

## Psoriatik artritte abatasept: Olgu sunumları

### Abatacept in psoriatic arthritis: case reports

Gül Güzelant, Serdal Uğurlu

*İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, İstanbul*

#### Özet

Psoriatik artrit (PsA) eklemlerde kalıcı hasar yapabilen kronik ve inflamatuvar bir artropatidir. Klasik tedavilere yanıtız hastalarda günümüzde anti-TNF grubu biyolojik ajanlar ile yüz güldürücü sonuçlar alınmaktadır. Ancak anti-TNF grubu ilaçlara dirençli veya kontrendikasyonu bulunan hastalarda tedavi halen sorun teşkil etmektedir. Bu grup hastalarda TNF dışı biyolojik ilaçlar pratiğimize girmeye başlamıştır. Bu yazıda PsA tanısı ile abatasept tedavisi almış üç hastayı sunmak ve bu konuyla ilgili literatürü gözden geçirmeyi amaçladık.

**Anahtar sözcükler:** Psoriatik artrit, abatasept, psoriasis

#### Summary

Psoriatic arthritis (PsA) is a chronic and inflammatory arthropathy that may permanently damage joints. Nowadays it is reported that anti-TNF agents have good results in patients with inefficient response to conventional treatments. However, treatment with anti-TNF drugs is still problematic in patients who are resistant to or have any contraindications under treatment. In this group of patients, non-TNF biologic agents are started being used in daily practice. In this paper, we aimed to present three patients who had PsA diagnosis and abatacept treatment and to review the literature on this subject.

**Keywords:** Psoriatic arthritis, abatacept, psoriasis

Psoriatik artrit (PsA) psoriasis ile ilişkili bir tür kronik, heterojen, destrüktif ve inflamatuvar bir artropatidir. Hastalık periferik eklem, aksiyal alan ve entezis bölgelerini etkileyebilmektedir. %70 civarında psoriatik lezyonlardan sonra artrit gelişirken, %15 oranında eş zamanlı ve %15 oranında da artrit sonra cilt lezyonları gelişebilmektedir. Kadın ve erkeklerde eşit sıklıkta görülmektedir.<sup>[1,2]</sup> Tutulum bölgelerine göre günümüzde de halen kullanılan sınıflama, Moll ve ark. tarafından 1973 yılında yapılmıştır.<sup>[3]</sup> Bu sınıflamaya göre klinik olarak 5 ana gruptan söz edilebilir:

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)

Bazı hastalar birden çok paterne sahip olabilir veya takip süresinde artrit paternleri değişebilir.<sup>[4-6]</sup> Tanı için seronegatiflik gerekmele birlikte farklı çalışmalarda %7.8 ve %15.7 oranında anti-CCP pozitifliği bildirilmiştir.<sup>[7,8]</sup>

Abatasept CTLA-4'ü ve IgG1'in Fc kısmını içeren çözünebilir bir füzyon proteindir. CD28'in CD80/CD86'ya bağlanmasını önler. Böylece artmış T hücre aktivitesi baskılanmış olur. PsA'da standart tedavilere yanıtız veya intoleransı olan hastalarda abataseptin tedavi seçenekleri arasına girebileceği bildirilmektedir. Ülkemizde de Sağlık Uygulama Tebliği'ne göre endikasyon

#### İletişim / Correspondence:

Prof. Dr. Serdal Uğurlu. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, İstanbul.  
e-posta: serdalugurlu@gmail.com

www.raeddergisi.org  
doi:10.2399/raed.18.30592  
Karekod / QR code:

**Çıkar çakışması / Conflicts of interest:** Çıkar çakışması bulunmadığı belirtilmiştir. / No conflicts declared.



dışı izin alınarak PsA tanılı hastalara abatasept verilebilmektedir.

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Romatoloji Bilim Dalı tarafından izlenen PsA tanılı ve abatasept tedavisi almış olan 3 adet hastayı sunmak ve bu konu ile ilgili literatür verisini gözden geçirmek amaçlandı. Bu nedenle retrospektif olarak hasta kayıtları tarandı ve endikasyon dışı izin alınarak abatasept verilmiş 3 hastanın verilerine ulaşıldı.

## Olgu Sunumu

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Romatoloji Bilim Dalı Polikliniğinde biri kadın olmak üzere üç hasta PsA tanısı ile abatasept tedavisi almıştı.

### Olgu 1

İlk olgu 53 yaşında bir erkek hastaydı. 17 yıl önce eş zamanlı olarak deri ve eklem şikayetleri başlaması üzerine poliartiküler simetrik tip PsA tanısı konularak klasik oral tedaviler başlandı. Takip süresince metotreksat, leflunomid, sülfasalazin, steroidi yeterli süre ve dozlarda kullanan hasta etanersept ve adalimumab olmak üzere 2 farklı anti-TNF ajanı da kullanmıştı, ancak sekonder yanıtızsızlık gelişmesi üzerine hastaya 4 yıl önce abatasept 125 mg/hafta subkutan tedavi başlandı. Başlangıç döneminde PASI skoru 18.9, DAS28-ESR değeri ise 6.18 idi. Halen aynı tedavide olan hasta klinik ve laboratuvar olarak remisyonadadır. Son PASI skoru 2.1, DAS28-ESR değeri 1.5'tir.

### Olgu 2

İkinci olgu 60 yaşında bir erkek hastaydı. Yirmi dört yıl önce psoriasis, 20 yıl önce de PsA tanısı konulmuştu. Daha önce kullandığı ilaçlar metotreksat, leflunomid, sülfasalazin, infliksimab, etanersept ve adalimumab idi. Başlanan biyolojik tedavilere sekonder yanıtızsızlık gelişmesi ve halen aktif artritleri olması üzerine 3 yıl önce abatasept 125 mg/hafta subkutan tedavi başlandı. O dönemdeki PASI skoru 30.6, DAS28-ESR 7.6 idi. Kombinasyon tedavisi olarak metotreksat 15 mg/hafta ve prednizolon 5 mg/gün tedavisine devam edildi. Toplamda 16 ay tedaviye devam edildikten sonra kalça protez operasyonu planlanan hastanın almakta olduğu abataseptte ara verildi. Postoperatif dönemde protez enfeksiyonu olan hastaya abatasept tekrar başlanamadı. Sekiz ay önce hastanın enfeksiyon nedeniyle vefat ettiği öğrenildi.

### Olgu 3

Son olgu 37 yaşında bir kadın hastaydı. Yaklaşık olarak 30 yıldır psoriasis olan hasta 17 yıldır PsA nedeniyle

takip edilmekteydi. Özgeçmişinde multipl sklerozu (MS) da olan hasta PsA için uzun süre metotreksat tedavisi ile izlenmişti. Devam eden hastalık aktivitesi nedeniyle biyolojik tedaviye geçiş planlandığında, hasta nöroloji birimi ile birlikte değerlendirilerek anti-TNF tedaviye uygun bulunmadı ve abatasept başlanmasına karar verildi. O dönemki PASI skoru 19.2, DAS28-ESR değeri 5.8 idi. İki yıl önce abatasept 125 mg/hafta subkutan tedavisine başlanan hasta halen mevcut tedavi altındadır ve kombinasyon tedavisi olarak metotreksat 15 mg/hafta almaktadır. Son PASI değeri 0, DAS28-ESR değeri 1.74'tür. MS açısından da hasta remisyonunda ve takiplerine devam etmektedir.

## Tartışma

Polikliniğimizde PsA tanısıyla endikasyon dışı izin alınarak abatasept verilmiş 3 adet PsA hastası mevcuttu. Bu hastaların ikisinde abatasept endikasyonu klasik tedavilere ve anti-TNF grubundaki ilaçlara direnç iken, son hastada özgeçmişindeki MS tanısı idi. Anti-TNF tedavilere dirençli veya kontrendike bir durumu olan hastalarda PsA tedavisinde farklı yollar gündeme gelmektedir. IL-17 blokerleri ülkemizde henüz kullanıma girmediği için bu 3 hastada abatasept tercih edilmiştir.

PsA tedavisinde temel amaç, semptom ve bulguları azaltıp fonksiyonları korumak ve yaşam kalitesini arttırmaktır. Tedavi yaklaşımını esas belirleyen durum, tutulum tipi ve cilt-tırnak tutulumu gibi eklem dışı bulguların varlığıdır. EULAR PsA tedavisi kılavuzunu en son 2015'de güncellemiştir.<sup>[9]</sup> GRAPPA da aynı yıl tedavi kılavuzunu yayınlamıştır.<sup>[10]</sup> Her iki kılavuzda da ilk tercih olarak non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) önerilmiştir. Bu grup ilaçlara yanıt vermeyen ve progresif seyreden hastalarda sonraki basamakta ilk tercih metotreksat olmak üzere bir csDMARD kullanılır. Metotreksatın cilt ve eklem bulgularına iyi gelmesi ile ilgili literatürde çok fazla randomize kontrollü çalışma yoktur. 2012'de yapılmış çalışmada plasebo ile kıyaslandığında metotreksatın üstünlüğü gösterilememiştir.<sup>[11]</sup> Ancak uzun süre kullanım ve uzman görüşü, RA'da kanıtlanmış etkinlik ve çalışmalarda 15 mg/hafta'nın üzerindeki dozlarda klinik yanıt alınması nedeniyle ilk tercih edilmesi gereken csDMARD'dır. Periferik aritri olan ve en az bir csDMARD tedavisine yanıtızsız hastalarda özellikle tümör nekrozis faktör inhibitörü (anti-TNF) başta olmak üzere bir bDMARD tedavisi önerilmektedir.<sup>[9,10]</sup> Tüm anti-TNF ajanların hem eklem hem de cilt üzerine olumlu etkileri gösterilmiştir, aynı zamanda radyografik progresyonu da önlemektedirler.<sup>[9,10]</sup> Ancak birbirlerine üstünlüklerini gösteren herhangi bir kafa kafaya karşılaştırmalı çalışma mevcut değildir. Anti-TNF ajanların uygun olmadığı hastalarda IL-12/23 veya IL-17 yaklaşımı

hedefleyen bDMARD ilaçlar başlanabilir.<sup>[9]</sup> bDMARD tedavisi için uygun olmayan hastalarda PDE-4 inhibitörü gibi sentetik DMARD denenebilir. Aksiyel tutulumu baskın olan hastalarda da NSAİİ'ye yanıtızsızlık durumunda bDMARD tedavilerine geçilebilir. Bir bDMARD tedavisine yeterince yanıt vermeyen hastalarda TNF inhibitörü dahil olmak üzere başka bir bDMARD tedavisine değışiklik yapılmalıdır.

Günümüzde farklı anti-TNF ajanlar ve pratiğimizde girmeye başlayan IL-17 veya IL-12/23 yolağını bloke eden ajanlara rağmen halen farklı tedavilere bir grup hastada ihtiyaç duyulmaktadır. Danimarka Ulusal Kayıt Sistemi'nde olan 1422 anti-TNF kullanan PsA'lı hastanın incelendiğı gözlemsel çalışmada hastaların %39'unda sekonder yanıtızsızlık veya yan etki nedeniyle biyolojik ilacın değıştirilme gerekliliğı olmuştur.<sup>[12]</sup> Bu tedavilere primer yanıtızsız olan, sekonder yanıtızsızlık geliştiren, intoleransı olan veya kullanım açısından herhangi bir kontrendikasyon taşıyan hastalarda abatasept düşünülebilir.

İlk kez 1999'da Abrams ve ark.'nın psoriasis vulgaris tanılı hastalarda yaptığı faz 1 çalışmada, abataseptinin psoriasisli hastalarda klinik hastalık aktivitesinde iyileşme sağladığı gösterilmiştir.<sup>[13]</sup> Abataseptin PsA'da kullanımı ile literatüre bakıldığında çok yakın tarihte yayınlanmış olan faz 3 çalışmasında en az bir tane anti-TNF verilmiş ve yanıtızsız olan 213 hastaya abatasept verilmiştir. 24. haftada bakılan ACR20 yanıtı plasebo grubunda %22.3 iken abatasept grubunda %39.4'e ulaşmıştır (p<0.001). Benzer şekilde entezitli ve daktilitli hasta oranında da belirgin düşüşler gözlenmiştir. Bu yanıt oranları 1 yıllık takipte de devam etmiştir. PASI50 ile değerlendirilen deri lezyonlarındaki yanıt kas-iskelet sistemindeki yanıtlara göre daha düşüktür. 24. haftada abatasept grubunda PASI50 yanıtına ulaşan hasta oranı %26.7 iken bu oran plaseboda %19.6'dır (p<0.137). Güvenlik verilerinde plasebo ile benzer profil gözlenmiştir.<sup>[14]</sup>

Abatasept almış PsA'lı hastaların sinovyal biyopsi örneklerinin incelendiğı bir çalışmada immunohistolojik olarak CD3, CD4, CD8, FOXP3 CD31 ekspresyonu değerlendirilmiş ve 6 aylık tedavi sonucunda sinovyal dokuda CD4 ve FOXP3 ekspresyonu anlamlı derecede azalmıştır. Bu da abatasept ile klinik yanıt haricinde, sinovyal inflamasyonda da regresyon olarak değerlendirilmiştir.<sup>[15]</sup>

İkinci olgu enfeksiyon nedeniyle kaybedilmiştir. Bu olguda abatasept protez operasyonu öncesinde kesildiğı için, abatasept ile mevcut enfeksiyon durumunun çok ilişkili olmadığı düşünölmektedir. Abataseptin enfeksiyon açısından güvenlik verilerine bakıldığında ATTEST çalışmasında 1 yıllık periyotta abatasept ve infliksimab ciddi enfeksiyon açısından karşılaştırıldığında abatasept kolunda daha az ciddi enfeksiyon saptanmıştır (%1.9 vs.

%8.5).<sup>[16]</sup> Abataseptin adalimumab ile kafa kafaya kıyaslandığı AMPLE çalışmasında abatasept kolundaki 12 ciddi enfeksiyonun hiçbirisinde tedavi kesmesine gerek olmamıştır (0/12), adalimumab kolunda ise 19 ciddi enfeksiyonlu hastanın 9'unda tedaviye devam edilememiştir.<sup>[17]</sup> 2016'da yayınlanmış olan ve tüm biyolojik ajanların kıyaslandığı 5 yıllık bir kohort çalışmasında da infliksimab, ritüksimab ve etanersept göre abataseptin daha güvenli olduğu gösterilmiştir.<sup>[18]</sup>

Üçüncü olguda abatasept endikasyonu hastanın özgeçmişinde MS tanısının olmasıydı. Literatürde anti-TNF tedaviler ile demiyelinizan hastalıklar arasındaki ilişkinin öne sürölmüş birçok teoriye karşın net kanıtlanmadığı görölmektedir. Giderek geniş kullanım alanı bulan anti-TNF ilaçlar ile bildirilmiş olan periferik (Guillain-Barré sendromu, Miller Fisher sendromu, kronik inflamatuvar demiyelinizan polinöropati, mononöritis multipleks and aksonal sensorimotor polinöropatiler) veya santral (MS, optik nörit, akut transvers miyelit) demiyelinizan hastalık görölme oranı son yıllarda da artış göstermiştir.<sup>[19,20]</sup> 2017'de yayınlamış bir derlemede 1990–2016 yılları arasında anti-TNF tedavisinden sonra demiyelinizan hastalık geliştirmiş 122 olgu bildirisi saptanmıştır.<sup>[21]</sup> Günlük pratiğimizde, demiyelinizan hastalık tanısı olan hastalarda anti-TNF tedaviden kaçınmak veya anti-TNF tedavi altında demiyelinizan hastalık semptomu geliştiren kişilerde tedaviyi kesmek şeklinde bir yaklaşım izlenmektedir. Bu nedenle üçüncü olguda TNF dışı bir biyolojik ajan arayışına girilmiştir ve abatasept tercih edilmiştir. Abataseptin MS tedavisinde kullanılmasıyla ilgili yapılmış olan randomize kontrollü ACCLAIM çalışmasında abatasept ile anlamlı etkinlik gösterilmemekle birlikte, hastalıkta herhangi bir progresyon da gözlenmemiştir.<sup>[22]</sup> Son olgu da abatasept öncesi MS açısından stabilken, abatasept altında da benzer şekilde stabil devam etmiştir.

Sonuç olarak; klasik tedavilere dirençli PsA hastalarında biyolojik ajanlarla tedavi seçileceğı zaman ölkemiz koşullarında ilk seçenek anti-TNF grubu ilaçlar iken, bu gruba da direnç göstermiş veya kontrendike bir durumu olan hastalarda abatasept bir seçenek olarak düşünülebilir.

## Kaynaklar

1. Gladman DD. Current concepts in psoriatic arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2002;14:361–6.
2. Brockbank J, Gladman D. Diagnosis and management of psoriatic arthritis. *Drugs* 2002;62:2447–57.
3. Moll JM, Wright V. Psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 1973;3:55–78.
4. Jones SM, Armas JB, Cohen MG, Lovell CR, Evison G, McHugh NJ. Psoriatic arthritis: outcome of disease subsets and relationship of joint disease to nail and skin disease. *Br J Rheumatol* 1994;33:834–9.

5. Khan M, Schentag C, Gladman DD. Clinical and radiological changes during psoriatic arthritis disease progression. *J Rheumatol* 2003;30:1022–6.
6. McHugh NJ, Balachrishnan C, Jones SM. Progression of peripheral joint disease in psoriatic arthritis: a 5-yr prospective study. *Rheumatology (Oxford)* 2003;42:778–83.
7. Vande Cruyssen B, Hoffman IE, Zmierzak H, et al. Anti-citrullinated peptide antibodies may occur in patients with psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1145–9.
8. Bogliolo L, Alpini C, Caporali R, Scirè CA, Moratti R, Montecucco C. Antibodies to cyclic citrullinated peptides in psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 2005;32:511–5.
9. 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.
10. 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.
11. Kingsley GH, Kowalczyk A, Taylor H, et al. A randomized placebo-controlled trial of methotrexate in psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2012;51:1368–77.
12. Grintborg B, Ostergaard M, Krogh NS, et al. Clinical response, drug survival, and predictors thereof among 548 patients with psoriatic arthritis who switched tumor necrosis factor  $\alpha$  inhibitor therapy: results from the Danish Nationwide DANBIO Registry. *Arthritis Rheum* 2013;65:1213–23.
13. Abrams JR, Lebwohl MG, Guzzo CA, et al. CTLA4Ig-mediated blockade of T-cell costimulation in patients with psoriasis vulgaris. *J Clin Invest* 1999;103:1243–52.
14. 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.
15. Szentpetery A, Heffernan E, Gogarty M, et al. Abatacept reduces synovial regulatory T-cell expression in patients with psoriatic arthritis. *Arthritis Res Ther* 2017;19:158.
16. Schiff M, Keiserman M, Codding C, et al. Efficacy and safety of abatacept or infliximab vs placebo in ATTEST: a phase III, multi-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled study in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate. *Ann Rheum Dis* 2008;67:1096–103.
17. Schiff M, Weinblatt ME, Valente R, et al. Head-to-head comparison of subcutaneous abatacept versus adalimumab for rheumatoid arthritis: two-year efficacy and safety findings from AMPLE trial. *Ann Rheum Dis* 2014;73:86–94.
18. Yun H, Xie F, Delzell E, et al. Comparative risk of hospitalized infection associated with biologic agents in rheumatoid arthritis patients enrolled in medicare. *Arthritis Rheumatol* 2016;68:56–66.
19. Bosch X, Saiz A, Ramos-Casals M; BIOGEAS Study Group. Monoclonal antibody therapy-associated neurological disorders. *Nat Rev Neurol* 2011;7:165–72.
20. Mohan N, Edwards ET, Cupps TR, et al. Demyelination occurring during anti-tumor necrosis factor alpha therapy for inflammatory arthritides. *Arthritis Rheum* 2001;44:2862–9.
21. Kemanetzoglou E, Andreadou E. CNS demyelination with TNF- $\alpha$  blockers. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2017;17:36.
22. Houry SJ, Rochon J, Ding L, et al.; ACCLAIM Study Group. ACCLAIM: A randomized trial of abatacept (CTLA4-Ig) for relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler* 2017;23:686–95.