

KAJIAN PUSTAKA: BIOMARKER DIAGNOSIS DAN THARGETED THERAPHY PSORIATIC ARTHRITIS

Gede Resha Wisadianta^{1*}, R. Prawira Bayu Putra Dewa²

¹Dokter Umum Fakultas Kedokteran Universitas Udayana/RSPTN Udayana Bali, Indonesia

²Alumni Program Studi Pendidikan Dokter Spesialis Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Udayana Bali, Indonesia

[*Email Korespondensi:gederesha38@gmail.com]

Abstract: Literature Review: Biomarker Diagnosis and Thargeted Therapy Psoriatic Arthritis. Psoriatic arthritis (PsA) is chronic arthritis associated with psoriasis (PsO) and is found in approximately 20% of patients with PsO. It is estimated that the prevalence of PsA is 0.05% to 0.25% in the general population and about 6% to 41% in psoriasis patients. In establishing the diagnosis of PsA, various diagnostic criteria can be used. A questionnaire containing important questions about joint symptoms, morning stiffness, and function can aid in the diagnosis of PsA. There are three questionnaires that are frequently used to screen patients with psoriasis and arthritis. Biomarkers are objective and useful markers for the diagnosis and evaluation of changes in the physiological status of patients with PsA. To date, no disease-specific biomarkers have been identified for PsA. As a result of advances in the pathogenesis of PsA several cytokine-driven inflammatory pathways have now been identified and have successfully targeted several specific inhibitors. Treatment of PsA is based on non-pharmacological and pharmacological therapy. IL-17 or IL-23 is key in the development of PsA disease. The use of molecules that block these cytokines has shown benefits in controlling disease activity and preventing its progression

Keyword: Biomarker, Psoriatic arthritis, Treatment

Abstrak: Kajian Pustaka: Biomarker Diagnosis Dan Thargeted Therapy Psoriatic Arthritis. Psoriatic arthritis (PsA) adalah radang sendi kronis yang berhubungan dengan psoriasis (PsO) dan ditemukan pada sekitar 20% pasien dengan PsO. Diperkirakan prevalensi PsA 0,05% sampai 0,25% pada populasi umum dan sekitar 6% sampai 41% pada pasien psoriasis. Dalam penegakan diagnosis PsA dapat menggunakan berbagai kriteria diagnosis. Kuesioner yang berisi pertanyaan penting tentang gejala sendi, kekakuan di pagi hari, dan fungsi dapat membantu diagnosis PsA. Terdapat tiga kuesioner yang sering digunakan untuk skrining pasien dengan psoriasis dan arthritis. Biomarker adalah penanda yang objektif dan berguna untuk diagnosis dan evaluasi perubahan status fisiologis pasien dengan PsA. Sampai saat ini, tidak ada biomarker khusus penyakit yang telah diidentifikasi untuk PsA. Akibat kemajuan dalam patogenesis PsA kini telah diidentifikasi beberapa jalur inflamasi yang didorong oleh sitokin dan telah berhasil menargetkan beberapa inhibitor spesifik. Pengobatan PsA didasarkan pada terapi non farmakologis dan farmakologis. IL-17 atau IL-23 adalah kunci dalam perkembangan penyakit PsA. Penggunaan molekul yang memblokir sitokin ini menunjukkan manfaat dalam mengendalikan aktivitas penyakit dan mencegah perkembangannya

Kata kunci: Biomarker, Psoriasis Arthritis, Terapi

PENDAHULUAN

Psoriatic arthritis (PsA) adalah radang sendi kronis yang berhubungan dengan psoriasis (PsO) dan ditemukan pada sekitar 20% pasien dengan PsO. Kondisi PsA ini memiliki banya kemiripan secara klinis dengan spondyloarthropathies lain dan rheumatoid arthritis (RA). Pada pemeriksaan sering ditemukan seronegatif, tetapi sebagian kecil pasien mungkin memiliki *rheumatoid factor* yang positif dan antibodi peptida citrullinated anti-siklik (anti-CCP) yang positif. Manifestasi klinis bervariasi dan dapat berubah seiring waktu, berkembang dari satu pola articular ke pola articular lainnya. Terdapat beban finansial dan psikologis yang cukup besar terkait dengan penyakit ini kepada penderitanya. Berdasarkan studi terbaru terdapat kemajuan yang signifikan dalam memahami patogenesis penyakit ini dan menyebabkan adanya perkembangan terbaru mengenai tatalaksana terbaru (Karmacharya P, dkk 2021).

Epidemiologi arthritis psoriatik bersifat heterogen dan sangat bervariasi di antara berbagai kelompok populasi. Diperkirakan prevalensi PsA 0,05% sampai 0,25% pada populasi umum dan sekitar 6% sampai 41% pada pasien psoriasis. Variabilitas arthritis psoriatik pada psoriasis ini sebagian disebabkan oleh underdiagnosis. Pada sebuah meta-analisis menunjukkan prevalensi arthritis psoriatik yang tidak terdiagnosis mungkin setinggi 15,5%. Onset arthritis psoriatik biasanya pada usia 30-an dan 40-an dan terjadi dengan jumlah yang sama pada pria dan wanita (Ogdie A dkk, 2015; Villani AP dkk, 2015).

Pada awalnya PsA dianggap sebagai penyakit ringan dengan radang sendi psoriatic. Tetapi seiring berjalannya waktu saat ini PsA dianggap sebagai penyakit yang mengganggu kualitas hidup dan membutuhkan pengobatan yang ditargetkan dengan pemantauan dan perawatan lanjutan yang panjang. Perbaikan klinis yang lengkap dapat

dicapai, tetapi sebagian besar pasien terus mengalami penyakit inflamasi persisten. Pasien dengan uveitis akan memerlukan evaluasi dan pengobatan oleh dokter spesialis mata. Pasien dengan PsA memiliki peningkatan prevalensi komorbiditas, termasuk sindrom metabolik; obesitas, diabetes melitus, hiperlipidemia, hipertensi, dan penyakit kardiovaskular (Gupta S dkk, 2021).

Saat ini Psoriatic arthritis dianggap sebagai penyakit agresif dengan potensi morbiditas yang signifikan serta menyebabkan kualitas hidup yang buruk pada pasien. Beberapa gejala adalah pertanda perjalanan penyakit yang parah dan prognosis yang buruk. Ini termasuk sejumlah besar sendi yang meradang secara aktif atau presentasi poliartikular, peningkatan ESR, kerusakan klinis atau radiografi, kehilangan fungsi, dan penurunan kualitas hidup (Ritchlin CT dkk, 2009).

Melihat semakin tingginya perkembangan mengenai pathogenesis, terapi dan diagnosis dari PsA maka dirasa perlu adanya suatu studi literature yang membahas mengenai PsA lebih mendalam. Sehingga penulis merasa tertarik dan mengangkat tema tersebut dalam penulis studi literature ini.

METODE

Dalam penegakan diagnosis PsA dapat menggunakan berbagai kriteria diagnosis. Kuesioner yang berisi pertanyaan penting tentang gejala sendi, kekakuan di pagi hari, dan fungsi dapat membantu diagnosis PsA. Terdapat tiga kuesioner yang sering digunakan untuk skrining pasien dengan psoriasis dan arthritis. Pertama, kuesioner Skrining dan Evaluasi Psoriatik Arthritis (PASE) adalah alat skrining yang efektif untuk mendeteksi pasien dengan. Dilaporkan memiliki sensitivitas 82% dan spesifisitas 73%. Kedua, Psoriasis and Arthritis Questionnaire (PAQ), pertama kali dilaporkan pada tahun 1997, dapat memprediksi PsA pada pasien dengan

psoriasis dengan sensitivitas 85% dan spesifisitas 88%. Sebuah studi validasi PAQ menunjukkan sensitivitas 60% dan spesifisitas 62%. Kuesioner skrining ketiga adalah PsA Toronto (ToPAS) mengevaluasi gambaran klinis pasien dengan PsA. Dimasukkannya gambar lesi kulit dan kuku membedakannya dari kuesioner skrining lainnya. Meskipun PASE dan PAQ terbatas untuk mendeteksi artritis pada pasien dengan psoriasis, ToPAS dapat menyaring PsA terlepas dari apakah pasien menderita psoriasis. Sensitivitas dan spesifisitasnya dilaporkan 94% dan 92%. Sensitivitas dan spesifisitas yang lebih tinggi dapat membantu mengidentifikasi pasien dengan PsA pada berbagai gambaran klinis (Gladman D.D dkk, 2009).

Alat skrining epidemiologi psoriasis (PEST) pertama kali dipresentasikan pada tahun 2009 oleh Ibrahim dkk dan dikembangkan pada pasien psoriasis. PEST terdiri dari lima pertanyaan sederhana dan memiliki sensitivitas dan spesifisitas masing-masing 92% dan 78%. Kuesioner Artritis Awal untuk Pasien Psoriatik (EARP), yang dikembangkan oleh Tinazzi dkk pada tahun 2012, terdiri dari 10 pertanyaan sederhana dan memiliki sensitivitas dan spesifisitas masing-masing 91% dan 85% (Gladman D.D dkk, 2009).

Alat Skrining untuk Investigasi Rheumatologic pada Pasien Psoriatik (STRIPP) baru-baru ini dikembangkan oleh Burlando dkk. STRIPP terdiri dari enam domain yang harus dievaluasi. Pada domain pertama mengevaluasi tentang data demografis, seperti usia, jenis kelamin, onset psoriasis, dan bagian kedua mengevaluasi psoriasis dengan PASI dan lokalisasi spesifik seperti kuku, kulit kepala, dan genitalia. Bagian ketiga menyangkut perawatan berkelanjutan. Bagian keempat berasal dari PASE dengan enam pertanyaan, bagian kelima tentang uveitis dan penyakit radang usus, dan bagian keenam berfokus pada evaluasi reumatologis dengan pencitraan dan diagnosis. Sensitivitas dan

spesifisitas masing-masing adalah 91,5% dan 93,3% (Burlando M dkk, 2020; Mease P.J dkk, 2014).

Beberapa laporan tentang perbandingan alat skrining artritis psoriatis ini telah dipublikasikan, beberapa mengungkapkan kemanjuran yang serupa, dan lainnya, membandingkan EARP, PEST, PASE, dan toPAS II, mengungkapkan bahwa EARP menunjukkan sensitivitas tertinggi, dan ToPAS II menunjukkan spesifisitas tertinggi. Namun, alat ini menyajikan spesifisitas yang relatif rendah, memungkinkan penyebab nyeri muskuloskeletal lainnya dievaluasi sebagai PsA. Ini karena PsA adalah entitas yang heterogen dan mengembangkan alat skrining untuk mengidentifikasi PsA dan mengecualikan penyebab nyeri muskuloskeletal lainnya sangatlah sulit (Mishra S dkk, 2017; Coates L.C dkk, 2016).

BIOMARKER DIAGNOSIS

Biomarker adalah penanda yang objektif dan berguna untuk diagnosis dan evaluasi perubahan status fisiologis pasien dengan PsA. Sampai saat ini, tidak ada biomarker khusus penyakit yang telah diidentifikasi untuk PsA. Umumnya pada pemeriksaan rheumatoid factor akan didapatkan hasil negatif dan hal tersebut yang membedakannya dari rheumatoid arthritis (RA). Berdasarkan berbagai studi diketahui banyak kandidat biomarker dengan kegunaan potensial dalam mendiagnosis PsA telah dilaporkan, seperti peningkatan laju sedimentasi eritrosit (ESR), protein C-reaktif (CRP), dan amiloid serum fase akut A (A-SAA), semuanya yang merupakan penanda inflamasi nonspesifik yang juga meningkat pada RA. Beberapa sitokin meningkat dalam cairan sinovial di PsA dengan keterlibatan poliartikular dibandingkan dengan keterlibatan monoartikular, seperti interleukin (IL) -1, IL-12p40, interferon alfa, IL-15, dan ligan kemokin 3, yang dapat membedakan pasien PsA dengan keterlibatan

poliartikular dari orang-orang dengan keterlibatan oligoartikular (Gibson D.S dkk, 2012; McArdle A dkk, 2018)

Tingkat S100A8/S100A9 (calgranulin) meningkat pada pasien dengan aktivitas penyakit yang tinggi dan menurun dengan pengobatan metotreksat dengan penurunan jumlah sendi yang bengkak, indeks artikular Richie, dan skor aktivitas penyakit. Pemeriksaan akan meningkat pada pasien dengan >10 sendi yang terlibat dibandingkan dengan mereka dengan <10 sendi yang terlibat. Faktor pertumbuhan endotel vaskular dan angiopoetin-2 adalah penanda angiogenik yang memprediksi kerusakan sendi pada RA, dan kadarnya lebih tinggi pada PsA daripada RA, yang juga memprediksi kerusakan sendi pada PsA. Perkembangan radiografi pasien PsA berkorelasi dengan tingkat faktor perangsang koloni makrofag dan aktivator reseptor ligan faktor kappa B nuklir. Level A-SAA berkorelasi dengan perkembangan radiografi 1 tahun pada pasien dengan PsA. Level A-SAA berkorelasi dengan level matrix metalloproteinase (MMP)1, MMP3, MMP13, dan inhibitor jaringan dari matrix metalloproteinase. A-SAA diketahui menginduksi produksi MMP dalam sel mirip fibroblast sinovial, dan MMP1 dan MMP3 dilaporkan terkait dengan perkembangan radiografi pada pasien dengan RA awal, yang menunjukkan bahwa mereka juga bisa menjadi penanda perkembangan penyakit awal untuk PSA (Connolly M dkk, 2012; Ghasemi S dkk, 2018).

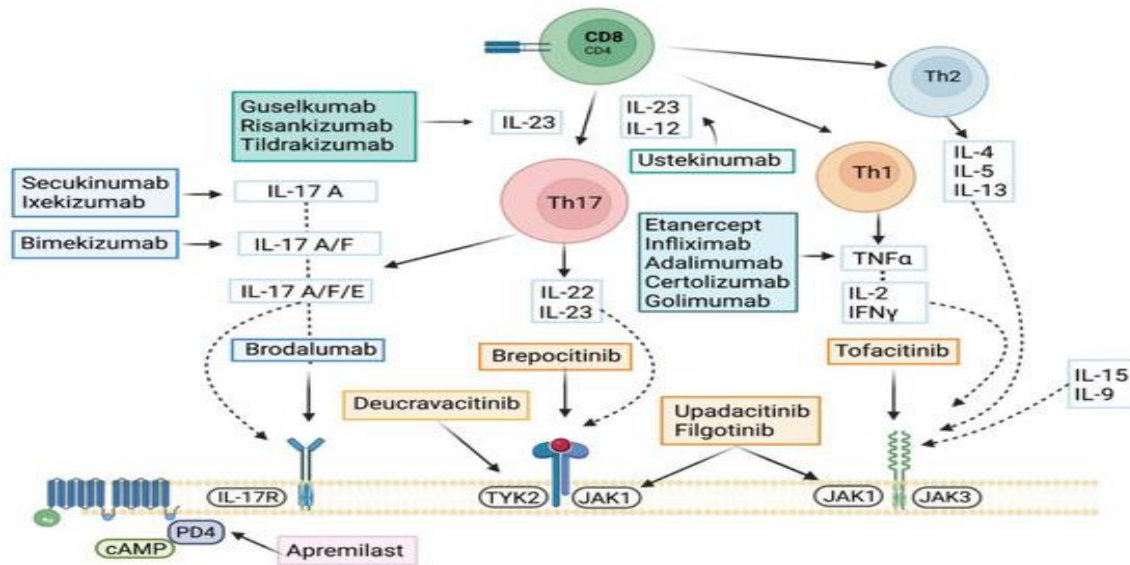
Beberapa penanda genetik menunjukkan psoriasis dan PsA sebagai populasi yang berbeda. Banyak molekul telah menunjukkan perbedaan dalam prevalensi psoriasis dan PsA, tetapi sebagian besar, meskipun terlibat dalam patofisiologi, mungkin tidak terlibat

dalam patogenesis, hanya menunjukkan korelasi yang sangat rendah dengan penyakit ini. Molekul HLA adalah satu-satunya molekul yang telah diidentifikasi sebagai faktor risiko PsA (Caso F dkk, 2019).

Saat ini penanda epigenetik yang tidak teridentifikasi dapat digunakan untuk membedakan psoriasis dari PsA. IL-22 adalah salah satu kandidat yang tingkat metilasinya hanya pada pasien dengan gejala kutaneus saja dan mereka dengan perubahan keterlibatan kutaneus dan articular (Pollock R.A dkk, 2019).

Targeted Therapy PsA

Akibat kemajuan dalam patogenesis PsA kini telah diidentifikasi beberapa jalur inflamasi yang didorong oleh sitokin dan telah berhasil menargetkan beberapa inhibitor spesifik. Pengobatan PsA didasarkan pada terapi non farmakologis dan farmakologis. Pedoman rekomendasi pengobatan European League Against Rheumatism (EULAR) dan Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis (GRAPPA) merekomendasikan penggunaan obat antirematik pemodifikasi penyakit sintetik konvensional (csDMARDs) sebagai pengobatan lini pertama, diikuti oleh apremilast, biologis terapi, atau penggunaan target DMARDs sintetik (tsDMARDs) seperti Janus kinase inhibitor (JAKi). Pertama, penghambat TNF dipinjam dari RA tetapi, baru-baru ini, penemuan peran kunci yang dimainkan IL-23/IL-17 dalam PsA menghasilkan pengembangan terapi bertarget baru untuk penyakit psoriatik. Akhirnya, penghambatan JAK dapat menghambat/mengurangi efek pensinyalan dari beberapa sitokin dan faktor pertumbuhan pada sel target (Gossec L dkk, 2020; Coates LC dkk, 2021).



Gambar 1. Mekanisme Kerja Terapi Target PsA (Azuaga AB dkk, 2023)

Apremilast

Apremilast adalah penghambat fosfodiesterase 4 (PDE4). Penghambatan PD4 menyebabkan peningkatan AMP siklik intraseluler, yang mencegah sintesis sitokin proinflamasi, seperti TNF, dan meningkatkan sitokin antiinflamasi (IL-10). Apremilast telah terbukti efektif dalam mengatasi psoriasis, seperti keterlibatan kuku dalam percobaan ESTEEM. Uji coba PALACE telah menunjukkan kemanjuran dalam PsA. Uji coba terkontrol acak (RTC) telah dikembangkan pada pasien naif dan dengan paparan sebelumnya terhadap terapi biologis dan csDMARDs. Semua RTC memiliki respons ACR20 pada minggu ke 16 sebagai titik akhir utama mereka. Pasien yang diobati dengan kedua dosis apremilast (20 mg atau 30 mg dua kali sehari) mencapai titik akhir primer dan sekunder lainnya secara signifikan lebih dari PBO. Efek samping yang paling umum adalah diare, mual, sakit kepala, dan infeksi saluran pernapasan atas. Panduan rekomendasi menyarankan penggunaannya untuk pasien dengan keterlibatan kulit, keterlibatan kuku, PsA perifer, entesitis,

dan daktilitis (Papp K dkk, 2015; Paul C dkk, 2015; Wells AF dkk, 2018).

Penghambat TNF

TNF- α adalah sitokin proinflamasi utama yang diproduksi oleh sel T1 yang mempromosikan aktivasi sel myeloid (makrofag dan sel dendritik) dan memproduksi sitokin proinflamasi lainnya sehingga menginduksi inflamasi sistemik dan lokal (kulit dan sendi). Efektivitas dan 5 TNF inhibitor pada pasien PsA (certolizumab pegol [CZP], infliximab [IFX], adalimumab [ADA], etanercept [ETN] dan golimumab [GOL]), telah dibuktikan. TNF inhibitor adalah terapi biologis lini pertama yang direkomendasikan oleh sebagian besar pedoman pengobatan untuk pasien dengan PsA, terbukti efektif di semua domain PsA dan menghambat atau menurunkan perkembangan radiografi. Sebuah meta analisis menunjukkan tidak ada perbedaan dalam respon ACR20 antara ADA, ETN, dan IFX. ETN terdiri dari protein rekombinan manusia (TNFR2) yang terkait dengan Fc IgG, sedangkan IFX, ADA, dan GOL adalah antibodi monoklonal, dan CZP adalah satu-satunya antagonis TNF- α yang

menggunakan fragmen Fab dari antibodi TNF- α manusia yang tidak memiliki Fc wilayah yang melekat pada dua molekul polietilen glikol. ETN kurang imunogenik daripada TNF inhibitor lainnya dan tidak memerlukan pemberian bersamaan dengan metotreksat untuk mempertahankan efektivitas jangka panjangnya. Namun, ETN kurang efektif dibandingkan dengan antibodi monoklonal TNFi (IFX, ADA, GOL, CZP) dalam pengobatan manifestasi peradangan ekstra muskuloskeletal yang terkait dengan PsA, seperti uveitis atau IBD. Perbedaan ini mungkin terkait dengan mekanisme aksi yang berbeda antara hanya memblokir TNF terlarut (ETN) atau, sebagai tambahan, mengikat antagonis TNF α transmembran (ADA, IFX, GOL, CZP). Karena protokol keamanan dan pedoman yang diterapkan setelah pengenalan TNF inhibitor di klinik, pengelolaan obat ini saat ini aman dalam jangka pendek dan jangka panjang (Minozzi S dkk, 2016; Li X dkk, 2020).

Namun demikian, seperti target terapi lainnya, TNF inhibitor dapat meningkatkan risiko infeksi, reaktivasi tuberkulosis (TB) laten, dan peningkatan insiden neoplasma. Untuk alasan ini, skrining TB laten direkomendasikan, serta tidak dianjurkan penggunaannya pada pasien dengan riwayat kanker baru-baru ini dan mempertahankan jadwal vaksinasi terkini (Seror dkk, 2013; Leone GM dkk, 2023).

Inhibitor IL23

IL-17 atau IL-23 adalah kunci dalam perkembangan penyakit PsA. Penggunaan molekul yang memblokir sitokin ini menunjukkan manfaat dalam mengendalikan aktivitas penyakit dan mencegah perkembangannya. Ustekinumab adalah antibodi monoklonal yang memblokir subunit p40 bersama dari IL-12 dan IL-23, menghambat diferensiasi sel Th1 dan Th17. Efektivitasnya ditunjukkan untuk kulit, radang sendi perifer, enthesitis, dan daktilitis, baik dalam RTC maupun dalam

data dunia nyata (Ritchlin C dkk, 2014; Azuaga AB dkk, 2020)

Berdasarkan studi terbaru guselkumab (GSK) yang merupakan antibodi monoklonal dan berikatan dengan subunit p19 dan secara khusus menetralkan IL-23, Berdasarkan uji dua fase pada 3 RCT (uji coba DISCOVER). Pada pasien naif serta mereka yang sebelumnya terpapar TNFi, respons ACR 20 pada minggu ke 24 secara signifikan lebih tinggi untuk pasien yang diobati dengan kedua dosis GSK daripada plasebo. Namun, meskipun setiap dosis 4 minggu menunjukkan penurunan perkembangan radiografi yang signifikan dibandingkan dengan PBO, tidak ada perbedaan yang signifikan antara GSK setiap 8 minggu dan PBO. Risankizumab (RZK), antibodi IL-23 monoklonal, telah disetujui untuk pengobatan PsA. Uji coba KEEPSAKE pada pasien yang naif dan dengan terapi biologis sebelumnya menunjukkan bahwa secara signifikan lebih banyak pasien yang diobati dengan RZK mencapai respons ACR 20 pada minggu ke 24 dibandingkan PBO. Tidak ada perbedaan signifikan yang ditemukan dalam perkembangan radiografi. Tildrakizumab (TLK) adalah antibodi IL-23 monoklonal lainnya. Fase 3 RCT (INSPIRE-1 dan INSPIRE-2) sedang dalam pengembangan, tetapi hasil positif sudah tersedia dari uji coba fase 2 di PsA. Semua obat anti-IL-23 spesifik telah menunjukkan profil keamanan yang baik, serupa dengan data sebelumnya dengan ustekinumab, walaupun tindak lanjut yang lebih lama diperlukan untuk memastikannya (Kristensen LE dkk, 2022; Östör A dkk, 2022).

Semua obat yang menetralkan IL-23 (GSK, RZK, dan UST) telah gagal menunjukkan efektivitas pada spondyloarthritis aksial (axSpA) pada RCT. Kurangnya respons ini tidak terduga, karena RCT IL-17i memiliki hasil positif pada penyakit yang sama. Data dari model hewan axSpA menunjukkan bahwa IL-23 mungkin diperlukan untuk inisiasi tetapi bukan pemeliharaan axSpA,

sedangkan IL-17 memiliki peran di seluruh dan dengan cara independen IL-23 dalam penyakit yang sudah ada. Di sisi lain, berbagai sel bawaan, termasuk MAIT, ILC3, iNKT, dan sel T, dapat menghasilkan IL-17 dengan cara IL-23-independen, berimplikasi pada patogenesis penyakit. Pengamatan ini bisa menjelaskan respon diferensial terlihat dengan IL-23 dan IL-17A inhibitor (IL-23i, IL-17i) dalam uji klinis di axSpA. Efektivitas IL-23i dalam PsA aksial (axPsA) telah dieksplorasi dalam analisis post-hoc dari uji coba DISCOVER, di mana pasien dengan keterlibatan aksial dinilai oleh dokter dan adanya sakroiliitis pada pencitraan resonansi magnetik (MRI) dievaluasi, menunjukkan bahwa target ini mungkin efektif dalam axPsA (Schinocca C dkk, 2021; Mease PJ dkk, 2021).

Inhibitor IL-17

Secukinumab (SEC) adalah antibodi monoklonal yang secara selektif menargetkan IL-17A. Penggunaannya telah disetujui pada pasien dengan PsA. SEC telah menunjukkan efikasi yang superior terhadap PBO dalam beberapa domain penyakit termasuk artritis perifer, spondilitis, daktilitis, entesitis, dan penyakit kulit dan kuku. Selain itu, SEC menunjukkan perkembangan radiografi yang lebih sedikit dibandingkan dengan PBO. Namun, dalam uji klinis front to head, SEC tidak lebih unggul dari TNFi (ADA) dalam hasil domain muskuloskeletal pasien dengan PsA (ACR 50 sebagai titik akhir primer), tetapi lebih unggul dalam hasil kulit. Insiden infeksi *Candida* di PsA diperkirakan 1,5 per 100 pasien tahun, sedangkan kejadian penyakit radang usus adalah 0,03-0,1 per 100 pasien per tahun pada populasi PsA. Ixekizumab (IXE) juga merupakan antibodi monoklonal yang secara selektif menargetkan IL-17A. Seperti SEC, IXE telah terbukti lebih unggul dari PBO dalam respon ACR, penghambatan perkembangan radiografi, dan domain klinis lainnya, pada populasi refraktori

TNFi dan pasien naif. Dalam uji klinis head-to-head, IXE lebih unggul dari ADA dalam mencapai titik akhir primer ACR50 dan peningkatan 100% dalam respons PASI 100 pada minggu ke 24, tetapi tanpa perbedaan yang signifikan dalam domain muskuloskeletal klinis pada akhir tahun (Nash P dkk, 2017; Mease PJ dkk, 2020).

Bimekizumab (BMK) adalah antibodi monoklonal yang menghambat IL-17 A dan IL-17 F, menghasilkan blokade kombinasi homodimer dan heterodimer: IL-17AA, IL-17FF, dan IL-17AF. Bukti dari studi eksperimental dan praklinis menunjukkan bahwa produksi IL-17A dan IL-17F mungkin melalui jalur klasik IL-23 atau dengan cara IL-23-independen. Selain itu, perbedaan pada sumber dan jalur pensinyalan IL-17A dan IL-17F dalam berbagai tahap peradangan dan melalui jaringan yang berbeda menunjukkan bahwa IL-17A dan IL-17F berkontribusi secara independen terhadap peradangan jaringan kronis, memiliki peran yang tidak berlebihan dalam axPsA atau axSpA. Oleh karena itu, penghambatan ganda IL-17A dan IL-17F mungkin memberikan hasil yang lebih baik daripada blokade IL-17A saja. BMK fase 3 RCT di PsA (BE COMPLETE) termasuk pasien yang sebelumnya terpapar TNFi, yang diacak untuk menerima BMK 160 mg atau PBO. Tujuan utamanya adalah respon ACR 50 pada minggu ke-16, yang dicapai oleh 43% pasien yang diobati dengan BMK dibandingkan dengan 7% dengan PBO. PASI 90 dicapai pada minggu ke 16 pada lebih banyak pasien yang diobati dengan BMK vs. PBO (69% vs. 7%; $p < 0,0001$). RCT BE OPTIMAL menyertakan lengan ketiga dengan komparator aktif (ADA). Pada minggu ke 16, pasien yang diobati dengan BMK dan ADA memiliki respon ACR50 yang lebih tinggi dan terdapat bukti perkembangan radiografi yang lebih sedikit pada minggu ke 16 pada pasien yang diobati dengan BMK vs. PBO. Data yang dikumpulkan dari kedua uji coba menunjukkan resolusi entesitis dan

daktilitis yang jauh lebih besar pada pasien yang diobati dengan BMK vs. PBO. AE mirip dengan yang disajikan oleh IL-17i lainnya, dengan infeksi *Candida* pada 4% dan AE serius terjadi pada 4% pasien yang diobati dengan BMK pada minggu ke 24 (Merola JF dkk, 2023; McInnes IB dkk, 2023).

Brodalumab (BRD) adalah antibodi monoklonal anti-interleukin-17 reseptor A (IL-17RA) manusia yang menghalangi pengikatannya pada IL-17 (A, F, dan E). Saat ini hanya disetujui untuk PsO. Penghambat interleukin-17 diindikasikan untuk semua domain keterlibatan PsA, kecuali bila ada IBD terkait. Meskipun profil keamanannya baik, IL-17i tidak direkomendasikan pada pasien dengan IBD karena tidak menunjukkan kemanjuran dalam RCT dan kemungkinan memburuknya penyakit (Targan SR dkk, 2016; Colombel JF dkk, 2013).

Penghambat JAK

Jalur janus kinase intraseluler terdiri dari empat jalur: tirosin protein kinase 2 (TYK2), JAK1, JAK2, dan JAK3. Molekul-molekul ini berinteraksi dengan berbagai transduser sinyal dan aktivator transkripsi (STAT) untuk memodulasi transkripsi gen hilir berbagai sitokin permukaan sel dan reseptor faktor pertumbuhan. Tofacitinib (TOF) adalah molekul kecil yang secara spesifik menghambat JAK1 dan JAK3. Fase 3 RTC menunjukkan kemanjuran TOF dalam kaitannya dengan PBO pada pasien PsA naif dan juga pada pasien yang gagal dengan TNF inhibitor. Mengenai keamanan, studi Pengawasan ORAL menemukan bahwa pasien RA yang diobati dengan TOF memiliki peningkatan risiko kejadian kardiovaskular dibandingkan dengan mereka yang diobati dengan TNFi. Akibatnya, Badan Obat Eropa (EMA) dan Badan Pengawas Obat dan Makanan AS (FDA) telah mengeluarkan pernyataan yang memperingatkan agar penggunaan semua JAK inhibitor sebagai pilihan pertama pada pasien berusia di atas 65

tahun, perokok, dan mereka yang faktor risiko kardiovaskular, riwayat kejadian tromboemboli, atau riwayat keganasan.

Upadacitinib (UPA) adalah penghambat JAK1. Pada tahun 2021 dosis 15 mg/hari telah disetujui untuk tatalaksana PsA. Uji coba Fase 3, SELECT-PsA 1 menunjukkan efektivitas dalam respons dan keamanan ACR20 dibandingkan dengan plasebo. Selain itu, UPA 15 mg tidak kalah dengan ADA sedangkan UPA 30 mg menunjukkan keunggulan dibandingkan ADA, tetapi juga efek samping yang lebih parah. Titik akhir sekunder lainnya seperti perkembangan radiografi yang lebih sedikit, MDA, resolusi daktilitis, dan entesitis secara signifikan lebih tinggi pada kedua kelompok UPA dibandingkan dengan PBO. Demikian pula, pasien yang refrakter atau tidak toleran terhadap TNFi (SELECT-PsA 2) mencapai respon ACR20 dan MDA yang jauh lebih tinggi (masing-masing 36% dan 45,44% dengan 15 dan 30 mg/hari). Efek samping yang paling sering adalah infeksi saluran pernapasan. Insiden herpes zoster (HZ) lebih tinggi pada kedua RCT dibandingkan dengan PBO.

Filgotinib (FIL) adalah penghambat JAK1 selektif lain yang sedang dikembangkan untuk pengobatan PsA. Dalam studi EQUATOR, RCT fase 2, respons ACR20 pada minggu ke-16 dicapai oleh 80% pasien yang diobati dengan FIL dan 33% dari mereka yang diobati dengan PBO. Hanya satu pasien yang diobati dengan FIL mengalami infeksi herpes zoster. Fase 3 RTC saat ini sedang dikembangkan pada pasien naif dan mereka yang sebelumnya terpapar terapi biologis (PENGUIN 1 dan 2).

Deucravacitinib (DEU) adalah molekul kecil yang merupakan penghambat alosterik tirosin kinase 2 (TYK2) non-kompetitif. Uji coba fase 2 melibatkan pasien dengan paparan sebelumnya terhadap TNFi dan menunjukkan kemanjuran kedua dosis (6 mg dan 12 mg/hari) DEU dibandingkan dengan plasebo pada artritis, resolusi

enthesitis, dan daktilitis. Kebanyakan efek samping bersifat ringan. Tidak ada kejadian tromboemboli atau herpes zooster yang ditemukan. Saat ini, RCT fase 3 sedang berlangsung untuk menilai efikasi dan keamanan DEU pada pasien yang sebelumnya tidak menerima pengobatan dengan DMARDs biologis dan mereka yang sebelumnya menerima pengobatan TNF inhibitor.

Brepocitinib (BRE) adalah molekul oral dengan aksi penghambat ganda, TYK2 dan JAK1, yang sedang diselidiki untuk pengobatan PsA. Hasil dari RCT fase 2 dipresentasikan pada konvergensi ACR 2021. Pasien dengan penggunaan DMARD sebelumnya dan mereka yang menggunakan satu TNFi sebelumnya dimasukkan dalam uji coba. Proporsi pasien yang diobati dengan BRE 30 mg (66,7%) dan 60 mg (74,6%) secara signifikan lebih tinggi mencapai titik akhir primer (ACR20) vs. PBO (43,4%, $p < 0,05$) pada minggu ke 16. Pada minggu ke 16, daktilitis dan resolusi enthesitis lebih unggul daripada plasebo. HZ ditemukan pada 1,7% dan tidak ada kejadian tromboemboli yang dilaporkan. Seperti disebutkan di atas, insiden HZ yang lebih tinggi ditemukan pada pasien yang diobati dengan JAKi. Selain itu, meskipun spesifik, ketika meningkatkan dosis dapat menghambat JAK lainnya, sehingga meningkatkan kemungkinan efek samping.

KESIMPULAN

Psoriatic arthritis (PsA) adalah radang sendi kronis yang berhubungan dengan psoriasis (PsO) dan ditemukan pada sekitar 20% pasien dengan PsO. Diperkirakan prevalensi PsA 0,05% sampai 0,25% pada populasi umum dan sekitar 6% sampai 41% pada pasien psoriasis. Dalam penegakan diagnosis PsA dapat menggunakan berbagai kriteria diagnosis. Kuesioner yang berisi pertanyaan penting tentang gejala sendi, kekakuan di pagi hari, dan fungsi dapat membantu diagnosis PsA. Terdapat tiga kuesioner yang sering digunakan untuk

skrining pasien dengan psoriasis dan artritis. Biomarker adalah penanda yang objektif dan berguna untuk diagnosis dan evaluasi perubahan status fisiologis pasien dengan PsA. Sampai saat ini, tidak ada biomarker khusus penyakit yang telah diidentifikasi untuk PsA. Akibat kemajuan dalam patogenesis PsA kini telah diidentifikasi beberapa jalur inflamasi yang didorong oleh sitokin dan telah berhasil menargetkan beberapa inhibitor spesifik. Pengobatan PsA didasarkan pada terapi non farmakologis dan farmakologis. Apremilast adalah penghambat fosfodiesterase 4 (PDE4). Penghambatan PD4 menyebabkan peningkatan AMP siklik intraseluler, yang mencegah sintesis sitokin proinflamasi. TNF- α adalah sitokin proinflamasi utama yang diproduksi oleh sel T1 yang mempromosikan aktivasi sel myeloid (makrofag dan sel dendritik) dan memproduksi sitokin proinflamasi lainnya sehingga menginduksi inflamasi sistemik dan lokal (kulit dan sendi). IL-17 atau IL-23 adalah kunci dalam perkembangan penyakit PsA. Penggunaan molekul yang memblokir sitokin ini menunjukkan manfaat dalam mengendalikan aktivitas penyakit dan mencegah perkembangannya. Jalur janus kinase intraseluler terdiri dari empat jalur: tirosin protein kinase 2 (TYK2), JAK1, JAK2, dan JAK3. Molekul-molekul ini berinteraksi dengan berbagai transduser sinyal dan aktivator transkripsi (STAT) untuk memodulasi transkripsi gen hilir berbagai sitokin permukaan sel dan reseptor faktor pertumbuhan

DAFTAR PUSTAKA

Azuaga, A.B.; Frade-Sosa, B.; Laiz, A.; Estrada, P.; Prior-Español, A.; Horcada, L.; Polino, L.; Moreno, M.; Moragues, C.; Urruticoechea-Arana, A.; et al. Effectiveness of Ustekinumab in Patients with Psoriatic Arthritis in a Real-World, Multicenter Study. *Clin. Rheumatol.* 2020, 39, 2963–2971

- Azuaga, A.B.; Ramírez, J.; Cañete, J.D. Psoriatic Arthritis: Pathogenesis and Targeted Therapies. *Int. J. Mol. Sci.* 2023, *24*, 4901
- Burlando M., Cozzani E., Schiavetti I., Cicchelli S., Repetto M., Rossotto G., Scaparro E., Parodi A. The STRIPP Questionnaire (Screening Tool for Rheumatologic Investigation in Psoriatic Patients) as a New Tool for the Diagnosis of Early Psoriatic Arthritis. *G. Ital. Dermatol. Venereol.* 2020;155:294–298
- Caso F., Costa L., Chimenti M.S., Navarini L., Punzi L. Pathogenesis of Psoriatic Arthritis. *Crit. Rev. Immunol.* 2019;39:361–377
- Coates L.C., Savage L., Waxman R., Moverley A.R., Worthington S., Helliwell P.S. Comparison of screening questionnaires to identify psoriatic arthritis in a primary-care population: A cross-sectional study. *Br. J. Dermatol.* 2016;175:542–548
- Coates, L.C.; Soriano, E.R.; Corp, N.; Bertheussen, H.; Callis Duffin, K.; Campanholo, C.B.; Chau, J.; Eder, L.; Fernández-Ávila, D.G.; FitzGerald, O.; et al. Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis (GRAPPA): Updated Treatment Recommendations for Psoriatic Arthritis 2021. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2022, *18*, 465–479
- Colombel, J.F.; Sendid, B.; Jouault, T.; Poulain, D. Secukinumab Failure in Crohn's Disease: The Yeast Connection? *Gut* 2013, *62*, 800–80
- Connolly M., Mullan R.H., McCormick J., Matthews C., Sullivan O., Kennedy A., FitzGerald O., Poole A.R., Bresnihan B., Veale D.J., et al. Acute-Phase Serum Amyloid a Regulates Tumor Necrosis Factor α and Matrix Turnover and Predicts Disease Progression in Patients with Inflammatory Arthritis Before and After Biologic Therapy. *Arthritis Rheum.* 2012;64:1035–1045
- Ghasemi S., Sardari K., Mirshokraei P., Hassanpour H. In Vitro Study of Matrix Metalloproteinases 1, 2, 9, 13 and Serum Amyloid A mRNAs Expression in Equine Fibroblast-Like Synoviocytes Treated with Doxycycline. *Can. J. Vet. Res.* 2018;82:82–88
- Gibson D.S., Rooney M.E., Finnegan S., Qiu J., Thompson D.C., Labaer J., Pennington S.R., Duncan M.W. Biomarkers in Rheumatology, Now and in the Future. *Rheumatology.* 2012;51:423–433
- Gladman D.D., Schentag C.T., Tom B.D., Chandran V., Brockbank J., Rosen C., Farewell V.T. Development and Initial Validation of a Screening Questionnaire for Psoriatic Arthritis: The Toronto Psoriatic Arthritis Screen (ToPAS) *Ann. Rheum. Dis.* 2009;68:497–501
- Gossec, L.; Baraliakos, X.; Kerschbaumer, A.; de Wit, M.; McInnes, I.; Dougados, M.; Primdahl, J.; McGonagle, D.G.; Aletaha, D.; Balanescu, A.; et al. EULAR Recommendations for the Management of Psoriatic Arthritis with Pharmacological Therapies: 2019 Update. *Ann. Rheum. Dis.* 2020, *79*, S700–S712
- Gupta S, Syrimi Z, Hughes DM, Zhao SS. Comorbidities in psoriatic arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatol Int.* 2021 Feb;41(2):275-284
- Karmacharya P, Chakradhar R, Ogdie A. The epidemiology of psoriatic arthritis: A literature review. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2021 Jun;35(2):10169
- Kristensen, L.E.; Keiserman, M.; Papp, K.; McCasland, L.; White, D.; Lu, W.; Wang, Z.; Soliman, A.M.; Eldred, A.; Barcomb, L.; et al. Efficacy and Safety of Risankizumab for Active Psoriatic Arthritis: 24-

- Week Results from the Randomised, Double-Blind, Phase 3 KEEPSAKE 1 Trial. *Ann. Rheum. Dis.* 2022, *81*, 225–231
- Leone, G.M.; Mangano, K.; Petralia, M.C.; Nicoletti, F.; Fagone, P. Past, Present and (Foreseeable) Future of Biological Anti-TNF Alpha Therapy. *J. Clin. Med.* 2023, *12*, 1630
- Li, X.; Andersen, K.M.; Chang, H.Y.; Curtis, J.R.; Alexander, G.C. Comparative Risk of Serious Infections among Real-World Users of Biologics for Psoriasis or Psoriatic Arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2020, *79*, 285–291.
- McArdle A., Pennington S., FitzGerald O. Clinical Features of Psoriatic Arthritis: A Comprehensive Review of Unmet Clinical Needs. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2018;55:271–294
- McInnes, I.B.; Asahina, A.; Coates, L.C.; Landewé, R.; Merola, J.F.; Ritchlin, C.T.; Tanaka, Y.; Gossec, L.; Gottlieb, A.B.; Warren, R.B.; et al. Bimekizumab in Patients with Psoriatic Arthritis, Naive to Biologic Treatment: A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Trial (BE OPTIMAL). *Lancet* 2023, *401*, 25–37
- Mease P.J., Gladman D.D., Helliwell P., Khraishi M.M., Fuiman J., Bananis E., Alvarez D. Comparative performance of psoriatic arthritis screening tools in patients with psoriasis in European/North American dermatology clinics. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2014;71:649–655
- Mease, P.J.; Helliwell, P.S.; Gladman, D.D.; Poddubnyy, D.; Baraliakos, X.; Chakravarty, S.D.; Kollmeier, A.P.; Hsia, E.C.; Xu, X.L.; Sheng, S.; et al. Efficacy of Guselkumab on Axial Involvement in Patients with Active Psoriatic Arthritis and Sacroiliitis: A Post-Hoc Analysis of the Phase 3 DISCOVER-1 and DISCOVER-2 Studies. *Lancet Rheumatol.* 2021, *3*, e715–e723
- Mease, P.J.; Smolen, J.S.; Behrens, F.; Nash, P.; Liu Leage, S.; Li, L.; Tahir, H.; Gooderham, M.; Krishnan, E.; Liu-Seifert, H.; et al. A Head-to-Head Comparison of the Efficacy and Safety of Ixekizumab and Adalimumab in Biological-Naive Patients with Active Psoriatic Arthritis: 24-Week Results of a Randomised, Open-Label, Blinded-Assessor Trial. *Ann. Rheum. Dis.* 2020, *79*, 123–131
- Merola, J.F.; Landewé, R.; McInnes, I.B.; Mease, P.J.; Ritchlin, C.T.; Tanaka, Y.; Asahina, A.; Behrens, F.; Gladman, D.D.; Gossec, L.; et al. Bimekizumab in Patients with Active Psoriatic Arthritis and Previous Inadequate Response or Intolerance to Tumour Necrosis Factor- α Inhibitors: A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Trial (BE COMPLETE). *Lancet* 2023, *401*, 38–48
- Minozzi, S.; Bonovas, S.; Lytras, T.; Pecoraro, V.; González-Lorenzo, M.; Bastiampillai, A.J.; Gabrielli, E.M.; Lonati, A.C.; Moja, L.; Cinquini, M.; et al. Risk of Infections Using Anti-TNF Agents in Rheumatoid Arthritis, Psoriatic Arthritis, and Ankylosing Spondylitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Expert Opin. Drug Saf.* 2016, *15*, 1243–125
- Mishra S., Kancharla H., Dogra S., Sharma A. Comparison of four validated psoriatic arthritis screening tools in diagnosing psoriatic arthritis in patients with psoriasis (COMPAQ Study) *Br. J. Dermatol.* 2017;176:765–770
- Nash, P.; Kirkham, B.; Okada, M.; Rahman, P.; Combe, B.; Burmester, G.R.; Adams, D.H.; Kerr, L.; Lee, C.; Shuler, C.L.; et al. Ixekizumab for the Treatment of Patients with Active Psoriatic Arthritis and an Inadequate Response to Tumour

- Necrosis Factor Inhibitors: Results from the 24-Week Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Period of the SPIRIT-P2 Phase 3 Trial. *Lancet* 2017, 389, 2317–2327.
- Ogdie A, Weiss P. The Epidemiology of Psoriatic Arthritis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2015 Nov;41(4):545–68
- Östör, A.; van den Bosch, F.; Papp, K.; Asnal, C.; Blanco, R.; Aelion, J.; Alperovich, G.; Lu, W.; Wang, Z.; Soliman, A.M.; et al. Efficacy and Safety of Risankizumab for Active Psoriatic Arthritis: 24-Week Results from the Randomised, Double-Blind, Phase 3 KEEPSAKE 2 Trial. *Ann. Rheum. Dis.* 2022, 81, 351–358
- Papp, K.; Reich, K.; Leonardi, C.L.; Kircik, L.; Chimenti, S.; Langley, R.G.B.; Hu, C.C.; Stevens, R.M.; Day, R.M.; Gordon, K.B.; et al. Apremilast, an Oral Phosphodiesterase 4 (PDE4) Inhibitor, in Patients with Moderate to Severe Plaque Psoriasis: Results of a Phase III, Randomized, Controlled Trial (Efficacy and Safety Trial Evaluating the Effects of Apremilast in Psoriasis [ESTEEM 1]). *J. Am. Acad. Dermatol.* 2015, 73, 37–49
- Paul, C.; Cather, J.; Gooderham, M.; Poulin, Y.; Mrowietz, U.; Ferrandiz, C.; Crowley, J.; Hu, C.; Stevens, R.M.; Shah, K.; et al. Efficacy and Safety of Apremilast, an Oral Phosphodiesterase 4 Inhibitor, in Patients with Moderate-to-severe Plaque Psoriasis over 52 Weeks: A Phase III, Randomized Controlled Trial (ESTEEM 2). *Br. J. Dermatol.* 2015, 173, 1387–1399
- Pollock R.A., Zaman L., Chandran V., Gladman D.D. Epigenome-Wide Analysis of Sperm Cells Identifies IL22 as a Possible Germ Line Risk Locus for Psoriatic Arthritis. *PLoS ONE.* 2019;14:e0212043
- Ritchlin CT, Kavanaugh A, Gladman DD, Mease PJ, Helliwell P, Boehncke WH, de Vlam K, Fiorentino D, Fitzgerald O, Gottlieb AB, McHugh NJ, Nash P, Qureshi AA, Soriano ER, Taylor WJ., Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis (GRAPPA). Treatment recommendations for psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2009 Sep;68(9):1387–94
- Ritchlin, C.; Rahman, P.; Kavanaugh, A.; McInnes, I.B.; Puig, L.; Li, S.; Wang, Y.; Shen, Y.K.; Doyle, M.K.; Mendelsohn, A.M.; et al. 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, 990–999.
- Schinocca, C.; Rizzo, C.; Fasano, S.; Grasso, G.; la Barbera, L.; Ciccia, F.; Guggino, G. Role of the IL-23/IL-17 Pathway in Rheumatic Diseases: An Overview. *Front. Immunol.* 2021, 12, 637829
- Seror, R.; Richez, C.; Sordet, C.; Rist, S.; Gossec, L.; Direz, G.; Houvenagel, E.; Berthelot, J.M.; Pagnoux, C.; Dernis, E.; et al. Pattern of Demyelination Occurring during Anti-TNF- α Therapy: A French National Survey. *Rheumatology* 2013, 52, 868–874
- Targan, S.R.; Feagan, B.; Vermeire, S.; Panaccione, R.; Melmed, G.Y.; Landers, C.; Li, D.; Russell, C.; Newmark, R.; Zhang, N.; et al. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 2 Study of Brodalumab in Patients with Moderate-to-Severe Crohn's Disease. *Am. J. Gastroenterol.* 2016, 111, 1599–1607

Villani AP, Rouzaud M, Sevrain M, Barnetche T, Paul C, Richard MA, Beylot-Barry M, Misery L, Joly P, Le Maitre M, Aractingi S, Aubin F, Cantagrel A, Ortonne JP, Jullien D. Prevalence of undiagnosed psoriatic arthritis among psoriasis patients: Systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2015 Aug;73(2):242-8

Wells, A.F.; Edwards, C.J.; Kivitz, A.J.; Bird, P.; Nguyen, D.; Paris, M.; Teng, L.; Aelion, J.A. Apremilast Monotherapy in DMARD-Naive Psoriatic Arthritis Patients: Results of the Randomized, Placebo-Controlled PALACE 4 Trial. *Rheumatology* 2018, 57, 1253