

ÖZGÜN ARAŞTIRMA

Kronik Böbrek Hastalığı Olan Romatoid Artrit Hastalarında Biyolojik Tedavi Kullanımı: Tek Merkezli Retrospektif Çalışma*

Burcu YAĞIZ, Belkıs Nihan COŞKUN, Hüseyin Ediz DALKILIÇ, Yavuz PEHLİVAN

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

ÖZET

Kronik böbrek hastalığı (KBH) olan romatoid artrit (RA) hastalarında, potansiyel toksisiteyi nedeniyle hastalığı modifiye edici antiromatizmal ilaçların (DMARD) çoğunu ve steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçları (NSAİİ) kullanmak uygun değildir. Biyolojik DMARD'lar RA hastaları için oldukça etkili bir tedavi seçeneği olsa da böbrek fonksiyonları üzerindeki etkisi ve güvenilirliği tam olarak belirlenmemiştir. KBH'si olan RA'lı hastalarda biyolojik tedavilerin kullanımına ilişkin veriler kısıtlıdır. 2011-2018 yılları arasında RA tanısı ile takip ettiğimiz, biyolojik ajan kullanan ve düzenli ziyaretleri bulunan 700 hasta arasından tahmini glomerüler filtrasyon hızı (eGFR) üç aydan uzun süredir <60 ml /dk / 1.73 m2 olan ve KBH kabul edilen 27 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalarımızın yaş ortalaması 63,58 idi ve hastaların %70,37'si kadındı. Ortalama renal yetmezlik süresi 5,73±2,08 yıldır. Hastaların %77,7'sinde renal yetmezlik RA tanısından sonra konmuştu ve tanı ile renal yetmezlik arasında ortalama 11,52±7,35 yıl vardı. Renal yetmezlik nedenleri arasında ilk üç sırada ilaç toksisitesi (%25,9), hipertansiyon (HT) (%25,9) ve diabetes mellitus (DM) (%18,5) bulunmaktaydı. İlk ve en sık kullanılan biyolojik ajanlar tümör nekroz faktör inhibitörleriydi (TNFi) (%66,6). TNFi arasında en fazla kullanılan ajan ise etanercept'ti (%44,4). Ortanca 36 aylık biyolojik ajan takip sürecinde C-reaktif protein (CRP) ve hastalık aktivite skoru (DAS-28) değerlerinde beklendiği üzere anlamlı düşüş gözlemlendi. Başlangıç ve son ziyaret kreatinin ve eGFR değerlendirildiğinde ise istatistik anlamlılığa ulaşmasa da kreatininde düşüş ve eGFR'de artış saptandı. KBH progresyonuna olumlu etki gördüğümüz bu çalışmada biyolojik tedavilerin KBH'li RA hastalarında kullanımının değerlendirilmesi ve renal yetmezliğin ilerlemesi üzerine olan etkisini belirlemeyi amaçladık.

Anahtar Kelimeler: Biyolojik tedavi. Etkinlik. Güvenlik. Renal yetmezlik. Romatoid artrit.

Usage of Biological Therapy in Rheumatoid Arthritis Patients with Chronic Renal Failure: A Retrospective Study from a Single Center

ABSTRACT

Due to toxicity, most disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) and non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) should not be administered in rheumatoid arthritis (RA) patients with chronic renal failure (CRF). Biological DMARDs are an effective RA treatment, but, their effects and safety on renal function are uncertain. Biologic therapies for RA and renal insufficiency are understudied. The study included 27 individuals with an estimating glomerular filtration rate (eGFR) of <60 ml/min/1.73 m2 for more than three months who were determined to have CRF among 700 patients with RA who used biological therapies and had regular visits between 2011 and 2018. The mean age of our patients was 63.58, and 70.37% of the patients were women. The mean duration of renal failure was 5.73±2.08 years. Renal failure was diagnosed following RA in 77.7% of the patients, with a mean time between diagnosis and renal failure of 11.52±7.35 years. The first three causes of renal failure were drug toxicity (25.9%), hypertension (HT) (25.9%), and diabetes mellitus (DM) (18.5%). Tumor necrosis factor inhibitors (TNFi) were the first and most commonly used biologic agents (66.6%). The most commonly used agent among TNFi was etanercept (44.4%). C-reactive protein (CRP) and disease activity score (DAS-28) values reduced during a median 36-month biological agent follow-up period. When creatinine and eGFR values were examined at the first and last visit, creatinine decreased and eGFR increased. In this study, in which CRF progression improved, we intended to establish the efficacy, safety, and effect of biologic therapies on renal failure progression.

Key Words: Biological therapy. Efficacy. Safety. Renal failure. Rheumatoid arthritis.

Geliş Tarihi: 18.Haziran.2022
Kabul Tarihi: 22.Temmuz.2022

Dr. Burcu YAĞIZ
Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,
İç Hastalıkları Anabilim Dalı,
Romatoloji Bilim Dalı,
Bursa.
Tel: 0533 374 06 63
E-posta: burcuyilmaz_84@hotmail.com

* 19. Ulusal Romatoloji Kongresinde
(Bodrum, 26-30 Eylül 2018) Poster Bildiri olarak
sunulmuştur.

Yazarların ORCID Bilgileri:

Burcu YAĞIZ: 0000-0002-0624-1986
Belkıs Nihan COŞKUN: 0000-0003-0298-4157
Hüseyin Ediz DALKILIÇ: 0000-0001-8645-2670
Yavuz PEHLİVAN: 0000-0002-7054-5351

Romatoid artrit (RA) spontan iyileşmeler ve alevlenmeler ile seyreden, kronik progresif otoimmün bir hastalıktır¹. Tedavinin amacı ağrıyı, inflamasyonu kontrol ederken ve eklem erozyonunun ilerlemesini önlerken hastaları remisyonda tutmaktır¹. Mevcut tedavi kılavuzları ardışık veya çoklu hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçların (DMARD) erken kullanımı ile RA'yı agresif şekilde tedavi etmeyi hedeflemektedir¹. Bununla birlikte, böbrek fonksiyon bozukluğu olan RA hastalarının tedavisinde önemli kısıtlılıklar vardır.

RA'nın böbrek tutulumu nadir olup renal fonksiyonlarda hızlı bozulma olmaksızın mezangioproliferatif glomerülo nefrit, membranöz nefropati, interstisyel nefrit, pauci-immün glomerülo nefrit ve sekonder amiloidoz şeklinde karşımıza çıkabilmektedir^{2,3,4,5}. RA'da primer böbrek tutulumundan ziyade ilaç toksisitesi nedeniyle böbrek hasarı oluşmaktadır⁶. Geçmişte daha yaygın kullanılan altın tuzları, D-penisilamin membranöz nefropati, minimal değişiklik hastalığı yoluyla renal hasara neden olurken siklosporin afferent arteriolde obliteratif vaskülopati ve tübülointerstisyel fibrozis aracılığıyla renal hasar yapmaktadır^{1,7}. Günümüzde ise steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) dahil birçok ilaç böbreği etkileyebilir⁸. NSAİİ'ler endotel ya da tübül hasar nedeni akut böbrek yetmezliğine, tübülointerstisyel nefrite ve tip 4 renal asidoza neden olmaktadır⁷. Metotreksat özellikle yaşlı ve böbrek fonksiyonu azalmış duyarlı popülasyonda serum ilaç konsantrasyonunun toksik seviyelere ulaşmasına yol açmaktadır¹. Tümör nekroz faktör inhibitörleri (TNFi) ile RA ilişkili nefropati veya de novo otoimmün bozukluğun indüklediği glomerülo nefrit geliştiğine dair nadir vaka bildirimleri vardır⁹.

Gözlemsel bir çalışma, RA'lı hastaların böbrek fonksiyonunda azalma insidansının RA olmayanlara göre daha yüksek olduğunu göstermiştir. Kardiyovasküler hastalık (KVH) varlığının, dislipideminin, RA'nın ilk yılında artan sedimantasyon hızının ve NSAİİ kullanımının bu durumu predikte ettiği düşünülmüştür⁶. Ek olarak, uzun süredir hastalığı olanlarda sekonder amiloidoz gelişebilir, ancak artık inflamasyonu kontrol etmenin daha etkili yolları olması nedeni sekonder amiloidoz nispeten nadirdir⁸.

Kronik böbrek hastalığında (KBH), C-reaktif protein (CRP), interlökin (IL)-6, TNF-alfa veya monosit kemoatraktan protein-1 konsantrasyonu gibi çeşitli büyüme faktörlerinin, inflamatuvar araçların ve/veya belirteçlerin yükselmesine ikincil kronik inflamatuvar bir durum oluşabilir. Bu veriler, sistemik inflamasyonun ilerleyici böbrek fonksiyon kaybına katkıda bulunabileceğini ve bu araçları baskılayabilen farmakolojik ajanların KBH ilerlemesini önlemede terapötik potansiyele sahip olabileceğini göstermektedir¹⁰. TNFi'lerinin KBH ve/veya sekonder

renal amiloidozu olan RA hastalarında inflamasyonu baskılayarak böbrek fonksiyonunu stabilize edebildiği düşünülmektedir¹⁰. Ancak bu düşünce vaka raporlarından veya küçük vaka serilerinden gelmekte olup böbrek yetmezliği olan geniş RA popülasyonunda TNFi'lerinin etkinliğini destekleyen yeterli sayıda çalışma yoktur.

RA ve KBH yaygındır ve bu nedenle sıklıkla çakışabilmektedir¹⁰. Etiyolojiden bağımsız olarak RA'lı hastalarda böbrek yetmezliği primer hastalığın yönetimini kısıtlamakta ve mortaliteyi artırmaktadır¹⁰. KBH'de, özellikle de son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) varlığında TNFi'lerinin etkinliği ve güvenilirliği hakkında az sayıda çalışma yapılmıştır^{1,11,12}. Çalışmamızda KBH'li RA hastalarında bu ajanların etkinlik ve güvenlik profilini belirlemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Üniversitemiz Romatoloji Bilim Dalı'nda 2011-2018 yılları arasında RA tanısı ile takipli olan, biyolojik ajan (TNF inhibitör, abatacept, tofasitinib, tosilizumab, rituksimab) kullanan ve üç aylık takip vizitleri bulunan 700 hasta değerlendirmeye alındı. Hastaların verileri geriye dönük olarak tarandı. Taramada TURKBIO veri tabanından yararlanıldı. Bu veri tabanı biyolojik tedavi kullanan hastaların tedavi başlangıcındaki ve üç ay ara ile yapılan takip vizitlerindeki hastalık aktivite belirteçlerinin, laboratuvar parametrelerinin, almış ve almakta olduğu tedavilerin ve gelişen yan etkilerin elektronik olarak kayıt edildiği ulusal biyolojik veri tabanıdır¹³.

Böbrek fonksiyonu, 'Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration' denklemi ile tahmini glomerüler filtrasyon hızı (eGFR) hesaplanarak değerlendirildi. 700 hasta arasından eGFR'si üç aydan uzun süredir <60 ml /dk / 1.73 m2 olan ve KBH kabul edilen 27 hasta çalışmaya dahil edildi.

Hastaların yaş, cinsiyet, tanı yaşı, hastalık süresi, komorbiditeleri, KBH nedenleri ve süresi, diyalize girip girmedikleri, biyolojik tedavi dışında kullandıkları konvansiyonel ilaçları kayıt edildi. Laboratuvar parametreleri olarak ise romatoid faktör (RF), anti siklik sitriline peptit (CCP), biyolojik başlangıç ve son vizit kreatinin, eGFR, CRP, hemoglobin ve hastalık aktivite skoru (DAS-28) değerleri kayıt edildi.

Metotreksat takiplerde eGFR 45 ml/dak altına inen hastalarda kesildi. Leflunomid aynı dozda devam edildi. Salazoprin ve hidroksiklorokin (HCQ) kullanan hastalarda ise eGFR 30 ml/dak olunca doz %50 azaltıldı. eGFR 15 ml/dak altında olan iki hastada etanersept dozu haftada bir 25 mg olarak ayarlandı. Diğer biyolojik ajanlarda doz ayarı yapılmasını gerektirecek durum oluşmadı.

Renal Yetmezlikli RA Hastalarında Tedavi

Hastalar enfeksiyon ve malignite varlığı açısından incelendi. Hastanede yatmayı gerektiren enfeksiyonlar majör enfeksiyonlar olarak kabul edilirken ayakta tedavi edilen enfeksiyonlar minör enfeksiyonlar olarak kaydedildi.

Etik kurul onayı, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 2019-8/15 numaralı karar ile alındı.

İstatistiksel analiz Statistical Package for the Social Sciences 23.0 (SPSS, Chicago, IL) programı ile yapıldı. Verilerin dağılımı için Kolmogorov-Smirnov normalite testinden yararlandı. Sonuçlar, verilerin dağılımına göre, ortalama ve standart sapma veya ortanca (minimum-maksimum) olarak ifade edildi. Kategorik değişkenler için değerler sayı (yüzde) olarak, sürekli değişkenler için değerler ortalama ± standart sapma veya ortanca olarak verildi. Nicel bağımlı nonparametrik verilerin karşılaştırmasında Wilcoxon testinden yararlandı. $p < 0.05$ değeri anlamlı olarak kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya alınan RA ve KBH tanılı 27 hastamızın yaş ortalaması $63,58 \pm 10,16$ yıldır ve hastaların %70,37'si kadındır (Tablo I). Hastaların %88,88'i seropozitif (RF ve/veya CCP). Ekstraartiküler tutulumu sahip hastalar tüm hastaların %14,81'ini oluşturmaktaydı, üç hastada (%11,1) renal amiloidoz, bir hastada (%3,7) akciğer tutulumu vardı. En sık görülen komorbiditeler sırası ile hipertansiyon (HT) (%55,55), diabetes mellitus (DM) (%25,92) ve hiperlipidemi (HPL) (%11,11) idi.

Renal yetmezlik nedenleri arasında sırasıyla en sık ilaç toksisitesi (%25,9), HT (%25,9) ve DM (%18,5) bulunmaktaydı (Tablo II). Renal biyopsi ile tanı almış üç hasta (%11,11) vardı ve her üçünün patolojisi AA amiloidoz ile uyumlu bulundu. Hastaların %77,7'sinde renal yetmezlik RA tanısından sonra konmuştu ve tanı ile renal yetmezlik arası ortalama süre $11,52 \pm 7,35$ yıldır. Hastaların 16'sı (% 59,2) bir, beşi (%18,5) iki, dördü (%14,8) üç ve 2'si (%7,4) üçten fazla sayıda biyolojik ajan kullanmıştı. En sık kullanılan ve yanı sıra ilk ajan olarak en çok tercih edilen biyolojik ajan TNFi'ydü (%66,6). TNFi arasında en fazla kullanılan ajan ise etanersept'i (%44,4).

Ortanca 36 aylık biyolojik ajan takip süresinde hastaların başlangıç ve son vizit kreatinin, eGFR, CRP, DAS-28 değerleri karşılaştırıldı (Tablo III). Başlangıç CRP ($-2,389/0,017$) ve DAS-28 ($-4,133/0,000$) değerlerinde anlamlı düşüş oldu. Kreatinin ve eGFR açısından bakıldığında ise istatistik anlamlılığa ulaşmasa da kreatininde düşüş ve eGFR'de artış saptandı.

Tablo I. Kronik böbrek hastalığı olan RA hastalarının temel özellikleri.

Özellik	RA ve KBH
Yaş (Ortalama ± Standart sapma)	63,58±10,16
Cinsiyet, N (%)	
Kadın	19 (%70,37)
Erkek	8 (%29,62)
Tanı yaşı (Ortalama ± Standart sapma)	49±12,75
Hastalık süresi (yıl) (Ortalama ± Standart sapma)	14,62±8,48
RA özellikleri, N (%)	
RF pozitifliği	19 (%70,37)
CCP pozitifliği	23 (%85,18)
RF veya CCP pozitifliği	24 (%88,88)
Ekstraartiküler tutulum varlığı*	4 (%14,81)
Komorbidite varlığı, N (%)	
DM	7 (%25,92)
HT	15 (%55,55)
KAH	2 (%7,40)
HPL	3 (%11,11)
Diğer**	4 (%14,81)
Takipte enfeksiyon öyküsü***, N (%)	
Minör	1 (%3,7)
Majör	1 (%3,7)
Takipte malignite öyküsü****, N (%)	3 (%11,11)
Eksitus, N (%)	1 (%3,7)

RA: Romatoid artrit KBH: Kronik böbrek hastalığı RF: Romatoid faktör anti-CCP: Anti siklik sitriline peptid DM: Diabetes mellitus HT: Hipertansiyon KAH: Koroner arter hastalığı HPL: Hiperlipidemi

*Renal amiloidoz (N=3) ve akciğer tutulumu (N=1)

**İatrojenik Cushing (N=1), Polikistik böbrek hastalığı (N=1) Esansiyel trombositoz (N=1), Polistemia vera (N=1)

***Minör enfeksiyon: Mikroabse Majör enfeksiyon: İmmüsuprese pnömoni (Eksitus)

****MDS: Myelodisplastik sendrom (N=2), RCC: Renal hücreli karsinom (N=1)

Takipte üç hastada malignite izlendi. Myelodisplastik sendrom (MDS) tanısı iki hastada RA tanısından sonra konuldu. Hastaların birinde kullanmış olduğu beş senelik TNFi tedavisi MDS tanısı sonrası rituksimaba değiştirildi. Diğer hastada ise biyolojik başlangıç zamanı MDS tanısı sonrasına denk geldiği için tedaviye direkt rituksimab ile başlandı. Üçüncü hastamızda ise renal hücreli karsinom (RCC) tanısı RA tanısı ile eş zamanlı olup biyolojik ajan olarak rituksimab seçildi.

Tablo II. Kronik böbrek hastalığı ve ilaç kullanımı ayrıntılı verileri

Özellik	N	RA ve KBH
Renal yetmezlik süre (yıl) (Ortalama ± Standart sapma)	27	5,73±2,08
Renal yetmezlik neden, N (%)	27	
Sadece HT		2 (%7,4)
Sadece DM		3 (%11,1)
Sadece NSAİİ		2 (%7,4)
HT+ NSAİİ		3 (%11,1)
DM+ NSAİİ		0
HT+DM+NSAİİ		2 (%7,4)
Taş ikincil nefrektomi		2 (%7,4)
PKBH		1 (%3,7)
RCC ikincil nefrektomi		1 (%3,7)
Amiloidoz*		4 (%14,8)
Atrofik böbrek		1 (%3,7)
Bilinmiyor		6 (%22,22)
Renal biyopsi varlığı, N (%)	27	3 (%11,11)
Diyaliz varlığı, N (%)	27	2 (%7,40)
Tanı-renal yetmezlik arası süre (yıl)* (Ortalama ± Standart sapma)	21	11,52±7,35
CsDMARD, N (%)	27	
Sadece metotreksat		2 (%7,40)
Metotreksat+Diğer DMARD		11 (%40,74)
Sadece diğer DMARD		12 (%44,44)
bDMARD ^o , N (%)	27	
TNFi		18 (%66,66)
Tosilizumab		8 (%29,62)
Ritüksimab		6 (%22,22)
Abatasept		6 (%22,22)
Tofasitinib		1 (%3,7)
Biyolojik süre (ay) (Ortanca, min-max)	27	36 (12-132)
Tanı biyolojik arası süre (yıl) (Ortanca, min-max)	27	6 (0,5-30)
Renal yetmezlik biyolojik arası süre* (yıl) (Ortalama ± Standart sapma)	14	3,36±2,59

RA: Romatoid artrit KBH: Kronik böbrek hastalığı HT: Hipertansiyon DM: Diabetes mellitus NSAİİ: Steroid olmayan antiinflatuar ilaçlar PKBH: Polikistik böbrek hastalığı RCC: Renal hücreli karsinom DMARD: Hastalığı modifiye edici antiromatizmal ilaç TNFi: Tümör nekroz faktör inhibitörleri

*Biyopsi ile kanıtlanmış amiloidoz sayısı üçtür.

^oHastaların 6' sının renal yetmezlik tanısı RA tanısından öncedir

^pHastalardan 2' sinin (% 7,4) herhangi bir DMARD kullanımı yoktu

¥ Hastaların 6' sında renal yetmezlik tanısından önce, 7' sinde renal yetmezlik tanısı ile eş zamanlı, 14' ünde ise renal yetmezlik tanısından sonra biyolojik başlandı.

Tablo III. Hastaların takip süresince biyolojik başlangıç ve son vizitteki değerleri*

	Persentil			z/p**
	25	50 (Medyan)	75	
Biyolojik Başlangıç Kreatinin	1,1	1,3	1,7	
Son vizit Kreatinin	1,1	1,2	1,5	-0,107/0,915
Biyolojik Başlangıç eGFR	31,27	50,86	57,87	
Son vizit eGFR	46,21	51,43	59,25	-1,114/0,265
Biyolojik Başlangıç CRP	,4	1,4	3,4	
Son vizit CRP	,3	,3	1,2	-2,389/0,017
Biyolojik Başlangıç DAS-28	4,20	4,80	5,20	
Son vizit DAS-28	1,8	2,2	3,1	-4,133/0,000

eGFR (ml/dak/1.73 m²) CRP (mg/dl): Glomerüler Filtrasyon Hızı
CRP: C-Reaktif Protein DAS-28: Hastalık aktivite skoru-28

*En uzun biyolojik ajan kullanım süresi 132 ay, en kısa takip süresi 12 ay olup ortanca 36 aydır

** Wilcoxon Test

Tartışma ve Sonuç

RA'lı hastalarda KBH'nin gerçek prevalansını kesin olarak belirlemek zor olsa da çalışmalarda prevalans %5 ile 17 arasında değişmektedir^{2,10,14,15}. Bizim çalışmamızda biyolojik kullanan RA kohortunda KBH prevalansı %3,8 bulunmuştur.

RA'da azalmış böbrek fonksiyonu kronik inflamasyon veya nefrotoksik tedavilerin kullanımı ile ilişkilendirilmiştir¹⁶. Son yıllarda ise RA'lı hastalardaki KBH'nin KVH risk faktörleriyle bağlantılı olduğu bulunmuştur⁷. Japonya'dan yapılan kesitsel bir çalışmada KBH'si olan RA hastalarında DM (%17,2) ve HT (%60) prevalansı normal popülasyondan yüksek saptanmıştır¹⁷. DM, HT gibi KVH risk faktörlerinin RA hastalarında artmış olması RA seyrinde görülen kronik inflamasyona bağlanmıştır. Dolayısıyla hem inflamasyon hem de DM, HT gibi KVH risk faktörleri günümüzde KBH'nin asıl nedenleri olarak düşünülmektedir¹⁷. Bizim çalışmamızda da ilaç toksisitesi ile birlikte literatürle uyumlu olarak en sık iki KBH nedeninin DM ve HT olduğu görülmüştür.

RA'lı hastalarda yüksek seyreden CRP seviyesi ile KBH riski arasında pozitif yönde bağımsız bir ilişki olduğu gösterilmiştir¹⁸. Eşlik eden böbrek yetmezliği olan RA hastalarının tedavisi çoğu konvansiyonel DMARD'ın belirli bir nefrotoksisite derecesine sahip olması nedeniyle terapötik bir ikileme yol açar. Bununla birlikte, nefrotoksisiteye sahip konvansiyonel DMARD'larla karşılaştırıldığında, TNFi'leri lizozomlarda hidrolize edilir ve bu nedenle böbrek fonksiyonları üzerinde olumsuz etkisi olmadığı düşünülmektedir. Bizim çalışmamızda da en sık tercih edilen biyolojik ajanlar TNFi'leri olup yedi hastaya renal yetmezlik tanısı ile eş zamanlı, 14 hastaya ise tanı sonrası başlanmıştır.

TNFi'leri kullanımının böbrek yetmezliği progresyonu üzerindeki olumlu etkileri^{10,16,19,20} bu ajanları tercih etmemizde etken olmuştur. Gözlemsel çalışmamızda nedensel bir ilişkiye kesin olarak varılamasa da literatür ile uyumlu olarak KBH progresyonunda olumlu etkiler görülmüştür. Biyolojik ajanların endotelial fonksiyon, insülin direnci ve lipid metabolizması üzerindeki birçok yararlı özelliğinin yanı sıra antiinflatuar etkileri göz önüne alındığında, biyolojik tedavinin doğrudan (böbrek inflamasyonunun ve endotelial disfonksiyonun azaltılması yoluyla) veya dolaylı (düzelen eklem fonksiyonuna ikincil artan fiziksel aktiviteye bağlı) olarak RA hastalarındaki renal olumsuz sonuçları azaltabileceği düşünülmektedir. Yine biyolojik tedavi kullanımına bağlı NSAİİ'ler gibi nefrotoksik ajanların kullanımının azalması da ilaç ilişkili nefrotoksisiteyi azaltarak renal fonksiyonların düzelmesine dolaylı yoldan katkıda bulunabilir¹⁶.

Renal Yetmezlikli RA Hastalarında Tedavi

Sekonder amiloid A (AA) amiloidozu uzun süreli hastalığı olan dirençli RA hastalarında görülebilen nadir ve ölümcül bir komplikasyondur²¹. Çalışmamızda üç hastada (%11) biyopsi ile kanıtlanmış amiloidoz vardı. Hastaların ikisi başvuru sırasında diyalize girmekteydi. Üç hastanın birinde etanersept ve takiben tosilizumab, diğer ikisinde ise sadece tosilizumab kullanıldı. TNFi'lerinin çeşitli vaka serilerinde hemodiyaliz veya periton diyalizi gibi renal replasman tedavisi gören RA hastalarında da güvenli ve etkili olduğu gösterilmiştir^{10,12,22,23}. Benzer şekilde tosilizumabın hemodiyalize giren RA hastalarında güvenli olduğunu bildiren daha eski vaka bildirimleri^{21,24} bulunmaktadır, yanı sıra COVID-19 döneminde hemodiyaliz hastalarında güvenle kullanıldığına dair yeni vaka bildirimleri de yapılmıştır^{25,26,27}.

Serum AA (SAA) üretiminin baskılanması AA amiloidozunun kontrolü için gereklidir²⁸. SAA, IL-6, TNF ve IL-1 gibi pro-inflamatuar sitokinlerin uyarısına bağlı olarak karaciğerde üretilir, bu nedenle SAA'yı azaltmak için bu sitokinlerin seviyelerinin düşürülmesi önemlidir²⁸. Sekonder amiloidozun neden olduğu böbrek fonksiyon bozukluğu olan RA hastalarında TNFi'lerinin sadece etkili ve güvenli olmadığı, aynı zamanda akut faz reaktanları ve proteinüriyi azaltarak böbrek fonksiyonunu stabilize ettiği veya iyileştirdiği gösterilmiştir^{10,19,20,29}. Bununla birlikte TNFi ve abatacept ile SAA seviyesi azalsa da SAA seviyesinin normale gelmesi IL-6'nın bloke edilmesiyle gerçekleşmiştir^{28,30,31}. Literatürdeki bu veriler çalışmamızda amiloidoz gelişen hastalarda ön planda tosilizumabı tercih etme nedenimizdir.

RA'da genel popülasyona kıyasla mortalite oranlarının arttığı gösterilmiştir^{32,33}. RA ilişkili mortalite büyük ölçüde yaş, RA aktivitesi ve komorbidite varlığı ile ilişkilendirilmiştir³³. Dolayısıyla RA'da azalmış böbrek fonksiyonu yalnızca ilaçların kullanımı için sınırlayıcı bir faktör değildir³⁴ aynı zamanda mortalite artışına da neden olur^{10,35}. RA hastalarında geleneksel KVH risk faktörlerinden bağımsız olarak böbrek fonksiyon bozukluğunun KVH risklerinden biri olduğu gösterilmiştir^{10,36}. Finlandiya'da yapılan bir kohort çalışmasında histolojik olarak doğrulanmış amiloidoz artmış mortalite ile ilişkili bulunmuştur³⁵. Bizim çalışmamızda amiloidozu olan bir hastada pnömosepsis nedeni eksitus görülmüştür. Bu nedenle, böbrek hasarını önlemeye yönelik müdahalelerin, KBH'si olan RA'lı hastalarda morbidite ve mortalite üzerine de faydalı etkileri olacaktır.

Çalışmamızın birkaç kısıtlılığı vardır. İlk olarak, küçük hasta popülasyonlu, geriye dönük bir çalışmadır ve kontrol grubu yoktur. Bu nedenle, sonuçlar daha büyük KBH popülasyonuna genellenemeyebilir. İkinci olarak kreatinin bazlı eGFR, kilo kaybı nedeniyle takipler sırasında düşmeyebilir. Bu nedenle yaş,

cinsiyet ve kas kütlesi bağımsız sistatin-C kullanılarak eGFR hesabı yapılması daha uygun olabilir. Üçüncüsü takiplerde hastalardaki NSAİİ değişiklikleri ve HT veya DM'si olan hastalarda kan basıncının derecesi ve glisemik kontrol değerlendirilememiştir.

Sonuç olarak, bu çalışma, eGFR'nin takip süresince değişimindeki farklılığa dayanarak biyolojik ajanların RA ve KBH'li hastalarda böbrek fonksiyonunu stabilize edebileceğini ve bu hasta grubunda potansiyel bir tedavi seçeneği olabileceğini düşündürmektedir. RA ilişkili KBH gelişme ve ilerleme riski ile biyolojik ajan kullanımı arasında nedensel ilişki kurabilmek için randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Etik Kurul Onay Bilgisi:

Onaylayan Kurul: Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
Onay Tarihi: 07.05.2019
Karar No: 2019-8/15

Araştırmacı Katkı Beyanı:

Fikir ve tasarım: Fikir ve tasarım: B.Y., E.D., Y.P.; Veri toplama ve işleme: B.Y., B.N.C.; Analiz ve verilerin yorumlanması: B.Y., B.N.C., Y.P., E.D.; Makalenin önemli bölümlerinin yazılması: B.Y., B.N.C.

Destek ve Teşekkür Beyanı:

Makalemiz çalışmalarına finansal destek sağlayan yoktur.

Çıkar Çatışması Beyanı:

Makale yazarlarının çıkar çatışması beyanı yoktur.

Kaynaklar

1. Cho S-K, Sung Y-K, Park S, Bae S-C. Etanercept treatment in rheumatoid arthritis patients with chronic kidney failure on predialysis. *Rheumatol Int* 2010;30(11):1519-1522.
2. Karie S, Gandjbakhch F, Janus N, et al. Kidney disease in RA patients: prevalence and implication on RA-related drugs management: the MATRIX study. *Rheumatology (Oxford)* 2008;47(3):350-354.
3. Helin HJ, Korpela MM, Mustonen JT, Pasternack AI. Renal biopsy findings and clinicopathologic correlations in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995;38(2):242-247.
4. Makino H, Yoshinaga Y, Yamasaki Y, et al. Renal involvement in rheumatoid arthritis: analysis of renal biopsy specimens from 100 patients. *Mod Rheumatol* 2002;12(2):148-154.
5. Tokoro-yama T, Ando M, Setoguchi K, Tsuchiya K, Nitta K. Prevalence, incidence and prognosis of chronic kidney disease classified according to current guidelines: a large retrospective cohort study of rheumatoid arthritis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2017;32(12):2035-2042.
6. Hickson LJ, Crowson CS, Gabriel SE, McCarthy JT, Matteson EL. Development of reduced kidney function in rheumatoid arthritis. *Am J Kidney Dis* 2014;63(2):206-213.
7. Kapoor T, Bathon J. Renal Manifestations of Rheumatoid Arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 2018;44(4):571-584.
8. Matteson EL, Davis JM. Overview of the systemic and nonarticular manifestations of rheumatoid arthritis. UpToDate. <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-systemic-and-nonarticular-manifestations-of-rheumatoid-arthritis?> Published 2021.
9. Stokes MB, Foster K, Markowitz GS, et al. Development of glomerulonephritis during anti-TNF-alpha therapy for

- rheumatoid arthritis. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20(7):1400-1406.
10. Kim HW, Lee C-K, Cha H-S, et al. Effect of anti-tumor necrosis factor alpha treatment of rheumatoid arthritis and chronic kidney disease. *Rheumatol Int* 2015;35(4):727-734.
 11. Lee S-H, Lee EJ, Chung SW, et al. Renal involvement in ankylosing spondylitis: prevalence, pathology, response to TNF- α blocker. *Rheumatol Int* 2013;33(7):1689-1692.
 12. Kobak S. Efficacy and safety of adalimumab in a patient with ankylosing spondylitis on peritoneal dialysis. *Rheumatol Int* 2012;32(6):1785-1787.
 13. Önen F, Can G, Çapar S, et al. A real-life analysis of patients with rheumatologic diseases on biological treatments: Data from TURKBIO Registry. *Eur J Rheumatol* 2022;9(2):82-87.
 14. Karstila K, Korpela M, Sihvonen S, Mustonen J. Prognosis of clinical renal disease and incidence of new renal findings in patients with rheumatoid arthritis: follow-up of a population-based study. *Clin Rheumatol*. 2007;26(12):2089-2095.
 15. Haroon M, Adeeb F, Devlin J, Gradaigh OD, Walker F. A comparative study of renal dysfunction in patients with inflammatory arthropathies: strong association with cardiovascular diseases and not with anti-rheumatic therapies, inflammatory markers or duration of arthritis. *Int J Rheum Dis* 2011;14(3):255-260.
 16. Sumida K, Molnar MZ, Potukuchi PK, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with biologic agents lowers the risk of incident chronic kidney disease. *Kidney Int* 2018;93(5):1207-1216.
 17. Mori S, Yoshitama T, Hirakata N, Ueki Y. Prevalence of and factors associated with renal dysfunction in rheumatoid arthritis patients: a cross-sectional study in community hospitals. *Clin Rheumatol* 2017;36(12):2673-2682.
 18. Kochi M, Kohagura K, Shiohira Y, Iseki K, Ohya Y. Inflammation as a Risk of Developing Chronic Kidney Disease in Rheumatoid Arthritis. *PLoS One* 2016;11(8):e0160225.
 19. Fernández-Nebro A, Tomero E, Ortiz-Santamaría V, et al. Treatment of rheumatic inflammatory disease in 25 patients with secondary amyloidosis using tumor necrosis factor alpha antagonists. *Am J Med* 2005;118(5):552-556.
 20. Nakamura T, Higashi S-I, Tomoda K, Tsukano M, Shono M. Effectiveness of etanercept vs cyclophosphamide as treatment for patients with amyloid A amyloidosis secondary to rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2012;51(11):2064-2069.
 21. Jung J-Y, Kim Y-B, Kim J-W, Suh C-H, Kim H-A. Biologic therapy for amyloid A amyloidosis secondary to rheumatoid arthritis treated with interleukin 6 therapy: Case report and review of literature. *Medicine (Baltimore)* 2021;100(32):e26843.
 22. Don BR, Spin G, Nestorov I, et al. The pharmacokinetics of etanercept in patients with end-stage renal disease on haemodialysis. *J Pharm Pharmacol* 2005;57(11):1407-1413.
 23. Hammoudeh M. Infliximab treatment in a patient with rheumatoid arthritis on haemodialysis. *Rheumatology (Oxford)* 2006;45(3):357-359.
 24. Iwamoto M, Honma S, Asano Y, Minota S. Effective and safe administration of tocilizumab to a patient with rheumatoid arthritis on haemodialysis. *Rheumatol Int*. 2011;31(4):559-560.
 25. Toda M, Fujii K, Yoshifuji A, et al. Clinical efficacy and safety of combination therapy of tocilizumab and steroid pulse therapy for critical COVID-19 in HD patients. *Clin Exp Nephrol* 2022;26(1):75-85.
 26. Gupta S, Madhyastha R, Hamed F, et al. Tocilizumab Use in a Chronic Hemodialysis Patient for the Management of COVID-19-Associated Pneumonia and Acute Respiratory Distress Syndrome. *Case reports Nephrol* 2020;2020:8829309.
 27. Hammami MB, Garibaldi B, Shah P, et al. Clinical course of COVID-19 in a liver transplant recipient on hemodialysis and response to tocilizumab therapy: A case report. *Am J Transplant* 2020;20(8):2254-2259.
 28. Fukuda M, Sawa N, Hoshino J, et al. Tocilizumab preserves renal function in rheumatoid arthritis with AA amyloidosis and end-stage kidney disease: Two case reports. *Clin Nephrol* 2021;95(1):54-61.
 29. Gottenberg J-E, Merle-Vincent F, Bentaberry F, et al. Anti-tumor necrosis factor alpha therapy in fifteen patients with AA amyloidosis secondary to inflammatory arthritides: a followup report of tolerability and efficacy. *Arthritis Rheum* 2003;48(7):2019-2024.
 30. Okuda Y. AA amyloidosis - Benefits and prospects of IL-6 inhibitors. *Mod Rheumatol* 2019;29(2):268-274.
 31. Vinicki JP, De Rosa G, Laborde HA. Renal amyloidosis secondary to rheumatoid arthritis: remission of proteinuria and renal function improvement with tocilizumab. *J Clin Rheumatol* 2013;19(4):211-213.
 32. Kerola AM, Kazemi A, Rollefstad S, et al. All-cause and cause-specific mortality in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and axial spondyloarthritis: a nationwide registry study. *Rheumatology (Oxford)*. April 2022.
 33. Lee EE, Shin A, Lee J, et al. All-cause and cause-specific mortality of patients with rheumatoid arthritis in Korea: A nation-wide population-based study. *Jt bone spine*. 2022;89(1):105269.
 34. Magnano MD, Genovese MC. Management of co-morbidities and general medical conditions in patients with rheumatoid arthritis. *Curr Rheumatol Rep* 2005;7(5):407-415.
 35. Sihvonen S, Korpela M, Mustonen J, Laippala P, Pasternack A. Renal disease as a predictor of increased mortality among patients with rheumatoid arthritis. *Nephron Clin Pract* 2004;96(4):c107-14.
 36. van Sijl AM, van den Oever IAM, Peters MJL, et al. Subclinical renal dysfunction is independently associated with cardiovascular events in rheumatoid arthritis: the CARRÉ Study. *Ann Rheum Dis* 2012;71(3):341-344.