

ÖZGÜN ARAŞTIRMA

Anti-TNF- α Tedavi ile Remisyon Sağlanmış ve Tedavisi Kesilmiş Romatoid Artrit, Ankilozan Spondilit ve Psöriatik Artrit Hastalarındaki Hastalık Sürecinin Değerlendirilmesi

Nagehan DİK KUTLU¹, Belkıs Nihan COŞKUN², Ayşe Nur TUFAN²,
Mustafa Ferhat ÖKSÜZ², Selime ERMURAT², Güven ÖZKAYA³,
Yavuz PEHLİVAN², Ediz DALKILIÇ²

¹ Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Bursa.

² Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, Bursa.

³ Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyoistatistik Anabilim Dalı, Bursa.

ÖZET

TNF- α inhibitör (TNFi) tedavisi ile remisyon elde edilmiş, tedaviye ara verilmiş inflamatuvar romatolojik hastalık (İRH) tanılı bireylerin seyrini ortaya koymayı amaçladık. Hastalar geriye dönük olarak incelendi. C-reaktif protein (CRP), eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) yanı sıra hastalık aktivite ölçütleri göz önünde bulunduruldu. Çalışmamıza 64 İRH (22 Romatoid Artrit (RA), 37 Ankilozan Spondilit (AS), 5 Psöriatik Artrit (PsA)) tanılı hasta dahil edildi. TNFi kesilmesiyle toplam 58 hastada reaktivasyon gelişti. Reaktivasyona kadar geçen süre ortalama 6 aydı. Hastaların 28' inde (%46) ilk 6 ay içinde reaktivasyon görülürken, 47' sinde (%73) ilk yılda reaktivasyon görülmüştü. TNFi kullanım süreleri ile reaktivasyon arasındaki ilişki incelendiğinde RA hastalarında TNFi kullanım süresi arttıkça reaktivasyona kadar geçen sürenin azalmış olduğu görüldü ($p<0,05$, $r:-0,501$). AS ve PsA hasta grubunda anlamlı ilişki görülmedi ($p=0,899$, $r=0,023$; $p=0,102$, $r=0,803$). TNFi kullanım süresi reaktivasyon sürecinde etkili olabilir. TNFi tedavisinin kesilmesiyle hastaların büyük çoğunluğunda reaktivasyon gelişmektedir.

Anahtar Kelimeler: Romatoid Artrit. Psöriatik Artrit. Ankilozan Spondilit. Anti-TNF- α . Reaktivasyon.

The Assessment of The Course of Disease in Patients with Rheumatoid Arthritis, Ankylosing Spondylitis, Psoriatic Arthritis in whom the Remission had been Maintained by Anti-TNF- α Medication and then Medication had been Ceased

ABSTRACT

We aimed to observe the course of individuals with diagnosis of inflammatory rheumatic diseases (IRD) whose remission had been maintained with TNF- α inhibitor (TNFi) therapy, and medication had been suspended. Patients were assessed retrospectively. Patients were assessed with C-reactive protein (CRP), erythrocyte sedimentation rate (ESR) and disease activity index. Sixty four patients with IRD (22 Rheumatoid Arthritis (RA), 37 Ankylosing Spondylitis (AS), 5 Psoriatic Arthritis (PsA)) were included in our study. Reactivation had been occurred in 58 patients after the cessation of TNFi. The average period until the reactivation was 6 months. Reactivation had been observed in the first year in 47 patients (73%) whereas it occurred in 28 patients (46%) in the first 6 months. Reactivation occurred in the majority of the patients with the cessation of TNFi medication. When the correlation between the TNFi medication periods and the reactivation has been evaluated, it was seen that the time until the reactivation was reduced when the duration of TNFi usage period had been prolonged ($p<0,05$, $r:-0,501$). TNFi medication periods can be effective in the reactivation process. Reactivation occurs in most of the patients following the cessation of TNFi treatment.

Key Words: Rheumatoid Arthritis. Psoriatic Arthritis. Ankylosing Spondylitis. Anti-TNF- α . Reactivation.

Geliş Tarihi: 29 Ocak 2016

Kabul Tarihi: 29 Temmuz 2016

Dr. Belkıs Nihan COŞKUN

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,

İç Hastalıkları Anabilim Dalı,

Romatoloji Bilim Dalı,

Bursa.

E-posta: belkisnihanseniz@hotmail.com

Tel: 0224 295 14 40

Romatoid Artrit (RA), Psöriatik Artrit (PsA) ve Ankilozan Spondilit (AS) kronik, inflamatuvar, ilerleyici ve etiyolojilerinin tam aydınlatılmadığı sistemik hastalıklardır. Bu hastalıklar kontrol altına alınmadığında kronik seyir devam etmekte, eklem hasarı ilerlemekte ve hatta sistemik tutulum ortaya çıkmaktadır. Etkin bir tedavi ile zamanla gelişebilecek fonksiyon ve iş gücü kaybı ile sakatlıkların ya da organ tutulumları-

nın önüne geçilebilmekte, morbidite ve mortalite önemli ölçüde azalmaktadır¹⁻³. Bugün için bu hastalıkların kesin bir tedavisi olmamakla birlikte özellikle son 10-15 yılda tedavi açısından çok önemli ilerlemeler elde edilmiştir. Çalışmalarda RA, PsA ve AS'nin patogenezinde proinflamatuvar bir sitokin olan tümör nekrozis faktör-alfa'nın (TNF- α) kıkırdak ve kemik hasarında önemli rol oynadığı gösterilmiş, önce RA sonra AS ve PsA'de anti-TNF alfa ajanlar kullanıma girmiştir. Bunlardan etanersept, infliksimab, adalimumab, golimumab ve sertozilumab Amerika Ulusal Gıda ve İlaç Kurulu (FDA) onayı almışlardır⁴⁻⁶. Ancak bu TNF inhibitörlerinin (TNFi) - bu ajanların tüberküloz aktivasyonu ve enfeksiyon sıklığını artırması, malignite riski ile ilgili endişeler, yüksek tedavi maliyetleri nedeniyle - kullanımını uzun yıllar akıllarda soru işaretleri oluşturmuş, klinik kullanım ve tecrübe arttıkça bu ilaçlara olan güven de artmıştır. Tedavideki ana hedefin ilaçsız remisyona girmesi ve TNFi ile ilgili tartışmalar, hekimleri hastalık remisyonuna girdiğinde tedaviyi keserek hastaları izleme yoluna gitmeye teşvik etmiştir. Bu süreçte, günlük pratikte TNFi ileri evre hastalara başlanmış olduğundan olsa gerek çoğu hastada hastalıkların reaktivasyonu ile karşılaşmıştır. Biz bu çalışmada TNFi ile remisyonunda iken herhangi bir nedenle tedavisi kesilmiş olan RA, PsA ve AS tanılı hastalarda hastalıklarının nasıl bir seyir izlediğini ortaya koymayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Çalışma protokolü fakültemiz yerel etik kurul komitesi tarafından verilen, 28.01.2014 tarihli 37 sayılı onay doğrultusunda yapıldı. Ocak 2000-Aralık 2013 tarihleri arasında poliklinik takibimizde olan ve söz konusu bu takip aralığında TNFi tedavisi ile remisyon elde edilmiş ancak gebelik, yan etki, remisyon ya da sosyal nedenlerle TNFi tedavisine ara vermiş olduğu saptanan RA, AS, PsA hastaları retrospektif olarak incelendi. Hastalara ait veriler hasta dosyalarından, hemşire gözlemlerinden, bilgisayar bilgi sisteminden geriye dönük olarak toplandı. 1984 Modifiye New York kriterlerine göre AS tanısı almış 37 (K:16, E:21), 1987 ACR ve/veya 2010 ACR/EULAR sınıflama kriterlerini karşılayan 22 RA'lı (K:19, E:3) ve CASPAR kriterlerine göre tanı almış PsA'lı 5 (K:4, E:1) hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların tamamı TNFi ile remisyon sağlanmış ancak farklı nedenlerle ilacı kesilmiş olan hastalardı. Hastalık aktivitelerini değerlendirmek için standart göstergeler olan C-reaktif protein (CRP), eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) ile RA'lı hastalarda Disease Activity Score (DAS 28), AS'li hastalarda Bath Ankylosing Spondylitis Activity Index (BASDAI) kullanıldı. PsA hastalarında ise Psöriazis ve PsA araştırma ve değerlendirme grubu (GRAPPA) ile OMERACT tarafından önerilen aktivasyon kriterleri (PSARC) göz önünde bulunduruldu. AS hastaları

için reaktivasyon, BASDAI değeri ≥ 4 ve ASAS çalışma grubunun tavsiyeleri uyarınca hekimin global değerlendirme hesabı ≥ 4 olarak tanımlandı. RA hastaları için ise DAS 28 > 3,2 saptanması reaktivasyon olarak tanımlandı. Tedavi kesilmiş olan hastalarda reaktivasyon olup olmadığı, reaktivasyon oldu ise ilacın bırakılması ile reaktivasyon arasında geçen süre ve bu süreye etki etmiş olması öngörülen faktörler hastane kayıtlarından elde edildi. Tanı anında, TNFi ilk başladığı anda ve reaktivasyon anındaki DAS 28, BASDAI skorları, CRP ve ESR değerleri karşılaştırıldı.

İstatistiksel Analiz:

İstatistiksel analiz SPSS 20 programında yapıldı. Verinin normal dağılım gösterip göstermediği Shapiro-Wilk testi ile incelendi. Normal dağılmayan veri için iki grup karşılaştırmasında Mann-Whitney U testi ve ikiden fazla grup karşılaştırmasında Kruskal Wallis testi kullanıldı. Bağımlı grupların karşılaştırılmasında Wilcoxon İşaret Sıra testi kullanıldı. Değişkenler arasındaki ilişkiler Spearman korelasyon katsayısı ile incelendi. Kategorik verinin incelenmesinde Pearson Ki-kare testi, Fisher'in Kesin Ki-kare testi ve Fisher-Freeman-Halton testi kullanıldı. İstatistiksel olarak anlamlılık değeri $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya dahil edilen RA hastalarının 19'u (%86) kadın, 3'ü (%14) erkek; AS hastalarının 16'sı (%43) kadın, 21'i (%57) si erkek; 5 PsA hastasının ise 4'ü (%80) kadın, biri (%20) erkek idi. Çalışmada incelenen RA hastalarının ortanca yaşı 52 (21-68), AS hastalarının 40 (21-61), PsA hastalarının ise 55 (29-67) idi. Tüm hastaların yaş ortalaması 44 ± 12 idi. Hastaların medyan hastalık süreleri ve TNFi kullanımıyla ilgili genel bilgileri Tablo-I'de belirtilmiştir.

Tablo I. Hastaların hastalık süreleri ve TNFi kullanımıyla ilgili genel bilgileri

	Romatoid Artrit	Ankilozan Spondilit	Psöriatik Artrit
Hastalık Süresi, yıl (min-maks*)	15 (0-36)	8 (1-36)	11 (6-18)
Tanı ile TNFi başlama arasında geçen süre, ay (min-maks*)	114 (12-336)	24 (1-336)	36 (1-84)
TNFi kullanım süresi, ay (min-maks*)	18 (6-60)	24 (3-102)	18 (18-48)
Remisyonagirdikten sonra TNFi kesilmesine kadar geçen süre, ay (min-maks*)	10 (3-24)	12 (1-72)	12 (3-30)

*Min: minimum; Maks: maksimum

TNFi kesilmesiyle 22 RA hastasının 21'inde reaktivasyon olmuş iken, bir RA hastası ise 3 yılı aşkın süredir TNFi almaksızın devam eden remisyonunda idi. 37 AS hastasının da 5'i retrospektif tarama anında

TNF α Kesilmesi Sonrası Relaps Süreci

hala remisyonda idi. Ancak bu hastaların ortalama sadece dokuz aydır TNF α almadığı ve izlemlerinin devam ettiği görüldü. PsA hastalarının ise hepsinde reaktivasyon gelişmişti. Hem RA hem de PsA hastalarında tedavi bırakıldıktan 6 (sırasıyla 1,5-48 ve 5-28) ay sonra hastalık progresse olmuş iken AS hastalarında 6,5 (1-48) ay sonra reaktivasyon görülmüştü. AS hastalarının 5'i (%13,5) 12 ay boyunca, ikisi (%5,4) 24 ay boyunca, biri (%2,7) 36 ay, biri (%2,7) 42 ay, biri (%2,7) de 48 ay boyunca TNF α almaksızın remisyonda kalmıştı. On altı AS hastasında (%43,2) 6 ay içinde reaktivasyon görülürken, toplam 26 AS hastasında (%70) da 12 ayın sonunda reaktivasyon gelişmiş olduğu görüldü. RA hastalarının üçü (%13,6) 12 ay, biri (%4,5) 24 ay, ikisi (%9) 36 ay, biri (%4,5) de 48 ay boyunca TNF α almaksızın remisyonda kalmıştı. On iki RA hastasında (%54,5) ilk 6 ayda reaktivasyon görülürken, toplam 17 RA hastasında (%77) ilk 12 ayda reaktivasyon görülmüştü. PsA hastalarının biri (%20) 28 ay, biri (%20) 8 ay, ikisi (%40) 6 ay, biri (%20) de 5 ay TNF α almadan remisyonda kalmıştı. RA hastalarının %77'sinde, AS hastalarının %70'inde, PsA hastalarının %80'inde ilk bir yıl içinde alevlenme ile karşılaşmıştı.

RA, AS ve PsA hastalarındaki hastalık sürelerinin ve TNF α 'nin tanıdan ne kadar süre sonra başladığının reaktivasyona kadar geçen süre üzerine etkisinin olmadığı görüldü. TNF α kullanım süreleri ile reaktivasyon arasındaki ilişki incelendiğinde sadece RA hastaları için TNF α kullanım süresi arttıkça reaktivasyona kadar geçen sürenin azalmış olduğu görüldü. AS ve PsA hasta grubunda anlamlı ilişki görülmedi (Tablo II).

Tablo II. TNF α Kesilen İnflamatuvar Romatolojik Hastalık Tanılı Bireylerde Reaktivasyon Sürecinin İncelenmesi

	RA		AS		PsA	
	p	r	p	r	P	r
Hastalık sürelerinin reaktivasyona kadar geçen süre ile ilişkisi	0,530 -		0,030 -		0,172 -	
TNF α 'nin tanıdan ne kadar süre sonra başladığının reaktivasyona kadar geçen süre arasındaki ilişki	0,559 -		0,271 -		0,800 -	
TNF α kullanım süreleri ile reaktivasyona kadar geçen süre arasındaki ilişki	0,021 -0,501		0,899 -		0,102 -	
TNF α kesilmeden önce remisyonda olma süresinin reaktivasyona kadar geçen süre ile ilişkisi	0,003 -0,620		0,933 -		0,362 -	

TNF α başladığı (time point=TP1) anda ve reaktivasyon anındaki (TP2) hastalık aktivite parametreleri gözden geçirildiğinde TP1'deki BASDAI ortanca değeri 6,8 (5,2-9,3), TP2'deki BASDAI ortanca değeri 6,6 (5,1-9); TP1'deki DAS28 ortanca değeri 5,8 (5-6,8), TP2'deki DAS28 ortanca değeri 5,8 (5,2-6,8) saptandı. BASDAI ve DAS 28 skorlarının TP1 ve TP2'deki değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu görüldü (DAS 28 için p=0.025, r=0,488; BASDAI için p<0.001, r=0,785).

Tartışma

RA, AS ve PsA tedavisinde TNF α kullanımı ile ilgili, tedavinin ne kadar süreceği, remisyon elde edilmiş hastalarda tedavinin kesilmesinin hastalık seyri üzerinde ne gibi etkilerinin olduğu, reaktivasyonun kimde, ne şiddette, ne zaman ortaya çıktığı gibi soruların çoğu hala yanıt beklemektedir. Biz bu nedenle çalışmamızda RA, PsA ve AS hastalarında TNF α ile tedavinin kesilmesinin hastalık seyri üzerindeki etkilerini ve bu sürece etkili olması muhtemel faktörleri ortaya koymayı amaçladık.

Yapılan iki çalışmada hastaların %38'inde ve %45'inde 6 ay sonra remisyon hali devam etmekte olduğu gözlemlenmiştir⁷⁻⁸. *Princeve* ark remisyon nedeniyle TNF α tedavisi kesilmiş RA hastaları üzerinde yaptıkları çalışmada, hastaların %53'ü 0,8 yıllık bir ortalama ile inaktif hastalık halini sürdürmekte olduğu gözlemlenmiştir⁹. Anti-TNF kesildikten sonraki düşük hastalık aktivitesi veya remisyon halini değerlendiren geçmiş 3 çalışmada reaktivasyona kadarki ortalama süre 15 hafta ile 17 ay arasında değişiklik göstermiştir^{7,10,11}. Çalışmamızda ise tarama esnasında 22 RA hastasının birinde remisyon hali 36 aydır devam etmekte iken, diğer 21 hastada en erken 6 hafta, en geç 48 ay olmak üzere ortalama 6 aylık sürede reaktivasyon gerçekleştiği görüldü.

Hastaların TNF α tedavi kesilmeden önceki ortalama remisyon sürelerinin reaktivasyona etkisine yönelik yapılan bir çalışmada reaktivasyon hali yaşamayanlarda remisyon sürelerinin daha uzun olduğu görülmüştür¹². Oysaki diğer iki çalışmada önceki inaktif hastalık halinin süresi ile reaktivasyona kadar geçen zaman arasında hiçbir bağlantı gözlemlenmemiştir¹³⁻¹⁴. Bizim çalışmamızda ise TNF α tedavi kesildiğinde RA hastaları ortalama 10 aydır remisyonda idi ve TNF α kesilmeden önce remisyonda olma süresi reaktivasyon olup olmamasını etkilememiştir ancak *Oliver B* ve ark'ın çalışmasında olduğu gibi bu sürenin uzun olması RA hastalarının TNF α kesildikten sonra daha uzun süre kısmi remisyonda kalmasını sağlamıştı. Bizim vardığımız kanıya göre RA hastalarında remisyona girmelerinin ardından devam edilen TNF α tedavi süresinin uzun tutulması, biyolojik ajanın kesilmesinin ardından

hastaları daha uzun süre ilaçsız izleme olanağı sağlayabilir.

Bazis K ve ark'ın çalışmasında¹⁴ juvenil idiyopatik artrit hastaları için alevlenme riski ile TNFi tedavisinin uzunluğu arasında hiçbir korelasyon olmadığı gözlemlenmiştir. Bizim çalışmamızda ise *Kadar G* ve ark¹⁵ çalışmasına paralel bir biçimde RA hastaları için TNFi kullanım süresi arttıkça reaktivasyona kadar geçen sürenin azalmış olduğu görüldü (*TNFi kullanım süresi: median=18 ay*). Bu durum, kısa süreli tedavinin ardından relaps görülmeyen hastaların, uzun süreli tedavi aldığı halde ilacın kesilmesinden sonra relaps görülmüş hastalara göre daha düşük şiddette hastalık aktivitesine sahip olmalarından ve böylelikle tedaviye daha iyi ve daha hızlı yanıt vermiş olmalarından kaynaklanıyor olabilir. *Kadar G* ve ark'ın vardıkları sonuçta paralel olarak bizim çalışmamızda da RA teşhisinden TNFi tedavisinin başlanmasına kadar geçen ortalama sürenin (114 ay), reaktivasyona kadar geçen süre üzerinde hiçbir belirgin etkisinin olmadığı saptandı. Bu da RA hastaları için TNFi ile tedavinin uzun süreli prognozu etkilemeksizin yoğunlaştırılabileceği bir zaman aralığının varlığını akla getirmektedir.

Konu ile ilgili geçmiş çalışmalara baktığımızda RA hastaları için, TNFi başlandığı an (TP1) ve reaktivasyon anındaki (TP2) DAS 28 değerlerini karşılaştıran herhangi bir analiz yapılmamış olduğu görüldü bu nedenle çalışmamızda reaktivasyon gelişmiş 21 RA hastasının TP1 ve TP2'deki DAS 28 skorları karşılaştırıldı. TP1 ile kıyaslandığında TP2'de DAS 28 değerlerinin hastaların 8'inde (%38,10) daha yüksek, 12'inde (%57,14) daha düşük iken 1'inde (%4,76) ise bir değişiklik olmadığı görüldü ($p=0,497$). Bunlara dayanarak remisyondaki hastalarda TNFi tedavinin kesilmesinin hastalık şiddetine etkisinin olduğunu söylemek mümkün gözükmemektedir.

Kadar G ve ark'ın çalışmasında¹⁵ remisyona sağlanması üzerine TNFi tedavisi kesilen 8 AS hastasının 4'ünde reaktivasyon ortalama 6 ayda ortaya çıkmışken, remisyona hali altıncı ayda devam eden iki hastanın birinde 2 ay, diğerinde ise 41 ay sonra hastalık reaktivasyonu gözlenmiştir. Yapılan diğer çalışmalarda da reaktivasyonun büyük çoğunluğunun ilk 6 ayda olduğu gözlemlenmiştir.¹⁶⁻¹⁷ Bizim çalışmamızda 37 AS hastasının 32'sinde reaktivasyon gelişmiş, 5'inde ise remisyona hali devam etmekte idi; remisyondaki bu 5 hastanın ortalama dokuz aydır TNFi almadığı ve izlemelerinin devam ettiği görüldü. Diğer 32 hasta için reaktivasyona kadar geçen süre ise ortalama 11 aydı. Reaktivasyon gelişmiş 32 AS hastasının 16'sında (%50) ilk 6 ay içinde reaktivasyon görülürken, 11'i (%34,38) en az 12 ay, 6'sı (%18,75) en az 24 ay, üçü (%9,38) en az 36 ay, biri ise (%3,13) 48 ay boyunca TNFi almaksızın remisyonda kalmıştı.

TNFi tedavi başlamadan önceki kısa hastalık süresinin, tedaviye daha iyi yanıt verme ve TNFi tedavi kesildikten sonraki düşük hastalık aktivitesini öngören faktör-

lerden bir tanesi olduğu düşünülmektedir^{15,18}. Oysa *Hildrun H* ve ark¹⁹ yaptığı çok değişkenli lojistik regresyon analizinde kısa hastalık süresi istatistiksel bir belirginlik ortaya koymamıştır. Bizim çalışmamızda AS hastalarının ortalama hastalık süreleri 8 yıldır ve hastaların remisyonda kalma süreleri ile hastalık süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktur.

BaraliakosX ve ark'ın¹⁷ çalışmasında infliksimab kesilme anı ve infliksimab yeniden başlama anı arasında ortalama BASDAI, CRP ve ESR değerleri karşılaştırıldığında, iki zaman noktası arasındaki tüm farkların tedaviye yeniden başlama anında istatistiksel olarak belirgin arttığı gözlenmiştir. Bizim çalışmamızda tedavisi kesilmiş olan hastalar remisyondaki hastalar olması sebebiyle, beklenildiği üzere, tedavi kesildiği andaki BASDAI skorları belirgin bir biçimde düşük, reaktivasyon anında da yüksek idi. Bu sebeple çalışmamızda TP1 ve TP2'deki BASDAI değerlerinin karşılaştırılması böylelikle TNFi'nin kesilmesinin tedavinin başlandığı ana göre hastalığın şiddetinin artmasına sebebiyet verip vermediğini ortaya koymak amaçlandı. İki zaman noktası arasındaki değerler karşılaştırıldı ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu.

PsA hastaları için bu konuda şimdiye kadar yapılmış en kapsamlı çalışma *Cantini F* ve ark²⁰ yaptığı TNFi doz azaltılmasının hastalık süreci üzerine olan etkilerinin değerlendirdikleri çalışmada adalimumab dozunun yarıya düşürülmesinden sonra 53 hastadan 47'sinde ortalama $28,9 \pm 8,4$ ay boyunca remisyona devam ettiği görülürken PSAI skorunda belirgin bir fark gözlenmemiştir. Reaktivasyon gelişen 6 hastada reaktivasyona kadar olan ortalama süre $8,3 \pm 3,4$ ay idi. Bu çalışmanın sonuçlarına göre erken adalimumab alan PsA hastalarında klinik remisyona oranı yüksektir. Hatta doz yarıya düşürüldükten sonra da benzer remisyona hali sağlanmaktadır. Çalışmamızda TNFi tedavi ile iyilik hali sağlanmış ve bu nedenle tedavisi kesilmiş 5 hasta saptayabildik. Bu 5 hastanın biri 28 ay gibi uzun bir süre remisyona halini koruyabilmiş, ancak birinde 8 ay, ikisinde 6 ay, birinde de 5 ay TNFi almada remisyona hali devam etmişti. Hastaların 4'ünde (%80) ilk 8 ayda reaktivasyon gelişmişti. Reaktivasyona kadar geçen ortalama süre ise 6 ay idi. PsA hastalarından ikisine TNFi tedavisi tanıdan sadece bir ay sonra başlanmışken, birinde 36 ay, birinde 48 ay, diğerine de 84 ay sonra başlanmıştı. Tanıdan bir ay sonra biyolojik ajan verilen hasta toplam 48 ay tedavi aldıktan sonra tedavisi kesilmiş, ancak remisyona hali 5 ay kadar devam etmişti. Çalışmamıza göre, PsA hastaları için erken tedaviye başlamanın tedavi kesildikten sonraki daha uzun süreli remisyona haline neden olduğunu söylemek mümkün değildi. Bunun yanında iyilik hali gözlemlendikten sonra 30 ay TNFi tedavisi devam eden hastada tedavinin kesilmesinin ardından 6 ay sonra reaktivasyon görülmüştü. Yaptığımız bu retrospektif çalışmada PsA hastaları için, hastalık süresi ile

TNFi Kesilmesi Sonrası Relaps Süreci

reaktivasyona kadar geçen zaman arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptayamadık. Aynı şekilde tanıdan ne kadar süre sonra TNFi başlandığı ile reaktivasyona kadar geçen zaman arasında da ilişki yoktu.

Çalışmamızın kısıtlılıkları hasta sayısının az olması, retrospektif bir çalışma olması, inceleme süresinin kısa olmasıdır. Ayrıca aktivasyona neden olabilecek diğer faktörler de gözden geçirilmelidir.

Sonuç olarak geleneksel tedavilere dirençli RA, AS ve PsA hastalarında TNFi ile tedavinin etkinlik ve güvenirliliği birçok çalışmada kanıtlanmıştır. Bu ajanlar ile çoğu hastada kısa sürede kısmi remisyon elde edilebilmektedir. Ancak tedavinin devamlılığı ile ilgili net veri bulunmamaktadır. Kişisel deneyimler de önemlilik arz etmektedir. Bunun yanında, bizim çalışmamızda da görüldüğü gibi, tedavi kesilen hastalarda takip eden süre zarfında -aylar ya da yıllar içinde- reaktivasyon görülmesi muhtemeldir. Yapılan çalışmalar, reaktivasyon gelişen hastalarda da yeniden tedavinin, güvenilir ve tedavi kesilmeden önceki kadar iyi olduğunu göstermiştir. Düşük hastalık aktivitesi gösteren hastalar tedavinin kesilmesinden sonra yüksek hastalık aktivitesi olan hastalara göre daha uzun süreler için remisyonda kalmaktadırlar. Ancak, hangi hasta grubunun daha uzun süre remisyonda kalacağını öngörme meselesi hala cevap beklemektedir. Bunun için daha fazla sayıda, çok merkezli ve uzun süreli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

1. Firestein GS, Harris ED, Genovese MC. Rheumatoid arthritis. In: Ruddy S, Harris ED, Sledge CB, Kelley WN, eds. Kelley's Textbook of rheumatology. 7th ed. Philadelphia: WB Saunders, 2005: 996-1100.
2. Van der Linden S, Van der Heijde D, Braun J. Ankylosing spondylitis In: Ruddy S, Harris ED, Sledge CB, Kelley WN, eds. Textbook of rheumatology, 7th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2005:1125-41.
3. Dafna DG. Psoriatic arthritis: In: Ruddy S, Harris ED, Sledge CB, Kelley WN, eds. Kelley's Textbook of rheumatology. 7th ed. Philadelphia: WB Saunders, 2005: 1155-64.
4. Locksley RM, Killeen N, Lenardo MJ: The TNF and TNF receptor superfamilies: integrating mammalian biology. Cell. 2001 Feb 23;104(4):487-501.
5. Keat A, Barkham N, Bhalla A, et al: BSR guidelines for prescribing TNF- α blockers in adults with ankylosing spondylitis. Report of a working party of the British Society for Rheumatology. Rheumatology (Oxford). 2005;44(7):939-47.
6. Tütüncü Z, Kavanaugh A: Anticytokine Therapies. Kelley's Textbook of Rheumatology, 9th Edition Firestein GS, Budd RC, Gabriel SE, et al. Expert Consult Premium Edition, Enhanced Online Features and Print, 2012; Chapter 63;957.
7. Brocq O, Millasseau E, Albert C, et al: Effect of discontinuing TNF alpha antagonist therapy in patients with remission of rheumatoid arthritis. Joint Bone Spine. 2009 Jul;76(4):350-5.
8. Tanaka Y, Hirata S, Kubo S, et al: Discontinuation of adalimumab after achieving remission in patients with established rheumatoid arthritis: 1-year outcome of the HONOR study. AnnRheumDis. 2015 Feb;74(2):389-95.
9. Prince FH, Twilt M, Simon SC, et al: When and how to stop etanercept after successful treatment of patients with juvenile idiopathic arthritis. AnnRheumDis 2009;68:1228-9.
10. Nawata M, Saito K, Nakayama S, Tanaka Y: Discontinuation of infliximab in rheumatoid arthritis patients in clinical remission. Modern rheumatology / the Japan Rheumatism Association. 2008;18(5):460-4.
11. Van den Broek M, Klarenbeek NB, Dirven L, et al: Discontinuation of infliximab and potential predictors of persistent low disease activity in patients with early rheumatoid arthritis and disease activity score-steered therapy: subanalysis of the BeSt study. Annals of the rheumatic diseases. 2011 Aug;70(8):1389-94.
12. Brocq O, Roux CH, Albert C, et al: TNFalpha antagonist continuation rates in 442 patients with inflammatory joint disease. Joint Bone Spine. 2007 Mar;74(2):148-54.
13. Remesal A, DE Inocencio J, Merino R, et al: Discontinuation of etanercept after successful treatment in patients with juvenile idiopathic arthritis. J Rheumatol. 2010 Sep;37(9):1970-1.
14. Baszis K, Garbutt J, Toib D, et al: Clinical Outcomes After Withdrawal of Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy in Patients With Juvenile Idiopathic Arthritis: A Twelve-Year Experience. ArthritisRheum. 2011 Oct; 63 (10): 3163-8.
15. Kadar G, Balazs E, Soos B, et al: Disease activity after the discontinuation of biological therapy in inflammatory rheumatic diseases. ClinRheumatol. 2014 Mar;33(3):329-33.
16. Baraliakos X, Kiltz U, Heldmann F, et al: Withdrawal of biologic therapy in axial spondyloarthritis: the experience in established disease. ClinExpRheumatol. 2013 (4 Suppl 78): 43-6.
17. Baraliakos X, Listing J, Brandt J, et al: Clinical response to discontinuation of anti-TNF therapy in patients with ankylosing spondylitis after 3 years of continuous treatment with infliximab. ArthritisResTher. 2005;7(3):439-44.
18. Sieper J, van der Heijde D, Dougados M, et al: Efficacy and safety of adalimumab in patients with non-radiographic axial spondyloarthritis: results of a randomised placebo-controlled trial (ABILITY-1). AnnRheumDis. 2013 Jun;72(6):815-22.
19. Rudwaleit M, Haibel H, Baraliakos X, et al: The early disease stage in axial spondylarthritis: results from the German Spondyloarthritis Inception Cohort. ArthritisRheum. 2009 Mar;60(3):717-27.
20. Cantini F, Niccoli L, Cassara E, et al: Sustained maintenance of clinical remission after adalimumab dose reduction in patients with early psoriatic arthritis: a long-term follow-up study. Biologics. 2012;6:201-6.