

Türkiye Romatoloji Derneği psoriyatik artrit ulusal tedavi önerileri

Turkish Society for Rheumatology recommendations for the management of psoriatic arthritis

Umut Kalyoncu, Eftal Yücel, Şule Yavuz, Kenan Aksu, Süleyman Özbek, Emire Seyahi, Timur Pırıldar, Şenol Kobak, Esen Kasapoğlu, Murat İnanç

Türkiye Romatoloji Derneği, Psoriyatik Artrit Tedavi Önerileri Komitesi

Özet

Amaç: Psoriyatik artrit (PsA) hastalarının yönetimi için yeni tedavi seçenekleri son yıllarda ortaya çıkmıştır. Bu çalışmada, PsA hastalarının Türkiye Romatoloji Derneği'nin (TRD) ulusal tedavi önerilerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Nisan 2017 tarihinde TRD Yönetim Kurulu'nun belirlediği 10 romatoloji uzmanı ile birlikte PsA tedavi önerileri ile ilgili uzlaşma toplantısı yapıldı. Bu toplantıda uluslararası tedavi önerilerinden EULAR ve GRAPPA önerileri tartışıldı. Ayrıca ülkemizdeki PsA konusunda yapılmış olan çalışmalar da gözden geçirildi. Genel tedavi prensipleri, NSAİİ, glukokortikoid, sentetik DMARD ve biyolojik DMARD kullanım prensipleri tartışıldı. Ayrıca periferik artrit, entezit, daktilit ve aksiyal tutulum tedavi şemaları belirlendi. Bu tedavi öneri taslağı TRD Ulusal Kongresinde 39 TRD üyesi tarafından oylandı. Ortalaması 8 ve üzerinde olan öneriler kabul edildi. Ayrıca her bir uzman özelinde, önerinin 10 üzerinden 8 ve üzeri kabul yüzdeleri hesaplandı.

Bulgular: PsA tedavi önerilerinde 6 genel prensip belirlendi. PsA ölçüm değerlendirme en düşük kabul oranıyla önerilerde yeri aldı. NSAİİ kullanımı ile ilgili 2, glukokortikoid kullanımı ile ilgili de 2 öneri belirlendi. Biyolojik DMARD kullanımından önce sentetik DMARD'ların kullanılması gerektiği belirtildi. Sentetik DMARD sonrası ilk seçenek olarak anti-TNF tedavilerin seçilmesi önerildi. Anti-TNF kullanımı ile ilgili 5 alt öneri yapıldı. Anti-TNF'ye yanıtız veya anti-TNF'yi tolere edemeyen hastalarda anti-IL-17, anti-IL-12/23 veya JAK-kinaz inhibitörlerinin herhangi bir sıra gözetmeksizin kullanılabilirliği önerildi. Sekukinumab'ın aksiyal tutulumda tercih edilecek bir ajan olduğu da önerildi.

Sonuç: TRD PsA-2017 önerileri ülkemizde kas-iskelet hastalıkları ile ilgilenen romatoloji ve romatoloji dışı hekimlere yol göstermesi için hazırlanmıştır. İlerleyen yıllarda özellikle anti-TNF dışı biyolojik tedavi ile ilgili tecrübelerin oluşması ile TRD-PsA önerilerinde güncelleme yapılması gerekebilir.

Anahtar sözcükler: Türkiye Romatoloji Derneği (TRD), öneriler, psoriyatik artrit

Summary

Objective: Recently, new treatment options were advanced for the management of psoriatic arthritis (PsA). In this study, we decided to develop national PsA treatment recommendation of Turkish Society for Rheumatology (TRD).

Methods: In the April 2017, consensus meeting for PsA treatment recommendation were performed with 10 TRD steering committee members. In these meeting, international recommendations, such as EULAR and GRAPPA, discussed. Moreover, national PsA studies were reviewed. General treatment principles, using of NSAID, glucocorticoids, synthetic DMARDs and biological DMARDs were discussed. Flowchart of peripheral arthritis, enthesitis, dactylitis, and axial involvement were also developed. Draft national PsA recommendation items were voted in TRD National Congress by 39 TRD members. Recommendation items were accepted if mean was 8 or more. Furthermore, for each recommendation items, percentage of acceptance were also calculated.

Results: Six general treatment principals were developed and approved ratio were found in the assessment of PsA outcomes. Two for each recommendation items were accepted for NSAID using and glucocorticoid using. Before biological DMARDs, synthetic DMARDs must be used. After synthetic DMARDs, anti-TNF drugs were the first biological treatment options. For anti-TNF using, 5 different items were defined. Patient who unresponsive or intolerant to anti-TNF drugs, anti-IL-17, anti-IL12/23, or JAK kinase inhibitors may be used without any order. Secukinumab may be used for the axial involvement of PsA patients.

Conclusion: Turkish Society for Rheumatology PsA-2017 treatment recommendation were developed for both rheumatologist and physicians related with musculoskeletal diseases. In the future, TRD-PsA recommendation may be updated after collecting more experience about other than anti-TNF biological DMARDs.

Keywords: Turkish Society for Rheumatology (TRD), recommendation, psoriatic arthritis

İletişim / Correspondence:

Prof. Dr. Umut Kalyoncu, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, Ankara.
e-posta: umut.kalyoncu@yahoo.com

Geliş tarihi / Received: Mayıs / May 25, 2018, Kabul tarihi / Accepted: Mayıs / May 25, 2018

Çıkar çakışması / Conflicts of interest: Dr. Umut Kalyoncu Abbvie, Janssen, Pfizer, MSD, Novartis, UCB firmalarına bilimsel danışmanlık vermektedir. / Dr. Umut Kalyoncu provides scientific consultancy service to Abbvie, Janssen, Pfizer, MSD, Novartis, UCB.

www.romatolojidergisi.org
doi:10.2399/raed.18.18021
Karekod / QR code:



Psoriyazis toplumda sık görülen bir cilt rahatsızlığıdır, sıklığı ülkeden ülkeye değişmekle birlikte yaklaşık %2 olarak kabul edilmektedir.^[1] Psoriyatik artrit (PsA), psoriyazis hastalarının %10 ila 30'unda gelişmektedir.^[1] Enflamatuvar romatizmal hastalıklar arasında spondiloartrit alt grubunda sınıflanmaktadır ve meydana getirdiği eklem ve eklem dışı patolojilere bağlı olarak kendisine özgü zengin bir klinik tablo oluşturmaktadır. PsA, psoriyaziste görülen cilt ve tırnak tutulumunun yanı sıra periferik artrit, entezit, daktilit ve omurga lezyonlarına neden olmaktadır. Çeşitli komorbid hastalıkların da bu zeminde ortaya çıktığı gözlenmektedir. Bu nedenle PsA yerine psoriyatik hastalık (*psoriatic disease*) kavramı da son yıllarda önem kazanmaktadır.^[1]

PsA hastalarında tedavi yönetimi karmaşık tutulum şekillerini göz önünde bulundurmaya gerektirmektedir. Nitekim iki uluslararası kuruluş tarafından tedavi önerileri oluşturulurken bu zengin tutulum spektrumu göz önüne alınmıştır. 'European League against Rheumatism' (EULAR) ve 'Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis' (GRAPPA) tarafından PsA tedavi rehberleri yayınlanmıştır.^[2,3] EULAR tarafından 2009 yılında ilk tedavi rehberi yayınlanmış ve 2016 yılında bu rehberin güncellenmesi yapılmıştır.^[4] Benzer şekilde GRAPPA tarafından 2010 yılında tedavi rehberi yayınlanmış ve 2015 yılında güncellenmesi yapılmıştır.^[5] PsA hastalarında 2009–2015 yılları arasında yeni tedavi seçenekleri ortaya çıkmış ve tedavide güncelleme gerektirmiştir.

Her ülkenin kendisine özgü şartları ve hasta profili bulunmaktadır. Ülkemizde romatoloji hekimlerini temsil eden Türkiye Romatoloji Derneği (TRD) 2017 yılında romatolog ve romatolog olmayan hekimlere konuyla ilgili görüşlerini yansıtmak ve bu konudaki farkındalığı artırmak amacıyla belli konularda tedavi önerilerinin oluşturulmasını kararlaştırmıştır. Bu yazıda PsA konusunda TRD Yönetim Kurulu tarafından yetkilendirilen komite tarafından belirlenen PsA tedavi önerileri açıklanmaktadır.

Gereç ve Yöntem

TRD tarafından 2017 Nisan ayında Ulusal PsA Tedavi Önerileri Komitesi kurulmuştur. Bu komitenin bir başkanı, bir raportörü ve 9 üyesi bulunmaktadır. Nisan 2017 tarihinde yapılan ilk oturumda aşağıdaki konular görüşülmüştür.

- EULAR ve GRAPPA PsA tedavi önerileri neleri içermektedir?
- Ülkemizden yapılan PsA çalışmalarında hangi sonuçlara ulaşılmıştır?

Sunumların tartışılmasından sonra aşağıdaki konularda fikir birliğine ulaşılmıştır:

1. Tedavi önerilerinin genel mantığı
2. Genel tedavi prensipleri
3. PsA tedavisinin amacı
4. NSAİİ ilaç kullanımı
5. Glukokortikoid kullanımı
6. Sentetik DMARD kullanımı
7. TNFi tedavilerin kullanımı ve yeri
8. TNFi dışı biyolojik tedavilerin kullanımı ve yeri
9. Periferik artrit, entezit, daktilit, aksiyal tutulumda tercih edilecek yaklaşımlar

PsA tedavi önerileri TRD'nin tedavi önerileri oluşturma rehberine uygun şekilde Ekim 2017 tarihinde TRD Ulusal Kongresinde oylanmıştır. Bu oylamaya 39 TRD üyesi uzman katılmıştır. PsA tedavi önerilerine romatoloji uzmanlarının kabul oranları belirlenmiştir. Önerilerin kabul edilme oranları şu şekilde hesaplanmıştır. Her bir önerinin kabul edilme oranları ortalama ve standart sapma olarak hesaplanmıştır. Ortalaması 8 ve üzerinde olan öneriler kabul edilmiştir. Ayrıca her bir uzman özelinde, önerinin 10 üzerinden 8 ve üzeri kabul yüzdeleri hesaplanmıştır.

TRD Psoriyatik Artrit Önerileri

1. Tedavi Önerilerinin Genel Mantığı

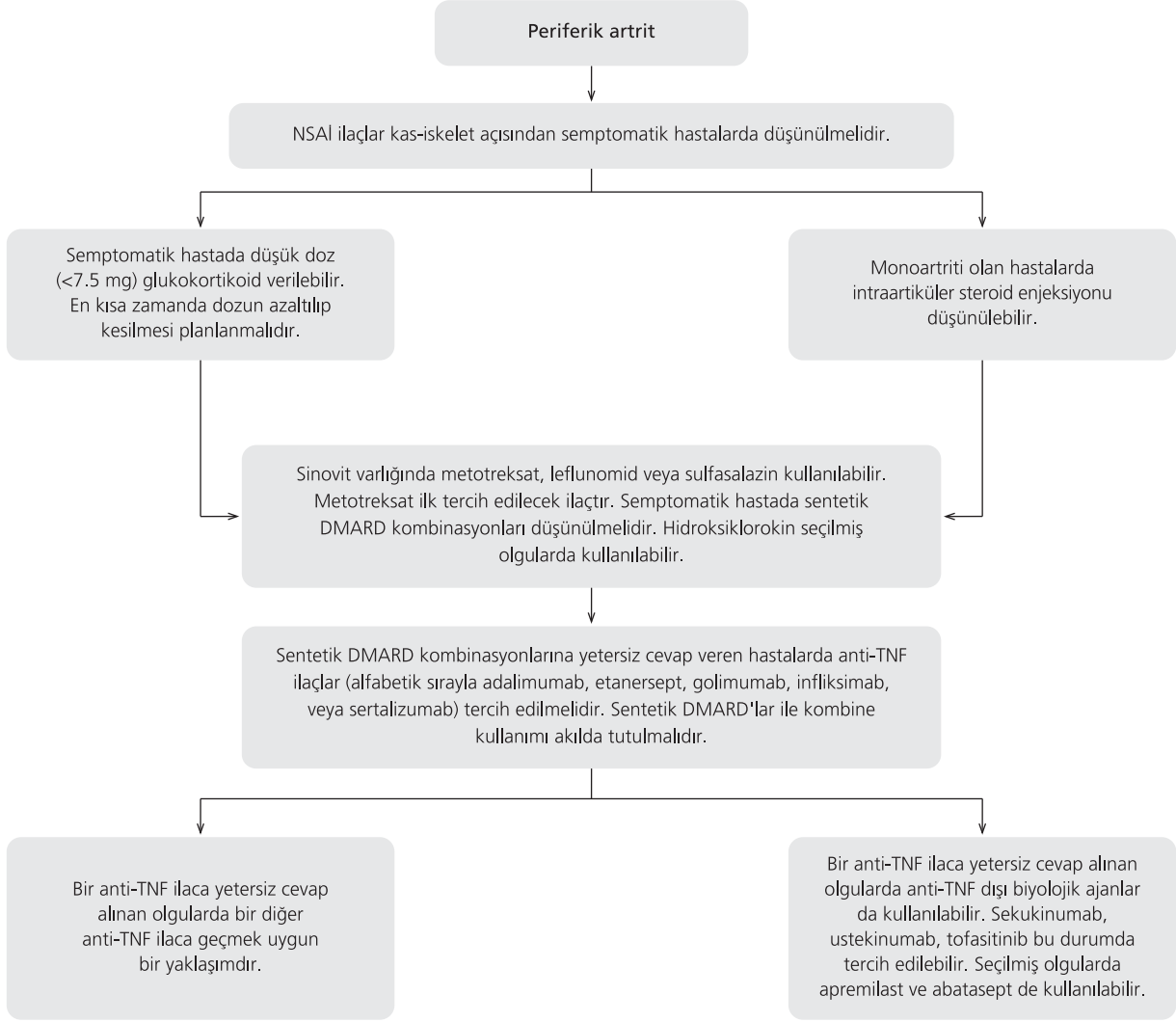
PsA hastalarında temel olarak iki farklı aşamada öneriler yapılabilmektedir. Birincisi PsA hastalarında tutulan yerin baskınlığına göre tedavinin düzenlenmesidir. Örneğin, aksiyal sistemi baskın olan hastalarda hangi tedavinin ön plana çıkarılacağı gibi. İkinci yaklaşım ise ilaç düzeyinde tedavinin düzenlenmesidir. Biyolojik tedavilerin verilmesi, monoterapi veya kombine sentetik DMARD kullanımı benzeri. Ulusal TRD PsA tedavi önerileri oluşturulurken her iki yaklaşım da hesaba katılmıştır (**Tablo 1** ve **Şekil 1–4**).

2. Genel Tedavi Prensipleri

TRD PsA tedavi önerilerinin genel prensipleri **Tablo 1**'de, öneri no A–G arasında verilmiştir. TRD üyeleri tarafından genel tedavi prensipleri yüksek oranda kabul görmüştür. Hastaların standart ölçüm parametreleri ile birlikte takip edilmesi konusunda da fikir birliğine varılmıştır. Ancak eklem aktivitesini değerlendirmek amacıyla kullanılması önerilen DAPSA (*disease activity index for psoriatic arthritis*), ve genel değerlendirme amacıyla MDA (*minimal disease activity*) kullanılabilirliği tüm öneriler arasında en düşük oranda kabul edilmiştir.^[6]

Tablo 1. TRD psoriyatik artrit tedavi önerileri.

Öneri No	Genel prensipler	Ortalama (SD)	Kabul \geq 8 (%)	
A	PsA hastalığının yönetimini romatoloji uzmanı yapar. Cilt bulguları baskın hastalarda dermatoloji bölümü ile yakın ilişki kurulmalı ve tedavi kararı baskın tutulum dikkate alınarak ortaklaşa verilmelidir.	9.3 \pm 1.8	94.5	
B	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 \pm 0.4	100	
C	PsA hastalarında temel amaç yaşam kalitesini en üst düzeye çıkartmak için mümkün olan en düşük hastalık aktivitesine ulaşılmasıdır.	9.6 \pm 0.5	100	
D	PsA hastaları değerlendirilirken eklemler, aksiyal tutulum, entezler, daktilit, deri ve tırnak değişiklikleri hesaba katılmalıdır. Tedavi kararı ağırlıklı tutulumu göre ayarlanmalıdır.	9.7 \pm 0.4	100	
E	Tedavinin başlangıcında ve takipler sırasında hastalık aktivitesini yansıtan standart ölçüm parametreleri kullanılmaya çalışılmalıdır.	8.7 \pm 1.8	94.5	
F	Standart ölçüm parametreleri olarak DAPSA, MDA birleşik puanlamaları kullanılabilir.	8.1 \pm 1.8	76.9	
G	Hastanın değerlendirilmesi aşamasında komorbiditeler, örneğin obezite, metabolik sendrom, gut, diabetes mellitus, kardiyovasküler hastalıklar, karaciğer hastalıkları, depresyon ve anksiyete dikkate alınmalıdır.	9.5 \pm 0.5	100	
Tedavi önerileri		Kanıt düzeyi	Ortalama (SD)	Kabul \geq 8 (%)
1a	NSAI ilaçların artrit, entezit, daktilit ve aksiyal tutulumda semptomatik amaçla kullanımları uygundur.	1b	9.6 \pm 0.6	100
1b	NSAI ilaçların uzun süreli kullanımında komorbid durumlar eşliğinde yarar-zarar dengesi gözletilmelidir.	4	9.5 \pm 0.6	100
2a	Glukokortikoid enjeksiyonları periferik eklemlere (özellikle monoartritte), sakroiliyak eklemlere, daktilit ve entezit tedavisine yönelik olarak yapılabilir. Uyarı: Yük taşıyan entez bölgelerine enjeksiyon yapılırken rüptür riskinden dolayı dikkatli olunmalıdır.	3b	9.2 \pm 0.9	94.5
2b	İnflamatuvar 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 psoriyazis lezyonlarında tepkisel artışa neden olabileceği akılda tutulmalıdır.	4	9.0 \pm 1.2	92.1
3a	Sentetik DMARD olarak metotreksat ^a , leflunomid ^b ve sulfasalazin ^c kullanılabilir.	^a 1b, ^{b,c} 3	9.4 \pm 0.8	94.5
3b	Metotreksat ilk tercih edilecek sentetik DMARD'dır (özellikle deri tutulumu belirgin olan hastalarda).	1b	9.7 \pm 0.5	100
3c	Sentetik DMARD'lar erken dönemde (ilk 3 ay içerisinde) periferik artrit ve daktilit varlığında başlanmalıdır.	4	9.6 \pm 0.5	100
3d	Sentetik DMARD'lara yetersiz yanıt alınan hastalarda bu ilaçlar kombine olarak kullanılabilir. Uyarı: Sentetik DMARD'ların kombine kullanımında oluşabilecek istenmeyen etkiler gözletilmelidir	4	8.6 \pm 1.7	84.6
4a	Sentetik DMARD tedavisine yetersiz yanıt alan veya intolerans geliştiren hastalarda biyolojik DMARD'lar kullanılabilir	1b	9.3 \pm 0.6	100
4b	Biri metotreksat olmak üzere sentetik DMARD tedavilerine yanıt kabul edilen veya intoleransı olan hastalarda ilk seçilecek biyolojik DMARD'lar TNF inhibitörleridir. Bu gruptan adalimumab, etanersept, golimumab, infliksimab, veya sertolizumab kullanılabilir.	1a	9.3 \pm 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 \pm 0.6	100
4d	TNF inhibitörleri ile sentetik DMARD'ların kombine kullanımı daha belirgin etki sağlayabilir ve biyolojik ilaçlara devamlılığı artırabilir	4	9.3 \pm 0.7	97.4
4e	Bir TNF inhibitörüne yanıtızlık durumunda diğer bir TNF inhibitörü denenebilir.	1b	9.4 \pm 0.6	100
5a	TNF inhibitörlerine yanıtızlık durumunda veya kullanılmadığı şartlarda diğer biyolojik DMARD'lar kullanılabilir. • IL12/23 blokajı (ustekinumab) • IL-17A blokeri (sekukinumab) • JAK-kinaz inhibitörleri (tofasitinib) etkili tedavi seçenekleridir.	1b	9.4 \pm 0.6	97.4
5b	TNF inhibitörlerine yetersiz yanıt veren periferik artrit, daktilit ve entezit varlığında • Sekukinumab • Ustekinumab • Tofasitinib kullanılabilir	1b	8.3 \pm 2	92.3
5c	Anti-TNF tedaviye yetersiz cevap veren aksiyal tutulum varlığında sekukinumab kullanılabilir.	4	8.6 \pm 2.1	94.5



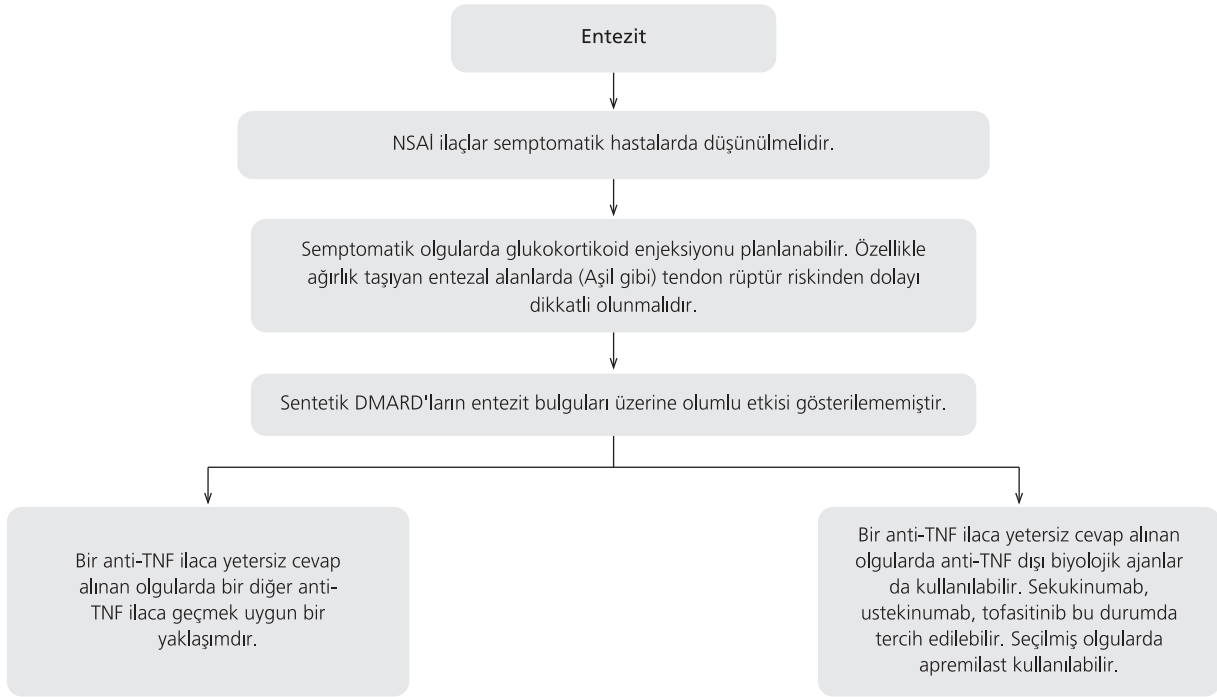
Şekil 1. PsA hastalarında periferik artrit tedavisi akış şeması.

PsA heterojen bir hastalık grubunu oluşturmaktadır ve engellilik geliştirme potansiyeli vardır. Başta romatolog ve dermatolog olmak üzere fiziksel tıp uzmanları, gastroenterolog, oftalmolog, kardiyolog, endokrinolog gibi birçok uzmanlık dalı ile birlikte multidisipliner yaklaşımı gerektirmektedir. Genel olarak kas-iskelet bulgularının yönetimi romatoloji uzmanının sorumluluğundadır, klinik olarak belirgin cilt tutulumu varlığında romatoloji ve dermatoloji uzmanlarının işbirliği mutlaka olmalıdır. Hasta ve romatoloji uzmanı arasında tedavinin etkinliği, yan etkileri ve maliyeti tartışılıp kar-zarar dengesi içinde en uygun bakım sağlanmalıdır. PsA hastalarının tedavilerindeki asıl amaç yaşam kalitesini en üst düzeye çıkarmaktır. Hastanın semptomlarının kontrolü, hasarın önlenmesi, fonksiyonlarının düzenlenmesi, sosyal katılımının sağlanabilmesi, enflamasyonun baskılanması bu

amaça yönelik olarak planlanmalıdır. PsA her ne kadar temelde eklemleri ilgilendiren bir hastalık olsa da eklem dışı bulgular, metabolik sendrom, kardiyovasküler hastalıklar ve diğer komorbid durumların da tedavinin yönetiminde mutlaka akılda tutulması gerekmektedir.

3. PsA Tedavisinin Amacı

Genel olarak enflamatuvar artrit hastalarının tedavi amacı, hastalığın hasarsız olarak devam etmesinin sağlayacak en düşük enflamatuvar aktivite düzeyine ulaşmaktır.^[2,3] Bedenen ve ruhen iyilik hali ile birlikte yüksek yaşam kalitesinin sağlanması da amaçlar arasındadır. PsA hastalarında da remisyon veya düşük hastalık aktivitesine ulaşmak amaçlanmaktadır.^[6] PsA'da remisyonun tanımı şu şekilde yapılmaktadır.^[7] Hassas ve şiş eklem olmaması, daktilit, entezit, enflamatuvar bel ağrısı ve diğer eklem



Şekil 2. PsA hastalarında entezit tedavisi akış şeması.

dışı bulguların hiçbirisi bulunmamalı, akut faz yanıtları normal düzeyde olmalı (eritrosit sedimentasyon hızı kadınlarda 30 mm/saat, erkeklerde 20 mm/saat altına inmesi, CRP'nin 0.5 mg/dl'den az olması), ayrıca yorgunluk ve ağrı görsel analog skalasının (VAS) 100 üzerinden 10 mm'nin altında olması, sabah tutukluğunun 15 dakikadan az olması gerekmektedir. Remisyon PsA'da çok zor ulaşılabilecek bir hedef olarak görülmektedir. Bu nedenle daha ulaşılabilir bir hedef olarak "minimum hastalık aktivitesi" tanımlanmıştır.^[8] Minimum hastalık aktivitesi için aşağıdaki 7 ölçütten en az 5 tanesi bulunmalıdır:

- i. Ağrı VAS <15
- ii. Global hastalık aktivitesi VAS <20
- iii. HAQ-DI skoru ≤ 0.5
- iv. Hassas eklem sayısı ≤ 1
- v. Şiş eklem sayısı ≤ 1
- vi. PASI skoru ≤ 1
- vii. Entezit skoru ≤ 1

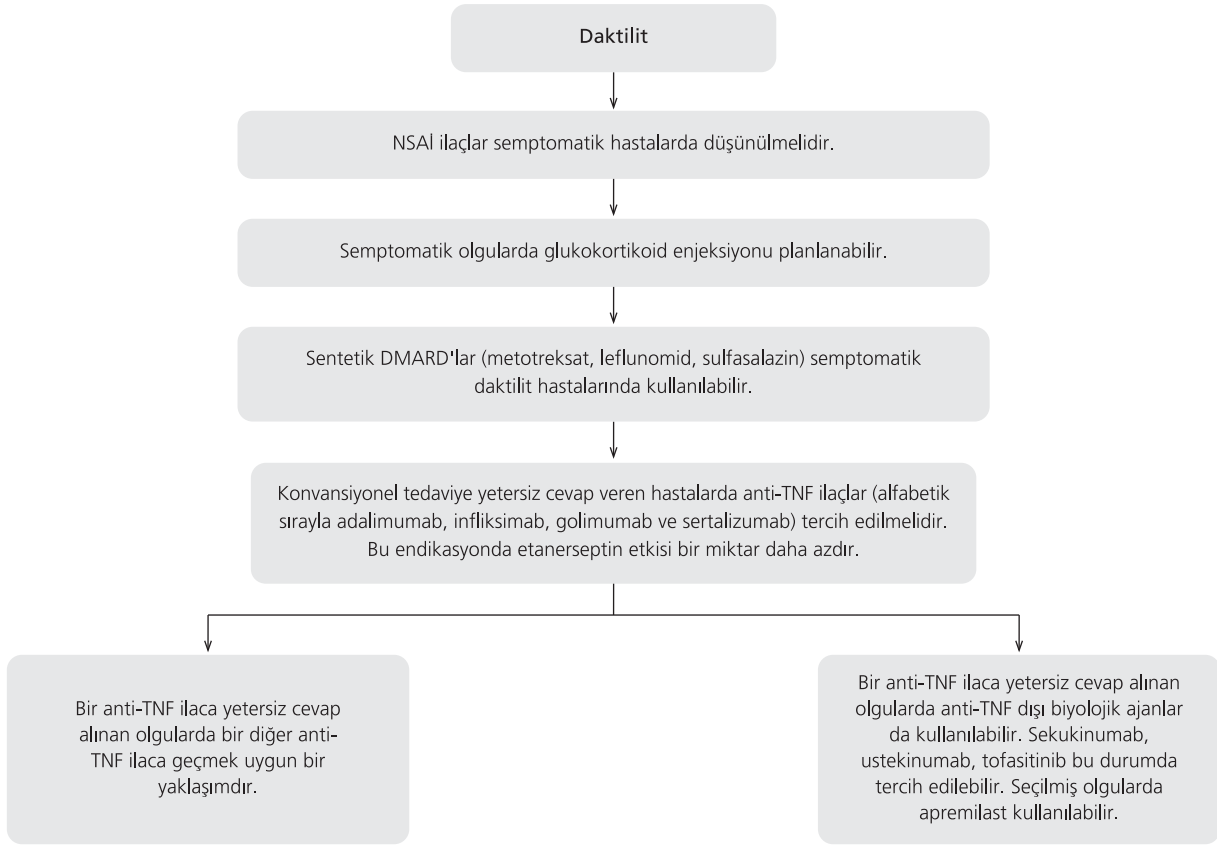
Minimum hastalık aktivitesini değerlendirmek için VAS sorgulaması ile hastanın ağrı ve global hastalık aktivitesi değerlendirilmeli, fonksiyonel durumu HAQ-DI skoru ile, deri tutulumu PASI skoru ile, şiş/hassas eklem sayısı ve entezit durumu fizik muayene ile belirlenmelidir. Ülkemizde yapılan çok merkezli kesitsel bir çalışmada PsA hastalarının %42.5'inde minimal hastalık aktivitesi hedefine ulaşabildiği gösterilmiştir.^[9]

4. PsA Hastalarında NSAİİ İlaç Kullanımı

PsA hastalarında NSAİİ ilaçların kullanımı yüksek oranda kabul görmüştür (Tablo 1, öneri no 1a ve 1b). NSAİİ ilaçlar PsA hastalarında kas-iskelet semptomlarını azaltmak amacıyla kullanılabilir.^[2,3] NSAİİ ilaçların deri bulgusu üzerinde bilinen bir etkisi yoktur. NSAİİ ilaçlar, aksiyal tutulumu olan PsA hastalarında kullanımı kuvvetli bir şekilde önerilmekle birlikte, periferik artrit ve entezit durumunda da kullanılabilirler.^[2,3] Aktif hastalığı devam eden PsA hastalarında 3 aydan daha uzun süre tek başına kullanımları uygun değildir. PsA özelinde NSAİİ ilaçlar arasında etkinlik ve güvenilirlik açısından fark bulunmamaktadır.^[2,3] NSAİİ ilaçlar özellikle koroner kalp hastalığı, konjestif kalp yetmezliği, yağlı karaciğer, kronik böbrek hastalığı, Hepatit B, Hepatit C ve enflamatuvar bağırsak hastalığı gibi komorbid hastalıklar durumunda olası olumsuz yan etkiler hesaba katılarak kullanılmalıdır.^[2,3]

5. PsA Hastalarında Glukokortikoid Kullanımı

PsA hastalarında glukokortikoid enjeksiyonu yapılması ve mümkün olan en düşük doz ve sürede glukokortikoid kullanılması yüksek oranda kabul görmektedir (Tablo 1, öneri no 2a ve 2b). Bu önerinin kanıt düzeyi düşüktür. Glukokortikoidler PsA hastalarında oral yolla veya enjeksiyon şeklinde kullanılabilirler. Semptomatik hastada glukokortikoid enjeksiyonu sakroiliak eklem, periferik eklem,



Şekil 3. PsA hastalarında daktilit tedavisi akış şeması.

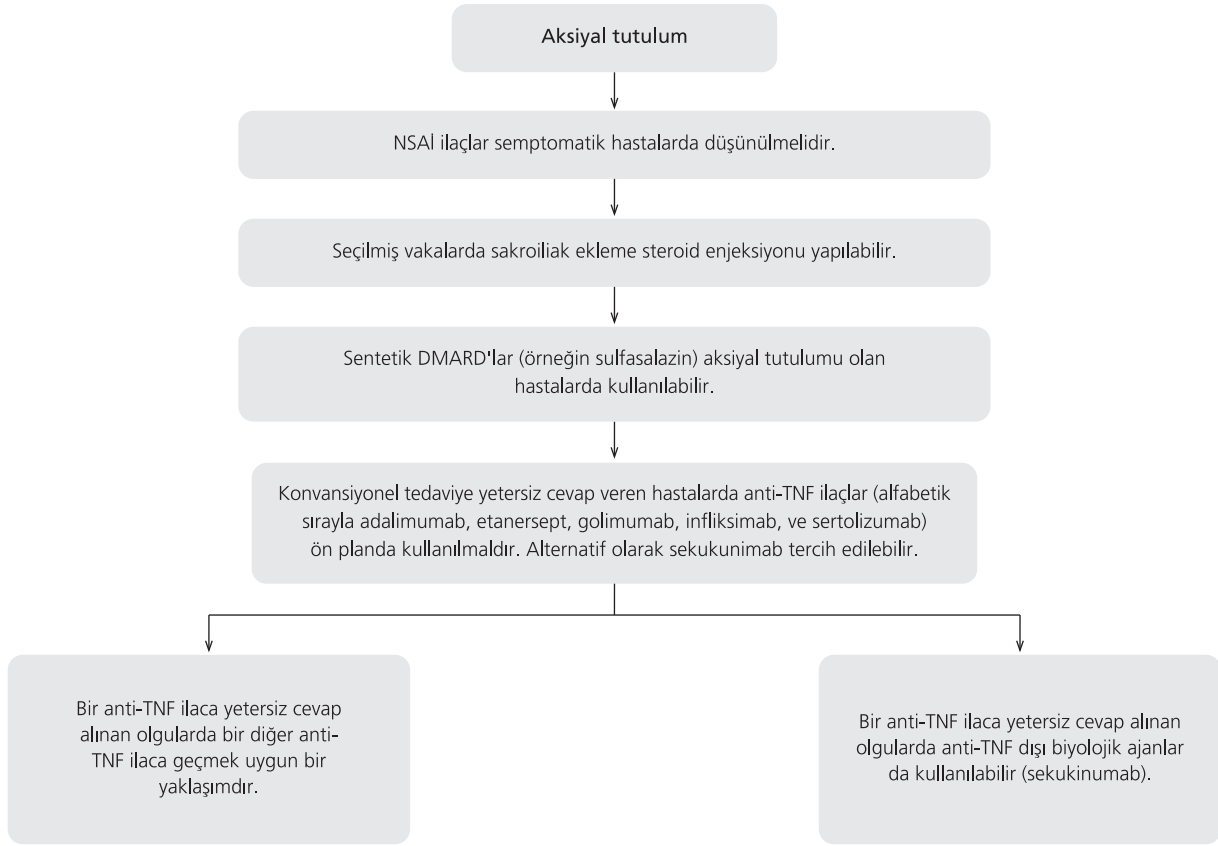
me (özellikle mono/oligoartrit hastalarına), daktilite (tendon kılıfına) ve entezit noktalarına yapılabilir. Entezit noktalarına yapılan glukokortikoid enjeksiyonunun tendonların rüptür riski taşımasından dolayı eğitimli ve tecrübeli hekimler tarafından yapılması gerekmektedir. Bu nedenle ultrasonografi altında enjeksiyon yapılması etkinlik ve güvenirlilik açısından daha fazla tercih edilmektedir ancak şart değildir. Özellikle entezitin hasta açısından en fazla sorun yarattığı bölgelerden olan Aşil enteziti en fazla rüptür riski taşıyan bölgedir, bu alana yapılacak glukokortikoid enjeksiyonunda özellikle dikkatli olunmalıdır.

Glukokortikoidler PsA'da oral olarak da kullanılabilir. PsA hastalarında özellikle periferik artrit tedavisinde kullanılmaları önerilmektedir. Sistemik glukokortikoidler kesildikten sonra deri lezyonlarında artış bildirildiği için dermatologlar sistemik glukokortikoidden kaçınılmasını önerebilmektedir. Söz konusu artış retrospektif bir çalışmada gösterilmiştir ve püstüler psoriyazis başlangıcından önce hastaların %38'inde sistemik glukokortikoid kullanım yükü olduğu belirtilmektedir.^[2] Öte yandan PsA'da yapılan randomize kontrollü çalışmaların %30'unda gözlemsel çalışmaların %70'inde oral steroid kullanımı vardır.^[2] Ülke-

mizden yapılan gözlemsel kesitsel çalışmada hastaların %45,5'inde sistemik glukokortikoid kullandıkları gözlenmiştir.^[9] PsA hastalarında sistemik glukokortikoid kullanılabaksa dozun 7.5 mg/gün altında tutulması önerilmektedir.^[2,3] Konjestif kalp yetmezliği, metabolik sendrom, diabetes mellitus ve osteoporoz gibi komorbid durumlarda glukokortikoid kullanımında dikkatli olunmalıdır.^[2,3]

6. PsA Hastalarında Sentetik DMARD Kullanımı

TRD önerilerine göre, PsA hastalarında sentetik DMARD olarak metotreksat, leflunomid ve sulfasalazin kullanılabilir (**Tablo 1, öneri no 3a**). Sentetik DMARD'lar arasında ilk tercih edilmesi önerilen ilaç metotreksattır. Deri tutulumu ön planda olan hastalarda (vücut yüzey alanı >%10) metotreksat tercih edilmektedir (**Tablo 1, öneri no 3b**).^[2,3] Kanıt düzeyi düşük olmakla birlikte sentetik DMARD'ların erken dönemde (ilk 3 ay içerisinde), periferik artrit ve daktilit varlığında kullanılması önerilmektedir (**Tablo 1, öneri no 3c**). Sentetik DMARD'lara yetersiz yanıt alınan hastalarda, sentetik DMARD'lar istenmeyen etkiler gözetilerek kombine olarak kullanılabilir (**Tablo 1, öneri no 3d**).



Şekil 4. Aksiyal tutulumu olan PsA hastalarında tedavi akış şeması.

Bir randomize kontrollü çalışmada metotreksat primer sonlanım noktasına ulaşamamış olmasına karşın halen dünyada en fazla tercih edilen sentetik DMARD'dır.^[10] TICO-PA çalışmasında sadece metotreksat kullanılarak %22 hastada minimum hastalık aktivitesine ulaşılmıştır; Norveç kayıt kütüğünde metotreksat kullanan hastaların %65'i ikinci yılında halen ilacına devam ettiği bildirilmiştir.^[2] Ülkemizden yapılan çok merkezli bir çalışmada da hastaların %95'i en az bir dönem metotreksat kullanmıştır ve son vizitlerinde %74 hastanın halen metotreksat tedavisine devam ettiği gözlenmiştir.^[9] Bu bilgiler ışığında metotreksat ilk tercih edilecek sentetik DMARD olarak belirlenmiştir. Siklosporin, toksik etkisi hesaba katılarak sadece deri tutulumu olan hastalarda tercih edilmekte olan bir seçenektir.^[2,3] RA tedavisinde kullanılmakta olan hidroklorokin, PsA için sentetik DMARD'lar arasında sayılmamaktadır. PsA hastalarında hidroklorokin kullanımı ile cilt lezyonlarında belirgin kötüleşme anektodal olarak bildirilmiştir ve dermatologlar tarafından kullanımı önerilmemektedir. Buna rağmen ülkemizden yapılan kayıt kütüğünde %16, Almanya kayıt kütüğünde %9 oranında hastanın hidroklorokin kullanmakta olduğu bildirilmiştir.^[9,11]

Sentetik DMARD'ların erken dönemde diğer bir deyişle sinovit görüldükten sonraki ilk 3 ay içerisinde başlanması uygundur.^[2,3] Özellikle bazı kötü prognoz kriterleri olan hastalarda erken dönemde tedaviye başlanmasına dikkat edilmelidir. Kötü prognoz faktörleri arasında 5 ve üzeri eklemden hassasiyet/şişliği olması, radyolojik olarak eklem hasarının görülmesi, akut faz yanıtının üst sınırın üzerinde olması ve eklem dışı tutulum, özellikle daktilit varlığı sayılabilir.^[2]

Sentetik DMARD'lar PsA hastalarında öncelikle periferik artrit ve daktilit varlığında kullanılması önerilmektedir. Aksiyal tutulum ve entezit tedavisinde kullanımları ile ilgili yeterli veri yoktur. Buna karşın ülkemizde aksiyal tutulumlu PsA hastalarının %38'inin başta sulfasalazin olmak üzere sentetik DMARD kullanmış olduğu gözlenmiştir.^[9] Bu nedenle aksiyal tutulumda sentetik DMARD'ların (sulfasalazin) seçilmiş olgularda kullanılacağı komite tarafından teklif edilmiştir. Ancak TRD üyeleri arasında yapılan oylamada bu önerinin kabul oranını 7.3 ± 2.5 olarak saptanmıştır ve üyelerin 17'si (%43.5) öneriye 7 ve altında oy vermiştir. Bu nedenle sulfasalazinin aksiyal PsA'da kullanılması önerilmemiştir.

PsA'da kombine DMARD kullanımının tek başına kullanıma göre etkinliği ve güvenilirliği sistematik olarak çalışılmamıştır. Buna karşın romatoid artrit tecrübesine dayanılarak sentetik DMARD'lar tekli olabileceği gibi kombine olarak da kullanılmaktadır. Ülkemizden yapılan çalışmada hastaların %76.1'i monoterapi olarak DMARD kullanırken %23.9'unun kombine DMARD kullandığı görülmüştür.^[9] PsA hastalarında sentetik DMARD kullanımı sonrası karaciğer toksisitesi görülme sıklığının diğer enflamatuvar romatizmal hastalıklardan daha yüksek olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle sentetik DMARD kombinasyonu deneyimli kliniklerde ve bu durum dikkate alınarak verilmelidir. Bu hastaların karaciğer fonksiyon testleri daha yakın takip edilmelidir

Hepatosteatoz varlığında metotreksat, sulfasalazin ve leflunomid dikkatle kullanılmalıdır.^[2,3] Metotreksatın ayrıca obezite, metabolik sendrom, diabetes mellitus, Hepatit B, Hepatit C ve kronik böbrek hastalarında dikkatli kullanılması gerekmektedir. Leflunomid de Hepatit B ve Hepatit C hastalarında kaçınılması veya hepatoloji ile görüşülerek dikkatle kullanılması gereken bir sentetik DMARD'dır. Enflamatuvar bağırsak hastalığı durumunda sulfasalazin onaylı sentetik DMARD'dır, bu durumda metotreksat da kullanılabilir.^[3]

7. PSA Tedavisinde Anti-TNF Kullanımı

TRD PsA önerilerine göre, sentetik DMARD tedavisine yetersiz yanıtı olan veya intolerans geliştiren hastalarda biyolojik DMARD'lar kullanılabilir (**Tablo 1, öneri no 4a**). Biri metotreksat olmak üzere sentetik DMARD tedavilerine yanıtı kabul edilen veya intoleransı olan hastalarda etkili olduğu belirlenmiş olan biyolojik DMARD'lar TNF inhibitörleri, IL12-IL23 blokerleri, IL-17 blokerleri ve JAK-kinaz inhibitörleri kullanılabilir. Biyolojik ilaçların farklı özellikleri ve etkileri olmakla birlikte birbirlerine üstünlüklerine dair klinik çalışma bulunmamaktadır. Ülkemizde bu ilaçlardan TNF blokerlerinin geri ödemesi vardır ve bu grup biyolojik ilaç konusunda tecrübe fazladır, bu nedenle TNF inhibitörleri biyolojik ilaçlar arasında öne çıkmaktadır. Bu gruptan adalimumab, etanersept, golimumab, infliksimab ve sertolizumab PsA tedavisinde kullanılabilir (**Tablo 1, öneri no 4b**). TNF inhibitörlerinin standart tedavilere dirençli periferik artrit, aksiyal tutulum, daktilit ve entezit varlığında kullanılması ön planda önerilmektedir (**Tablo 1, öneri no 4c**). TNF inhibitörleri ile sentetik DMARD'ların kombine kullanımı daha belirgin etki sağlayabilir ve biyolojik ilaçlara devamlılığı arttırabilir (**Tablo 1, öneri no 4d**). Bir TNF inhibitörüne yanıtızsızlık durumunda diğer bir TNF inhibitörü denenebilir (**Tablo 1, öneri no 4e**).

Yeni kılavuzlarda periferik artrit hastalarında en az bir sentetik DMARD tedavisini 3–6 ay kullanılmasına rağmen yanıtızsız hastalarda anti-TNF ilaçların kullanılması önerilmektedir.^[2,3] Bu indikasyonda anti-TNF ilaçlar arasında fark olduğunu gösteren bir çalışma bulunmamaktadır. Bu nedenle anti-TNF ilaçlar arasında bir öncelik belirlenmemiştir. Anti-TNF ilaçlar ile sentetik DMARD'ların birlikte kullanılması, cevap oranlarının artmasına tedavi devamlılığı açısından (özellikle monoklonal antikorlarda) önerilmektedir.^[2] NSAİİ veya glukokortikoid enjeksiyonuna yanıtızsız entezit ve daktilit varlığında anti-TNF ilaçlarla tedavi düşünülmelidir. NSAİİ ilaçlara yanıtızsız aksiyal tutulumu olan hastalarda anti-TNF ilaçlar yine ilk olarak düşünülecek biyolojik tedavilerdir.^[2,3] Sentetik DMARD'lara yanıtızsız yaygın psoriasis lezyonlarının varlığında dermatoloji bölümüyle işbirliği yapılarak anti-TNF tedavi verilmelidir. Psoriasis için anti-TNF tedavi verildiğinde bazı anti-TNF ilaçlarda daha yüksek dozların kullanıldığı dikkate alınmalıdır. Bu durumda etanersept 2x50 mg/hafta, adalimumab 2x40 mg/2 haftada bir uygulanmaktadır. Periferik artrit dışı nedenlerle anti-TNF kullanımında da bu ilaçların aralarında etkinlik açısından farklılık gösterilmemiştir. Ancak daktilit varlığında etanerseptin etkisinin daha az olduğu gözlenmiştir.^[2,3] Deri lezyonları üzerinde de etanerseptin etkisinin daha geç başladığı bildirilmiştir.^[2,3] PsA hastalarında bir anti-TNF ilaca etkisizlik durumunda diğer bir anti-TNF ajana geçilmesi durumunda etkinlik elde edilebilir.^[2,3]

Anti-TNF ilaçlar konjestif kalp yetmezliği, malignite, aktif tüberküloz varlığında kullanılmaması gereken ajanlardır.^[2,3] Latent tüberküloz varlığında TRD önerilerine uyularak profilaktik tedavi düzenlenmelidir. Hepatit B enfeksiyonu sırasında dikkatli izlem ile kullanılmalıdır. Enflamatuvar bağırsak hastalığı varlığında infliksimab ve adalimumab onaylı anti-TNF ajanlardır. Üveit varlığında infliksimab ve adalimumab tercih edilmesi gereken anti-TNF ajanlardır.^[3]

8. PsA Hastalarında Anti-TNF Dışı Biyolojik Tedavilerin Kullanımı

TNF inhibitörlerine yanıtızsızlık durumunda veya kullanılmadığı şartlarda diğer biyolojik DMARD'lar kullanılabilir. Bunlar IL17A blokeri (sekukinumab), IL12/23 blokeri (ustekinumab) veya JAK-kinaz inhibitörleri (tofasitinib) olabilir (**Tablo 1, öneri no 5a**). Özellikle periferik artrit, daktilit ve entezit varlığında sekukinumab, ustekinumab ve tofasitinib (**Tablo 1, öneri no 5b**) kullanılabilir. Anti-TNF tedaviye yetersiz cevap veren aksiyal tutulum varlığında ise sekukinumab kullanılabilir (**Tablo 1, öneri no 5c**).

Klinik kullanım için aday anti-TNF dışı biyolojik tedavi seçenekleri şunlardır; anti-IL12/23 monoklonal antikorları, anti-IL-17 monoklonal antikorları, JAK-kinaz inhibitörleri, PDE4 inhibitörleri ve T hücre blokerleri. Şu anda ülkemizde kullanılmakta olan ilaçlar IL12/23 monoklonal antikorunu ustekinumab, IL-17A monoklonal antikorunu sekukinumab, JAK-kinaz inhibitörü tofasitinib ve T hücre blokeri abatasepttir. Tedavi cevapları açısından sekukinumab, tofasitinib ve ustekinumab anti-TNF ilaçlarla benzerdir (**Tablo 2**).^[12-26] Ancak anti-TNF ilaçlarla ilgili yurtdışında ve ülkemizde birikmiş uzun süreli deneyimden dolayı şu anda biyolojik DMARD tercih sırasında ilk sırada anti TNF ilaçlar yer almaktadır.

Ustekinumab psoriasis lezyonları için ülkemizde ruhsatlıdır. PsA alanında ise sentetik DMARD'lara yanıt-sız periferik artrit ve entezit varlığında kullanımı önerilmektedir. Ayrıca aksiyal tutulumda ve daktilit varlığında da diğer tedavilere yanıt-sız hastalarda kullanılabilir.^[2,3] TRD PsA komitesi tarafından ustekinumabın anti-TNF tedaviye yanıt-sız aksiyal tutulumu olan hastalarda kullanılabilceği belirtilmiştir, ancak TRD üyelerinin oylamasında 7.9±2.2 oranında kabul edilmiştir, 9 uzman (%23) 7 ve altı oy vermiştir ve bu öneri çıkarılmıştır. Sekukinumab'ın psoriasis lezyonları için kullanılması önerilmektedir.^[2,3] Ankilozan spondilit tedavisinde sekukinumab kullanımı ülkemizde onay almıştır. Bu nedenle sekukinumab NSAİİ ilaçlara yetersiz yanıt-lı aksiyal tutulumlu PsA hastalarında da kullanılabilir. Sekukinumab standart tedaviye dirençli entezit ve daktilitte de bir tedavi seçeneğidir.^[2,3] Tofasitinib RA hastalarında etkinliği gösterilmiş bir JAK-kinaz inhibitörüdür. Tofasitinibin hem anti-TNF dirençli hem de sentetik DMARD yanıt-sız olgular-

da periferik artrit, deri, entezit ve daktilit varlığında etkinliği diğer anti-TNF dışı biyolojik tedavilere benzer görünmektedir.^[22,23] Bu nedenle tofasitinib; sekukinumab ve ustekinumab gibi tedavide seçilebilecek bir anti-TNF dışı biyolojik ajandır.

Apremilast ve abataseptin PsA hastalarında etkinliği diğer biyolojik tedavi seçeneklerine göre daha azdır. TRD PsA komitesi tarafından seçilmiş olgularda kullanılmalarının düşünölebileceği belirtilmiştir. Ancak TRD üyeleri tarafından bu önerinin kabul oranı 7.9±1.8 olarak belirlenmiştir ve 8 altında oy oranı 13 uzman (%33.3) tarafından verilmiştir, bu nedenle TRD önerilerinden çıkarılmıştır

9. Periferik Artrit, Entezit, Daktilit ve Aksiyal Tutulumda Tedavi Yaklaşımları

Periferik artrit: PsA hastalarında kas-iskelet semptomlarını azaltmak ve kontrol altına almak amacıyla NSAİİ ilaçlar kullanılabilir. Ancak periferik artritin başlangıç tedavisinde sentetik DMARD'lar kullanılmalıdır. Bu amaçla başta metotreksat olmak üzere leflunomid ve sulfasalazin kullanılabilir. Hidroksiklorokin kullanımı seçilmiş vakalarda düşünölebilir. Sentetik DMARD'lar monoterapi ve/veya kombine olarak da kullanılabilir. Biyolojik tedavilere geçmeden önce sentetik DMARD'ların kombine kullanımları düşünölebilir. Özellikle monoartritlerde intraartiküler steroid bir tedavi seçeneği olarak dikkate alınmalıdır. Sistemik glukokortikoidler düşük doz (<7.5 mg/gün) olarak semptomatik dönemde kullanılıp en kısa süre içerisinde, en düşük doza düşölmesi veya kesilmesi planlanmalıdır. Sentetik DMARD'ların monoterapi veya kombine kullanımlarına rağmen yetersiz yanıt alınan hastalarda biyolojik

Tablo 2. Randomize kontrollü çalışmalarda biyolojik DMARD'ların 24. hafta ACR 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	-
Infliksimab	-	58	-	-	36	-	-	15	-
Golimumab	-	52	-	-	32	-	-	18	-
Sertalizumab	-	58	-	-	36	-	-	25	-
Sekukinumab	50-51	54-63	30-39	35	40-44	19-22	19-21	22-27	10-11
Ustekinumab	44-49	49-55	34	23-28	28	-	9-14	14	-
Tofasitinib	59	59	59	38	38	38	18-21	18	21
Apremilast	37-41	43	35	15-20	-	-	4-11	-	-
Abatasept	39-48	44-56	31-36	25	YOK	YOK	13	YOK	YOK

SEC 150 mg, UST 90 mg, APR 30 mg, TOFA 2x5 mg.

*APR:16. hafta verileri verilmiştir. Referans 12-26

DMARD'lar tedavide düşünülmalıdır. Biyolojik DMARD uzun dönem verisi olan TNF inhibitörleri ön plana çıkmaktadır. Bu grupta adalimumab, etanersept, infliksimab, golimumab ve sertolizumab kullanılabilir. Anti-TNF'lerin bir sentetik DMARD (özellikle metotreksat) ile kombine kullanımı etkinlik ve ilaçta devamlılığın sağlanması açısından tercih edilebilir. Bir anti-TNF tedaviye yanıtız olgularda diğer bir anti-TNF ilaca geçilmesi uygundur. Diğer bir seçenek olarak anti-TNF dışı biyolojik DMARD'lar kullanılabilir. şu anda ülkemizde bu endikasyonda ustekinumab ve sekukinumab onay almıştır. Ancak yeni literatür verilerine göre sekukinumab, tofasitinib ve ustekinumab anti-TNF'lere yetersiz yanıt alan olgularda tedavi seçeneği olarak düşünülebilir. Seçilmiş olgularda apremilast ve abatacept de kullanılabilir (şekil 1).

Entezit: PsA hastalarında entezit rahatsızlık verici şekilde semptomatik olabilir. Semptomatik entezitin tedavisi kolay değildir. İlk tedavi seçeneği olarak NSAİİ ilaçlar düşünülmalıdır. Fizyoterapi ve glukokortikoid enjeksiyonları diğer tedavi seçenekleridir. Ancak özellikle ağırlık taşıyan tendonlara (Aşıl gibi) glukokortikoid enjeksiyonu rüptür riski taşıması nedeniyle çok dikkatli biçimde uygulanmalıdır. Sentetik DMARD'ların entezit üzerinde olumlu etkisi saptanmamıştır. Bir plasebo kontrollü çalışmada sulfasalazinin entezit üzerine olumlu etkisi gösterilememiştir. Diğer sentetik DMARD'lar ile yapılmış plasebo kontrollü çalışma bulunmamaktadır. Anti-TNF ilaçlar, ustekinumab, sekukinumab ve tofasitinibin entezit üzerinde olumlu etkisi gösterilmiştir. Daha uzun süreye yayılan deneyimden dolayı konvansiyonel tedaviye yetersiz yanıt vermiş semptomatik entezit durumunda anti-TNF ilaçlar birinci tercih edilecek ilaçlardır ancak diğer biyolojik DMARD'lar da bu indikasyonda kullanılabilir (şekil 2).

Daktilit: Daktiliti olan PsA hastaları NSAİİ ilaçlar ve gerekli durumlarda glukokortikoid enjeksiyonları ile tedavi edilebilirler. Entezitin aksine konvansiyonel tedaviye yetersiz yanıt alınan hastalarda sentetik DMARD'lar bir tedavi seçeneğidir. Bu amaçla metotreksat, leflunomid veya sulfasalazin kullanılabilir. Sentetik DMARD'lara yetersiz yanıt alınan hastalarda biyolojik DMARD'lar kullanılabilir. Bu amaçla anti-TNF ilaçlar ön panda TNF inhibitörleri kullanılabilir. Anti-TNF ilaçlar arasında TNF reseptör blokleri olan etanerseptin etkisi monoklonal antikorlara göre daha azdır. Bu nedenle daktilit varlığında anti-TNF ilaçlardan monoklonal antikorlar öncelikle tercih edilmelidir. Anti-TNF ilaçlara yetersiz yanıt durumunda anti-TNF ilaçlar arasında değişim yapılabilir. Ayrıca anti-TNF dışı biyolojik tedavilerden sekukinumab, ustekinumab ve tofasitinib tercih edilebilir. Seçilmiş olgularda apremilast kullanılabilir (şekil 3).

Aksiyal tutulum: PsA hastalarında aksiyal tutulumda tedavi seçenekleri ile ilgili yeterli çalışma bulunmamaktadır. Tedavi önerileri ve seçimleri ankilozan spondilit çalışmalarından alınmaktadır. Semptomatik aksiyal tutulumu olan hastalarda ilk tercih NSAİİ ilaçlardır. Sentetik DMARD'ların aksiyal tutulum üzerine etkisi çalışılmamıştır, ancak günlük pratikte sulfasalazin kullanılabilir. NSAİİ ilaçlara etkisizlik durumunda biyolojik DMARD'lar kullanılabilir. TNF inhibitörleri uzun dönem verileri olduğu için ön planda tercih edilebilir. Anti-TNF'lerin birisine karşı etkisizlik durumunda diğer bir anti-TNF tedaviye geçilebilir. Sekukinumab ankilozan spondilit hastalarında onay almış bir biyolojik ilaçtır. Aksiyal tutulumu olan PsA hastalarında alternatif olarak sekukinumab kullanılabilir.

Tartışma

Burada Türkiye Romatoloji Derneği'nin PsA yönetimi için yayınladığı ilk öneriler oluşturulmuştur. Öneriler temel olarak iki kısımda ele alınmıştır. Birincisi PsA hastalarının yönetimi ile ilgili temel prensipleri kapsamaktadır. Bu kısımda hastaların hangi doktorlar tarafından yönetileceği, tedavide amacın neler olacağı, hastaların nasıl değerlendirilmeleri gerektiği ve komorbid durumlara vurgu yapılmıştır. İkinci aşamada seçilecek ilaç grupları ele alınmıştır. NSAİİ ilaçlar, glukokortikoidler, sentetik DMARD'lar, biyolojik DMARD'lar kullanım yerine ve sırasına göre değerlendirilmiştir. Sentetik DMARD'lardan metotreksat, leflunomid ve sulfasalazin ayrı ayrı incelenmiştir. Bu ilaçların birlikte kullanımı üzerine yapılan çalışmalar ve ülkemiz deneyimleri de göz önüne alınarak öneriler şekillendirilmiştir. Sentetik DMARD'lara etkisizlik durumunda biyolojik DMARD'ların kullanımları da değerlendirilmiştir. Ülkemizde ve dünyada uzun süreli kullanım deneyimi olması nedeniyle anti-TNF ilaç grubu tedavi seçiminde ön planda düşünölmüştür. Anti-TNF dışı biyolojik DMARD olarak anti-IL17, anti-IL12/23 ve JAK-kinaz inhibitörlerinin de tedavide etkili-dir. Kontrollü çalışmalarda anti-TNF ilaçlar ile diğer biyolojik DMARD'ların etkinlik ve güvenilirlikleri arasında önemli farklılıklar olmadığı görölmüş fakat TNF inhibitörleriyle ilgili uzun dönem verilerin tedavi seçiminde dikkate alınması uygun bulunmuştur. İlerleyen yıllarda özellikle TNF inhibitörü dışı biyolojik ilaçlarla ve yapılacak karşılaştırmalı çalışmaların sonucuna göre elde edilecek deneyimler sonucunda, TRD önerilerinin güncelle-mesi planlanmıştır.

Bu önerilerde ayrıca PsA'nın baskın tutulum yerine göre ilaçların seçilmesi üzerinde de durulmuştur. Periferik artrit, entezit, daktilit ve aksiyal tutulum varlığında ilaç se-

çiminin nasıl olması gerektiği konusunda yol gösterecek akış şemaları oluşturulmuştur. Bu akış şemalarının hastaların yönetimine katkı sağlayacağı umulmaktadır.

Öneriler oluşturulurken PsA konusunda karar vermede öncü iki büyük kuruluş olan EULAR ve GRAPPA'nın önerileri dikkate alınmıştır. Ancak ülkemizin kendisine has koşulları da romatoloji uzmanları arasında tartışılmıştır. Tartışmanın en yoğun olduğu nokta biyolojik DMARD öncesi kullanılacak sentetik DMARD seçiminde yaşanmıştır. Uluslararası öneriler metotreksat'ın etkisiz olduğu durumlarda biyolojik DMARD'lara geçilmesini önermektedir. Ülkemiz şartlarında önemli sayıda uzmanın, biyolojik DMARD öncesi birden fazla sentetik DMARD kombinasyonunu kullanımını tercih edebildiği dikkate alınarak tartışılmış ve oylanmıştır. Sonuçta sentetik DMARD kombine tedavilerin seçilmiş hastalarda uzmanlar tarafından yan etkiler göz önüne alınarak dikkatli bir şekilde yapılabileceği önerilmiştir.

Bu öneriler günümüz şartlarındaki veriler hesaba katılarak romatoloji ve romatoloji dışındaki uzmanlara yönelik önerilerdir. Tedavinin kişileştirilmesi prensibine dayanarak özel şartlarda klinisyenlerin farklı tedavi kararları vermeleri doğaldır. Gelecekte bu konularda ortaya konulacak yeni veriler ışığında bu ilk önerilerin güncellenmesi gündeme gelecektir.

Kaynaklar

1. Ritchlin CT, Colbert RA, Gladman DD. Psoriatic arthritis. *N Engl J Med* 2017;376:957-70.
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, Kavanaugh A, Mease PJ, et al. Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis 2015 treatment recommendations for psoriatic arthritis. *Arthritis Rheumatol* 2016;68:1060-71.
4. Gossec L, Smolen JS, Gaujoux-Viala C, et al.; European League Against Rheumatism. European League Against Rheumatism recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies. *Ann Rheum Dis* 2012;71:4-12.
5. Ritchlin CT, Kavanaugh A, Gladman DD, et al.; Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis (GRAPPA). Treatment recommendations for psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1387-94.
6. Smolen JS, Schöls M, Braun J, et al. Treating axial spondyloarthritis and peripheral spondyloarthritis, especially psoriatic arthritis, to target: 2017 update of recommendations by an international task force. *Ann Rheum Dis* 2018;77:3-17.
7. Cantini F, Niccoli L, Nannini C, et al. Frequency and duration of clinical remission in patients with peripheral psoriatic arthritis requiring second-line drugs. *Rheumatology (Oxford)* 2008;47:872-6.
8. Caperon A, Helliwell PS. Remission in psoriatic arthritis. *J Rheumatol Suppl* 2012;89:19-21.
9. Kalyoncu U, Bayindir Ö, Ferhat Öksüz M, et al.; Psoriatic Arthritis Registry of Turkey Study Group. Psoriatic Arthritis Registry of Turkey Study Group: results of a multicentre registry on 1081 patients. *Rheumatology (Oxford)* 2017;56:279-86.
10. Kingsley GH, Kowalczyk A, Taylor H, et al. A randomized placebo-controlled trial of methotrexate in psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2012;51:1368-77.
11. Zink A, Thiele K, Huscher D, et al.; German Collaborative Arthritis Centres. Healthcare and burden of disease in psoriatic arthritis. A comparison with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 2006;33:86-90.
12. Mease PJ, Gladman DD, Ritchlin CT, et al.; Adalimumab Effectiveness in Psoriatic Arthritis Trial Study Group. 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.
13. 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.
14. Antoni C, Krueger GG, de Vlam K, et al.; IMPACT 2 Trial Investigators. Infliximab improves signs and symptoms of psoriatic arthritis: results of the IMPACT 2 trial. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1150-7.
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 randomized placebo-controlled study (RAPID-PsA). *Ann Rheum Dis* 2014;73:48-55.
17. McInnes IB, Mease PJ, Kirkham B, et al.; FUTURE 2 Study Group. 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.
18. Mease PJ, McInnes IB, Kirkham B, et al.; FUTURE 1 Study Group. Secukinumab inhibition of interleukin-17A in patients with psoriatic arthritis. *N Engl J Med* 2015;373:1329-39.
19. McInnes IB, Kavanaugh A, Gottlieb AB, et al.; PSUMMIT 1 Study Group. 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.
20. Ritchlin C, Rahman P, Kavanaugh A, et al.; PSUMMIT 2 Study Group. 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.
21. 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.
22. Mease PJ, Hall S, FitzGerald O, et al. Efficacy and safety of tofacitinib, an oral janus kinase inhibitor, or adalimumab in patients with active psoriatic arthritis and an inadequate response to conventional synthetic DMARDs: a randomized, placebo, controlled, phase 3 trial [abstract]. *Arthritis Rheumatol* 2016;68 (Suppl 10):Abstract Number: 2983.
 23. Gladman DD, Rigby W, Azevedo VF, et al. Efficacy and safety of tofacitinib, an oral janus kinase inhibitor, in patients with active psoriatic arthritis and an inadequate response to tumor necrosis factor inhibitors: OPAL beyond, a randomized, double blind, placebo-controlled, phase 3 trial [abstract]. *Arthritis Rheumatol* 2016;68(Suppl 10):Abstract Number: 10L.
 24. Edwards CJ, Blanco FJ, Crowley J, et al. Apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, in patients with psoriatic arthritis and current skin involvement: a phase III, randomised, controlled trial (PALACE 3). *Ann Rheum Dis* 2016;75:1065–73.
 25. Mease P, Genovese MC, Gladstein G, et al. Abatacept in the treatment of patients with psoriatic arthritis: results of a six-month, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase II trial. *Arthritis Rheum* 2011;63:939–48.
 26. 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.