EM. The treatment of psoriasis and psoriatic arthritis: An interdisciplinary approach. J Am Acad Dermatol 2006;54:85-91.
11. Nash P, Clegg DO. Psoriatic arthritis therapy: NSAIDs and traditional DMARDs. Ann Rheum Dis 2005;64(Suppl II):74-7.
12. Kaltwasser JP, Nash P, Gladman D, Rosen CF, Behren F, Jones P, et al. Efficacy and safety of leflunomide in the treatment of psoriatic arthritis. Arthritis Rheum 2004;50:1939-50.
13. Mease PJ, Antoni CE. Psoriatic arthritis treatment: biological response modifiers. Ann Rheum Dis 2005;64(Suppl II):78-82.
14. Kyle S, Chandler D, Griffiths CEM, Helliwell P, Lewis J, McInnes I, et al. Guideline for anti- TNF-alpha therapy in psoriatic arthritis. Rheumatology (Oxford) 2005;44:390-7.



Şekil 1. PsA'da GRAPPA'nın tedavi önerileri ve kanıt düzeyleri. Önerilerin kalitesi (grubu ve güçlülük düzeyi) her terapötik ajanın yanında parantez içinde belirtilmiştir.

NSAİİ: Non-steroidal anti-inflamatuvar ilaç. IA: intra-artiküler, DMARD: hastalık modifiye edici anti-romatizmal ilaç, MTX: metotreksat, SSZ: sulfasalazin, CsA: siklosporin A, Lef: leflunomid, Anti-TNF: anti tümör nekrozis faktör, PUVA: psoralen ve ultraviyole ışını, UVB= ultraviyole B, FT: Fizik tedavi