

DİRENÇLİ PSÖRİYATİK ARTRİTLİ BİR OLGUDA ETANERCEPT TEDAVİSİ

Yrd. Doç. Dr. Erhan Çapkın, Yrd. Doç. Dr. Murat Karkucak, Dr. Gonca Özden,
Prof. Dr. Mehmet Tosun, Prof. Dr. Haşim Çakırbay

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Ana Bilim Dalı, Trabzon

ÖZET

Psöriyatik artrit (PsA) kutanöz psöriazis ile ilişki eklem inflamasyonu ile karakterize kronik sistemik inflamatuvar bir hastalıktır. Ankilozan spondilit ve romatoid artritteki gibi psöriyatik artritte de anti-tümör nekrozis faktör- α (TNF- α)'nın tedavide kullanımı, hem kutanöz hem de artiküler semptomlar üzerinde etkinliği gösterilmiş yeni ajanlardır. Aynı zamanda hastalarda bazı radyolojik düzelmelerde tespit edilebilir. Bu makalede geç dönem PsA'li (hem aksiyel hem de perife-

ral eklem tutulumlu), uzun dönem disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) tedavisi almış, renal fonksiyonları bozulmuş, yaygın psöriyatik döküntüleri bulunan ve anti-TNF α uygulamasıyla semptomlarda ve laboratuvar parametrelerinde belirgin düzeltme tespit ettiğimiz bir olguyu literatür bilgilerini tekrar gözden geçirerek rapor ettik.

Anahtar Kelimeler: Psöriyatik artrit, anti-tümör nekrozis faktör- α (Anti-TNF), etanercept **Nobel Med 2011; 7(1): 112-114**

ETANERCEPT TREATMENT IN A RESISTANT CASE WITH PSORIATIC ARTHRITIS

ABSTRACT

Psoriatic Arthritis (PsA) is a chronic systemic inflammatory disease characterized by joint inflammation associated with cutaneous psoriasis. As in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis, the use of Anti-tumor necrosis factor (TNF)-alpha in psoriatic arthritis is a therapeutic revolution: both articular and cutaneous efficacies have been shown, and some improvement is visible on

radiography. This case study demonstrates significant improvement on both laboratory measurements and clinical symptoms with TNF-alpha application for a late term PsA (with both axial and peripheral joint affected) patient, treated by long term disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs), with renal disorders and diffuse psoriatic eruptions with a review of current literature.

Key Words: Psoriatic artrit, anti-tumour necrosis factor (TNF)-alpha, etanercept **Nobel Med 2011; 7(1): 112-114**

GİRİŞ

Psöriyatik artrit (PsA) psöriazisli hastaların %7-34'inde görülen aksiyel iskeletin ve periferik eklemlerin kronik inflamatuvar bir hastalığıdır.¹⁻³ Gladman ve ark. PsA'nın ileri derecede deformitelere, erozif artropatiye ve iş gücü kaybına neden olduğunu rapor etmişlerdi.⁴ PsA, Romatoid Artrit'e (RA) kıyaslandığında daha fazla ağrıya, hareket kısıtlılığına ve emosyonel problemlere yol açtığı gösterilmiştir.⁵ PsA'li hastaların sinovyum ve eklem sıvısı incelemelerinde yüksek düzeyde tumor necrosis factor- α (TNF- α) tespit

edilmesiyle^{6,7} birlikte, son dekatta PsA'da anti TNF tedavi gündeme gelmiştir. Etanercept (ETN) solubl TNF reseptör antagonistidir. PsA'li hastalarda ETN tedavisinin eklem semptomlarını ve psöriyatik lezyonları azalttığı, radyolojik progresyonu inhibe ettiği gösterilmiştir.⁸

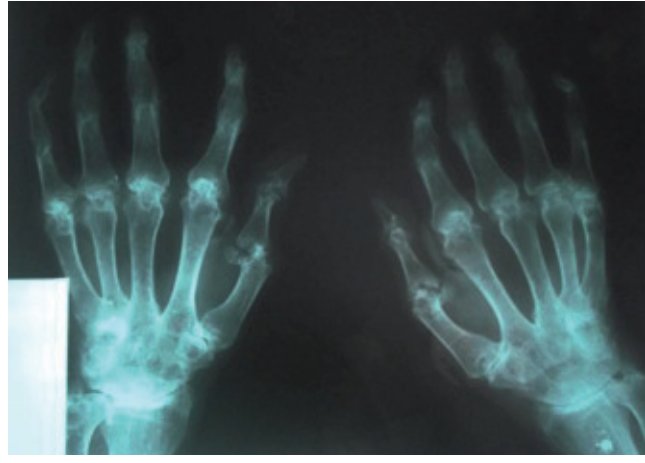
Bu makalede PsA tanısı ile takip ettiğimiz çeşitli "disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs)" tedavilerine rağmen hastalığı aktif olan, son dönemde renal problemler nedeniyle ETN tedavisi uyguladığımız bir vaka sunarak, PsA'da ETN tedavisinin →

eklem bulgularına ve deri lezyonlarına etkinliğini tartışmayı amaçladık.

OLGU SUNUMU

Elli sekiz yaşında erkek hasta yaygın psöriatik lezyonlar, birçok eklemdede ağrı, tutukluk ve hareket kısıtlılığı şikayetleriyle polikliniğimize başvurdu. Hasta yaklaşık 30 yıldır psöriazis, 15 yıldırda PsA tanısıyla çeşitli merkezlerde takip edilmiş. Hastalığına yönelik non-steroid anti inflamatuvar ilaçlar (NSAIDs), kortikosteroid ve DMARDs tedavisi uygulanmıştı. DMARD tedavisi olarak methotreksat (MTX) 15 mg/ hafta 1 yıl kullandığı dönemde inatçı beyaz küre düşüklüğü nedeniyle tedaviye ara verilmiş. Bir yıl sulfasalazine 500 mg 2X2 kullanmış ancak bu tedaviden de istenilen yanıt alınamamış. Düşük doz steroid ve NSAIDs ile hastanın takibine devam edilmiş ve yaklaşık 1 yıldır 150 mg/gün siklosporin, NSAID ve düşük doz kortikosteroid tedavisi almıyormuş. Psöriatik lezyonlarına yönelik çeşitli dönemlerde, psoralen plus UVA (PUVA) ve topikal medikal tedaviler kullanmıştı.

Fizik muayenede her iki el metacarpalpalangeal (MCP), distal interphalangeal (DIP), ve proksimal interphalangeal (PIP) eklemleri şiş görünümde palpasyonla hassasiyet, eklem hareketlerinde kısıtlılık ve interössez kaslarda atrofi mevcuttu. Her iki el bilek hareketleri tutuk ve ağrılı, sol el bilekte ısı artışı, her iki diz hareketleri ağrılı, hassas ve sol dizde efüzyon vardı. Sakroiliak kompresyon testi bilateral pozitif. Laboratuvar incelemesinde kreatinin 1,7 mg/dl (0,6-1,4 mg/dl), Hb 7,7 g/dl (13,5-18 g/dl), sedimentasyon (ESR) 86 mm/saat, C reaktif protein (CRP) 11,6 mg/dl (0-0,5 mg/dl) idi. Romatoid faktör ve anti-cyclic citrullinated peptide (anti CCP) negatifti. Diğer biyokimyasal parametrelerinde normal sınırlar içerisindeydi. Radyografik değerlendirmede her iki el 2,3,4 PIP ve DIP ankiloz, her iki MCP'lerde eklem aralığında daralmalar ve erozyonlar, her iki el karpal kemiklerde füzyon, her iki el bilek ekleminde skleroz ve eklem aralığında daralmalar mevcuttu (Şekil 1). Özel sakroiliak grafide her iki sakroiliak eklemdede ankiloz mevcuttu (Şekil 2). Tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde the Psoriasis Area and Severity Index (PASI) ve the Psoriatic Arthritis Response Criteria (PsACR) kullanıldı. İlk incelemede PASI skoru 12,5 idi. Hastanın onamı alınıp gerekli hazırlıklar yapıldıktan sonra, hastaya ETN 25 mg/ haftada 2 kez, 5 mg/gün prednizolon tedavisi başlandı. Renal fonksiyonlarında bozulma nedeniyle NSAID ve DMARD kullanılmasına müsaade edilmedi. 12 hafta sonra incelemesinde hastanın semptomlarında belirgin düzelme ile birlikte laboratuvar incelemesinde kreatinin 1 mg/dl, Hb 10mg/dl, ESR 24mm/saat, CRP 0,55 mg/dl olarak tespit edildi. PASI skoru 2,7'ye düştü ve hastanın



Resim 1. El grafisinde 2,3,4 PIP ve DIP ankiloz, her iki MCP'lerde eklem aralığında daralmalar ve erozyonlar, her iki el karpal kemiklerde füzyon, her iki el bilek ekleminde skleroz ve eklem aralığında daralmalar (Metacarpalpalangeal (MCP), distal interphalangeal (DIP), proximal interphalangeal (PIP))



Resim 2. Özel sakroiliak grafide her iki sakroiliak eklemdede ankiloz

mevcut durumu PsACR kriterlerini karşılıyordu. Hastanın tedavisi ETN 25 mg/hafta 2 kez, prednizolon 5 mg/gün aşırı olarak planlandı.

TARTIŞMA

PsA dekstrüktif, progresif ve eklemdede deformatelere neden olabilen inflamatuvar bir artrittir. Klasik radyolojik özellikleri ankiloz ve kemik rezorpsiyonudur. Hafif semptomları bulunan mono veya oligoartiküler tutulumlu hastalar NSAID ve/veya lokal kortikosteroid uygulamaları ile tedavi edilir. Artritte oral steroid tedavisi esnasında ani kesilmeler psöriatik lezyonlarının aktivasyonu için potansiyel bir risk olmasına rağmen, klinisyenler RA tedavisinde olduğu gibi PsA tedavisinde de düşük doz kortikosteroid kullanmaktadır. Sakatlığa neden olabilecek progresif erozif eklem tutulumlarında DMARDs tedavisi gerekebilir. Kanıtların yetersiz olmasıyla birlikte MTX, leflunamid, sulfasalazin ve →

**DİRENÇLİ PSÖRİATİK
ARTRİTLİ BİR OLGUDA
ETANERCEPT TEDAVİSİ**

siklosporin PsA'nın deri ve eklem bulgularında etkili olduğu ifade edilebilir. Günümüzde DMARD tedavisine dirençli veya kullanılmadığı durumlarda biyolojik ajan tedavisi klinik pratiğe girmiştir.^{9,10} Anti TNF tedavi hem deri hem de eklem tutulumunda etkinliği gösterilmiştir. ETN PsA artrit tedavisinde onay alan ilk biyolojik ajandır. Çözünebilir TNF reseptör antagonisti olan ETN, TNF- α 'ya bağlanarak TNF'nin hücre yüzeyine yapışmasını ve intraselüler sinyalizasyonu engeller.¹¹

Mease ve ark. 60 PsA'lı hastada ETN tedavisinin güvenilirliği ve etkinliğini inceledikleri çift kör plasebo kontrollü çalışmalarında, 12. hafta incelemelerinde hastaların %87'si PsARC'lerini karşılarken plasebo grubunda bu oran %23 idi. Ortalama PASI'deki düzelme ETN alan grupta %46 iken plasebo grubunda %9 idi. Benzer olarak ortalama hedef lezyondaki düzelme ETN alan hastalarda %50 iken plasebo alan hastalarda %0 idi. Yazarlar ETN tedavisinin iyi tolere edildiğini de rapor etmişlerdir.⁸

Mease ve ark. 205 PsA'lı hasta üzerinde yaptıkları başka bir plasebo kontrollü çalışmada 24 hafta süresince ETN 25mg/haftada 2 kez uygulamasıyla hastaların hem deri lezyonlarında hem de eklem semptomlarında belirgin düzelme tespit etmişlerdi. Bu çalışmada 12. haftada yapılan incelemelerinde ETN tedavisi alan hastaların %59'u American College of Rheumatology (ACR) %20 yanıt kriterlerini karşıladığını, plasebo grubunda bu oranı %15 olarak rapor etmişler. 24. haftada ETN tedavisi alan hastaların %23'ü PASI 75'i

karşılarken plasebo grubunda bu oran yalnızca %3 idi. 12. ayında modifiye total Sharp skoruna göre yapılan değerlendirmede ETN'nin radyolojik progresyonu azalttığı gösterilmiş.¹² Bu çalışmanın 2. yıl incelemelerinde radyolojik progresyonundaki inhibisyonun devam ettiği vurgulanmış.¹³

National Institute for Health and Clinical Excellence (NHS) psöriatik artrit tedavisinde etanercept ve infliksimab tedavisi başlıklı 2006 yılında yayımlanmış oldukları kılavuzda, Anti-TNF- α (etanercept, infliksimab) uygulamalarını 3 veya daha fazla eklem tutulumu olan ve en az 2 farklı DMARDs tedavisine (tekli veya kombine) yanıt alınamamış PsA'lı hastalarda önermektedir. Tedaviye yanıtı değerlendirmede 12. haftada yapılacak PsARC'a göre belirlenmesini uygun görmüştür.¹⁴

SONUÇ

Bizim vakamız eklem tutulum itibariyle hem periferik hem de aksiyel özellikler taşımaktaydı. Psöriatik lezyonları uzun dönem tedaviye dirençli idi. DMARD tedavilerine cevap alınamamış ve yan etkiler nedeniyle tedaviye ara verilmek zorunda kalınmıştı. ETN tedavisiyle deri ve eklem semptomlarında belirgin azalmanın yanı sıra renal fonksiyonlarda da iyileşme tespit ettik. DMARD tedavisine devam edilemeyen dirençli vakalarda anti-TNF- α ajanlar hem hekimlere hem de hastalara yeni bir ümit ışığı olmaktadır. PsA tedavisinde Anti TNF- α tedavisinin etkinliğini ve güvenilirliğini inceleyen çalışmalarla bu konunun daha da aydınlanacağı kanaatindeyiz.

İ	İLETİŞİM İÇİN: Yrd. Doç. Dr. Erhan Çapkin K.T.Ü. Tıp Fakültesi Farabi Hastanesi F.T.R. Kliniği TRABZON drcapkin@yahoo.com
✓	GÖNDERDİĞİ TARİH: 15 / 12 / 2008 • KABUL TARİHİ: 11 / 08 / 2009

KAYNAKLAR

- 1 Scarpa R, Oriente P, Pucino A, et al. Psoriatic arthritis in psoriatic patients. Br J Rheumatol 1984; 23: 246-250
- 2 Tuncer S. Psoriatic Arthritis Türkiye Klinikleri J Int Med Sci 2005; 1: 32-38
- 3 Espinoza LR, Cuellar ML, Silveira LH. Psoriatic arthritis. Curr Opin Rheumatol 1992; 4: 470-478
- 4 Gladman DD, Shuckett R, Russell ML, Thome JC, Schacter RK. Psoriatic arthritis- analysis of 220 patients. Q J Med 1987; 62: 127-141
- 5 Husted JA, Gladman DD, Farewell VT, Cook RJ. Health-related quality of life of patients with psoriatic arthritis: a comparison with patients with rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2001; 45: 151-158
- 6 Partsch G, Steiner G, Leeb BF, et al. Highly increased levels of tumor necrosis factor- α and other proinflammatory cytokines in psoriatic arthritis synovial fluid. J Rheumatol 1997; 24: 518-523.
- 7 Ritchlin C, Haas-Smith SA, Hicks D, et al. Patterns of cytokine production in psoriatic synovium. J Rheumatol 1998; 25: 1544-1552
- 8 Mease PJ, Goffe BS, Metz J, et al. Etanercept in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a randomised trial. Lancet 2000; 356: 385-390.
- 9 Leung YY, Tam LS, Kun EW, Li EK. Psoriatic arthritis as a distinct disease entity. J Postgrad Med 2007; 53: 63-71
- 10 Gül U, Gönül M, Kiliç A, et al. Treatment of psoriatic arthritis with etanercept, methotrexate, and cyclosporin A. Clin Ther 2006; 28: 251-254.
- 11 Iyer S, Yamauchi P, Lowe NJ. Etanercept for severe psoriasis and psoriatic arthritis: observations on combination therapy. British Journal of Dermatology 2002; 146: 118-121.
- 12 Mease PJ, Kivitz AJ, Burch FX, et al. Etanercept treatment of psoriatic arthritis: safety, efficacy, and effect on disease progression. Arthritis Rheum 2004; 50: 2264-2272.
- 13 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. The Journal of Rheumatology 2006; 33: 3
- 14 <http://guidance.nice.org.uk/TA104>