

Ankilozan spondilit tedavisinde sertolizumab pegol

Certolizumab pegol for ankylosing spondylitis treatment

Kenan Aksu

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

Özet

Ankilozan spondilit (AS), spondilartritlerin prototipi bir hastalık olup tedavisinde öncelikli olarak steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar (SOAll) kullanılmalıdır. Özellikle periferik eklem tutuluşlu AS'li olgularda, sulfasalazin uygun bir seçenektir. SOAll'a ve sulfasalazine dirençli olgularda anti-TNF ajanlar kullanılabilir. Faz 3, randomize, placebo kontrollü çalışmalarla, anti-TNF ailesinin son üyesi sertolizumab pegolün, AS'de hem spinal hem üveit gibi ekstraspondil bulguların tedavisinde etkili, güvenli olduğu gösterilmiştir. Sertolizumab pegol, AS için etkin ve güvenli bir seçenektir.

Anahtar sözcükler: Ankilozan spondilit, sertolizumab pegol

Summary

Ankylosing spondylitis (AS) is the prototype of spondyloarthropathies. Non-steroid anti-inflammatory drugs are the primary treatment of choice. Sulphasalazine is especially preferred for AS patients with peripheral joint involvement. Anti-TNF agents may be selected for patients resistant to NSAID or sulphasalazine. Certolizumab pegol has been shown to be effective and safe for AS patients with spinal involvement and extraspinal findings like uveitis in phase 3, randomized and placebo controlled studies. Certolizumab pegol is an adequate choice for AS.

Keywords: Ankylosing spondylitis, certolizumab pegol

Romatizmal hastalıkların önemli bir grubu olan spondilartritler; inflamatuvar bel, kalça ağrısı, HLA-B27 olumluluğu ve entesopati gibi ortak özellikleri olan hastalıklardır. Spondilartritler aksiyel ve periferik olarak iki gruba ayrılabilir. Aksiyel spondilartritler; nonradyografik aksiyel spondilartritler ve radyolojik aksiyel spondilartritler veya ankilozan spondilit diye sınıflandırılabilir. Spondilartritlerin en sık görülen alt formu **ankilozan spondilit** (AS). AS prevalansı dünyada ortalama %0.9, Türkiyede ise %0.49'dur.^[1] Tedavi edilmediğinde ciddi iş gücü kaybına yol açan AS'nin tedavisi, hasta ve yakın-

larının eğitimi, fizik tedavi, steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar (SOAll), temel etkili ilaçlar ve biyolojik tedaviler alt başlıklarında incelenebilir.^[2] Özellikle AS'nin periferik eklem tutuluşlarında sulfasalazin ve/veya metotreksat gibi temel etkili ilaçların etkili olduğu gösterilmiştir. İnflamasyonun artmasına rağmen, romatizmal hastalıkların birçoğunun aksine, spondilartritlerde, CRP ve eritrosit sedimentasyon hızı gibi klasik akut faz yanıtı proteinlerinde artış görülmeyebilir. Bu nedenle AS için geliştirilmiş BAS-DAI gibi ölçütler ve manyetik rezonans gibi aktiviteyi gösteren objektif görüntüleme teknikleri

İletişim / Correspondence:

Prof. Dr. Kenan Aksu. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı Romatoloji Bilim Dalı, Bornova, İzmir.

e-posta: kenan.aksu@ege.edu.tr, Kenan_aksu@yahoo.com

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

www.raedergisi.org
doi:10.2399/raed.15.S1S14
Karekod / QR code:



inflatuar süreci yansıtmak için kullanılmaktadır. Aslında, **her hastalığın patogenezi eşittir tedavisidir**. Tedaviyle, var olan fakat bozulmuş fizyolojik düzen, normale getirilmek istenmektedir. AS'nin medikal tedavisinde birinci sırada kullanılması gereken ilaçlar mevcut inflamasyonu baskılayabilmek için SOAİİ'dir. AS tedavisinde bir kontrendikasyon yoksa egzersiz yanı sıra, SOAİİ tolere edilebilen maksimum dozda kullanılmalıdır. SOAİİ'nin kullanımına rağmen hala yüksek hastalık aktivitesinde olan AS'li hastalar için biyolojik tedaviler gündeme gelebilir. Spondilartitlerdeki spinal inflamuar süreçte tümör nekrosis faktör (TNF)- α , anahtar rol oynamaktadır. Spondilartitlerde sinovyal dokuda ve serumda artmış TNF- α düzeyleri gösterilmiştir ki bu da patogeneizde TNF- α 'nın önemli rol oynadığını düşündürmektedir.^[2-4] Bugün için, en az 3 ay ve tam dozda kullanılan SOAİİ'ye rağmen aktivitesi yüksek olan AS'li hastalarda, **biyolojik tedavi** için anti-tümör nekrosis faktör alfa (Anti-TNF α) ajanlar kullanılabilir.^[5-7]

Günümüzde AS'de biyolojik tedavi açısından, sadece anti-TNF ajanlar kullanılmaktadır. Aksiyal spondilartit (axSpA), AS'in aksiyal tutuluşla seyreden bir alt grubudur. Son yıllarda direkt grafiye çok az miktarda yansıyan değişiklikleri olan veya hiç direkt grafi bulgusu olmayan olgular **nonradyografik aksiyel spondilartit (nr-axSpA)** olarak adlandırılır. Aslında nr-axSpA ve AS aynı hastalığın zıt kutupları olarak değerlendirilebilir. Halen mevcut beş anti-TNF ajandan, AS'de kullanılacak, kanıtının olduğu, son anti-TNF ajan **sertolizumab pegoldür (CZP)**. CZP ve nr-axSpA ile ilgili çalışmalar başka bir derlemede tartışılacağından, bu yazıda sadece AS'li olgularda ki CZP ile veriler tartışılacak, etkinlik ve güvenlik verileri gözden geçirilecektir.^[8,9]

Etkinlik

Sertolizumab pegolün AS'de etkinlik ve güvenliğinin değerlendirildiği randomize, plasebo kontrollü, faz III çalışması verileri ilk kez 2 yıl kadar önce yayınlanmıştır. **Landewe ve ark.'nın** yaptığı ilk çalışmanın ana amacı; AS'yi de içeren axSpA'li hastalarda 24 haftalık CZP kullanımının etkinlik verilerini elde etmektir. Bu çalışma ilk kez olarak, hem AS hem axSpA subgruplarını içeren, ASAS kriterlerini kullanan, bu kadar geniş hasta katımlı bir çalışmadır. Toplam 325 hastanın alındığı bu çalışma-

da bir grup hastaya CZP 200 mg 2 haftada bir (n=111), bir grup hastaya 400 mg CZP 4 haftada bir (n=107) verilmiştir. Primer sonlanım noktası 12. haftada ASAS 20 yanıtıdır. Hastalar bazal elde edilen BASFI (*Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index*), BASDAI (*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*) ve BASMI (*Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index*) skorları ve tedavi sonrası elde edilen aynı parametrelere göre değerlendirilmiştir. Gruplar ve subgruplar arasında bazal hastalık aktiviteleri benzer olan bu çalışmanın sonuçlarında AS'li hastalarda, CZP 200 ve CZP 400 kullananlarda, 12. haftada BASFI, BASDAI ve BASMI skorlarında plaseboya göre istatistiksel anlamlı iyileşmeler sağlanmıştır (57.7 ve 63.6 vs 38.3, $p \leq 0.004$). 24. haftada da CZP kullanan olgularda bazale göre her 3 parametrede de anlamlı iyileşmelerin devam ettiği görülmüştür ($p < 0.001$). Bu çalışmada, bir başka önemle üzerinde durulması gereken önemli diğer bir nokta; **elde edilen bu iyileşmelerin 1. hafta gibi çok erken bir dönemde gözlenmesidir**.^[8]

Landewe ve ark.'nın yayınladığı, CZP'nin AS'de 24. haftada etkin ve güvenli olduğunu gösteren yukarıdaki çalışmanın^[8] uzun dönem, 96. haftaya kadar etkinlik ve güvenlik sonuçlarını veren çalışma, **Sieper ve ark.** tarafından bu yıl içinde yayınlanmıştır.^[9] Sieper ve ark.'nın bu çift kör, plasebo kontrollü çalışmasında yukarıdaki hastalık aktivite skorları yanısıra hastalık aktivitesinde %20 ve %40 iyileşme kriterleri (ASAS20/40), ASAS kısmi remisyon yanıtları, AS hastalık aktivite skoru (ASDAS), ASDAS inaktif hastalık ve ASDAS majör iyileşme yanıtları elde edilmiştir. Plasebo grubuna alınan hastalarla birlikte 325 hasta alınan bu çalışmada, toplam 218 olgu CZP tedavisi almıştır. CZP kullanan 218 olgunun %93'ü 24. haftayı, %88'i 48. haftayı %80'i ise 96. haftayı tamamlamıştır. 96. haftada ASAS20 iyileşme yanıtlarına 24., 48. ve 96. haftada sırasıyla %67.4, %72 ve %62.8 olguda ulaşılmıştır. Ortalama BASDAI skorları 24., 48. ve 96. haftada sırasıyla 3.3, 3.1, ve 3.0 bulunmuştur. Benzer iyileşmeler ASDAS, BASFI ve BASMI lineer skorlarında da görülmüştür. CZP'nin 2 haftada bir 200 mg dozu ile 400 mg 4 haftada bir verilen olgularda da hemen tüm parametrelerde karşılaştırılabilir iyilikler elde edilmiştir.^[9]

Spondilartitlerin spinal bulguları olduğu kadar ekstrapinal bulguları da önemlidir ve bazı olgularda bu bulguların etkin tedavisi gerekir. Spondilartitlerin ekstrapinal bulguları içinde en sık görülenlerin başında **üveit**

gelmektedir. Yukarıdaki çalışmanın bir alt grubu olarak, **Rosenbaum ve ark.** tarafından, CZP ile tedavi edilen AS'li hastalarda üveit sıklığı ve CZP tedavisi ile üveit atakları arasındaki ilişki araştırılmıştır.^[10] Tedavi öncesi, tüm hastalarda %17.4 sıklığında (38/218) üveit sıklığı görülürken, AS'li hastalarda bu oran %20.8 sıklığında saptanmıştır. 96. haftadaki üveit atağı sıklığı düşüktür (4.0/100 hasta yılı). Bu oran diğer anti TNF'leri kullanan AS'li hastalarla yapılan çalışmaların sonuçlarına benzerdir (adalimumab için insidans oranı 6.9/100 hasta yılı, etanersept için insidans oranı 6.7/100 hasta yılı).^[11,12] Yapılan metaanalizler ve diğer çalışmalarda da AS'de görülebilen üveit tedavisinde CZP'nin etkin olduğu gösterilmiştir.^[13,14]

Sonuç olarak CZP kullanımının, AS belirti ve semptomlarını azalttığı/düzeltiltiği gösterilmiştir. Bu iyilik hali sadece spinal bölgede değil, üveit gibi ekstrapinal alanlarda da görülmektedir. CZP tedavisiyle spinal belirti ve bulgulardaki iyileşme 1. hafta gibi çok erken dönemde başlamaktadır.

Güvenlik

Landewe ve ark.'nın (8) 24 haftalık verisine göre total advers olay oranları plasebo ve CZP grupları arasında benzer olarak bulunmuştur (%48.6 plasebo, %56.2 CZP). Ciddi advers olaylar %4.7 sıklığında görülmüştür. En sık görülen enfeksiyonlar nasofarenjit (%8.8 CZP, %6.5 plasebo) ve üst solunum yolu enfeksiyonudur (%4.0 CZP ve %2.8 plasebo). Bu çalışmanın 96 haftaya uzatılan uzun dönem verilerinde ciddi advers olaylar 41 hastada (%13.0 olay hızı/100 hasta yılı-10.9) saptanmıştır.^[9] Ciddi enfeksiyonlar 12 hastada saptanmıştır (3.8%; olay hızı/100 hasta yılı-2.7). Bir olguda aktif tüberküloz enfeksiyonu saptanmıştır (0.3%; olay hızı/100 hasta yılı-0.2). Bu iki çalışmada ölüm, malignite veya demiyelinizan hastalık bildirilmemiştir.^[8,9]

Sertolizumab pegol ile tedavi edilen hastalarda CZP'ye karşı ne kadar antikor geliştiği konusu da araştırılmıştır. Sieper ve ark.'nın yaptığı çalışmada CZP ile tedavi edilen 215 olguda, 96. haftada sadece 9 hastada (%4.2) anti-CZP antikorları saptanmıştır.^[9] Bu antikor oranı, CZP'nin farklı dozlarda kullanımı ile benzer sıklıkta ortaya çıkmıştır (CZP 200 için %2.7, 400 mg için ise %5.8'dir).

Sonuç olarak, eldeki plasebo kontrollü randomize çalışmaların sonuçlarına göre AS'de CZP, hızlı bir şekilde etkisini göstermekte, BASDAI, BASMI ve BASFI ve ASAS yanıtlarında anlamlı ve belirgin iyileşmelere neden olmaktadır. CZP'nin, AS'de sadece spinal hastalıkta değil üveit gibi ekstrapinal bulgular üzerinde de olumlu ve iyileştirici etkileri olduğu gösterilmiştir. CZP'nin AS'de 2 haftada bir 200 mg ve 4 haftada bir 400 mg subkutan kullanımının etkinliği benzerdir. Öte yandan CZP'nin AS'deki güvenlik verilerinde ciddi enfeksiyon oranı plaseboda farklı değildir. Yapılan faz 3, uzun dönem çalışmalarda herhangi bir maligniteye rastlanılmamıştır. Sonuç olarak, anti-TNF grubunun son üyesi CZP, spinal veya ekstrapinal AS tedavisinde etkin ve güvenli bir ajan olarak görünmektedir.

Kaynaklar

1. Onen F, Akar S, Birlik M, et al. Prevalence of ankylosing spondylitis and related spondyloarthritides in an urban area of Izmir, Turkey. *J Rheumatol* 2008;35:305-9.
2. Paul S, Keat A. Assessment of patients with spondyloarthropathies for treatment with tumour necrosis factor alpha blockade. *Rheumatology (Oxford)* 2005;44:17-23.
3. Canete JD, Llana J, Collado A, et al. Comparative cytokine gene expression in synovial tissue of early rheumatoid arthritis and seronegative spondyloarthropathies. *Br J Rheumatol* 1997;36:38-42.
4. Danning CL, Illei GG, Hitchon C, Greer MR, Boumpas DT, McInnes IB. Macrophage-derived cytokine and nuclear factor kappaB p65 expression in synovial membrane and skin of patients with psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum* 2000;43:1244-56.
5. Van den Bosch F, Deodhar A. Treatment of spondyloarthritis beyond TNF-alpha blockade. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2014;5:819-27.
6. Braun J, Baraliakos X, Heldmann F, Kiltz U. Tumor necrosis factor alpha antagonists in the treatment of axial spondyloarthritis. *Expert Opin Investig Drugs* 2014;23:647-59.
7. Maxwell LJ, Zochling J, Boonen A, et al. TNF-alpha inhibitors for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;4:CD005468.
8. Landewé R, Braun J, Deodhar A, et al. Efficacy of certolizumab pegol on signs and symptoms of axial spondyloarthritis including ankylosing spondylitis: 24-week results of a double-blind randomised placebo-controlled Phase 3 study. *Ann Rheum Dis* 2014;73:39-47.
9. Sieper J, Landewé R, Rudwaleit M, et al. Effect of certolizumab pegol over ninety-six weeks in patients with axial spondy-

- loarthritis: results from a phase III randomized trial. *Arthritis Rheumatol* 2015;67:668–77.
10. Rosenbaum JT, Rudwaleit M, Landewe RBM, et al. Observed incidence rates of uveitis over 96 weeks of certolizumab pegol treatment in patients with axial spondyloarthritis. [abstract no. 544]. In: Meeting Abstracts of American College of Rheumatology (ACR), 2014 ACR/ARHP Annual Meeting, November 14-19, 2014. Boston, MA: ACR; 2014. p. 237.
 11. Rudwaleit M, Rødevand E, Holck P, et al. Adalimumab effectively reduces the rate of anterior uveitis flares in patients with active ankylosing spondylitis: results of a prospective open-label study. *Ann Rheum Dis* 2009;68:696–701.
 12. Sieper J, Koenig A, Baumgartner S, et al. Analysis of uveitis rates across all etanercept ankylosing spondylitis clinical trials. *Ann Rheum Dis* 2010;69:226–9.
 13. Maiz Alonso O, Blanco Esteban AC, Egües Dubuc CA, Martinez Zabalegui D. Effectiveness of certolizumab pegol in chronic anterior uveitis associated to Crohn's disease and ankylosing spondylitis. *Reumatol Clin* 2015;11:189–90.
 14. Wu D, Guo YY, Xu NN, et al. Efficacy of anti-tumor necrosis factor therapy for extra-articular manifestations in patients with ankylosing spondylitis: a meta-analysis. *BMC Musculoskeletal Disord* 2015;16:19.