

2004-AMERİKAN ULUSAL ROMATOLOJİ KONGRESİNDE ROMATOİD ARTRİT TEDAVİSİNDEN ALINTILAR

Dr. Mustafa Kaplan, Dr. Burak Şahan, Yrd. Doç. Dr. Emrullah Solmazgül, Doç. Dr. Selim Nalbant

Gülhane Askeri Tıp Akademisi Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, İç Hastalıkları Servisi

ÖZET

Amerikan Ulusal Romatoloji Kongresinin (ACR) yıllık toplantıları romatoloji alanındaki yeni tanı ve tedavi yöntemlerinin yönlendirildiği organizasyonlardır. Son yapılan 2004 kongresinde romatoid artrit (RA) tedavisinde kullanılan biyolojik ajanların tedavideki yerleri ile ilgili tartışmalar toplantıların önemli bir kısmını oluşturdu. Yeni bulunan ancak henüz klinik kullanıma girmeyen abacept, AMG 714, vs gibi biyolojik ajanlar gelecek için umut verdi. Buna karşın RA tedavisinde, başta meloksikam olmak üzere nonsteroid antiinflamatuvar kullanımı gibi klasik tedaviler ile ilgili yeni yaklaşımlar da vardı. Metot-

reksat tedavisine yanıtın poliglutamater üzerinden gözlemlenebileceğinin gösterilmesi oldukça umut vericiydi. Ancak, leflunomid ile ilgili çalışmalar bu ilacın sanıldığı kadar da masum olmadığını ortaya koydu.

ACR-2004'te RA tedavisi ile ilgili bu kadar çok çalışma olması hem bu alandaki çabaların yoğunluğunu, hem de hala pek çok bilinmeyenin olduğunu kanıtlar nitelikteydi. **Nobel Med 2005; 1 (2): 8-11**

• **Anahtar Kelimeler:** Romatoid artrit, sitokin, biyolojik tedavi.

ABSTRACT

EXTRACT FROM THE RHEUMATOID ARTHRITIS THERAPY AT THE AMERICAN COLLAGE OF RHEUMATOLOGY - 2004

Annual Congresses of American Collage of Rheumatology (ACR) are the meetings that give guidance to rheumatologists for the new therapeutic and diagnostic methods. Discussions on therapy of rheumatoid arthritis (RA) with biologic agents took the biggest part of the last 2004 ACR meeting. New biologic agents such as abacept, AMG 714, etc. which currently are not used in clinical practice gave hope for the future.

However, there were new approaches for the classical drugs such as nonsteroid antiinflammatory drugs, mainly meloxicam. It has been shown that response to the methotrexate therapy can be observed by using polyglutamates. On the other hand, some studies have shown that leflunomide is not so innocent drug as it has already been thought.

Presence of these many studies on RA treatment presented in ACR-2004 showed the existence of both a big effort on this area and lots of unknown. **Nobel Med 2005; 1 (2): 8-11**

• **Key Words:** Rheumatoid arthritis, cytokine, biologic therapy.

GİRİŞ

ACR (American College of Rheumatology) 2004 Kongresi romatoloji alanında ön görülen yeni tanı ve tedavi yöntemlerinin yönlendirildiği önemli organizasyonlardandır. Dolayısıyla, romatoloji ile uzak ya da yakın ilişkisi olan herkesin sonuçlarını dikkatle takip ettiği bir kongredir. Romatoid artrit (RA) ile ilgili gelişmeler ise, her zaman için bu toplantılarda en ağırlıklı olarak işlenen konuların başında gelmiştir.

Moleküler biyolojinin artan olanakları ile elde edilen bilgilerin ışığında tümör nekroz faktörü alfa (TNF- α) antagonisti bi-yolojik ajan tedavilerinin romatoid artrit tedavisinde yeri her geçen gün daha netleşmektedir. Enteresan olarak, önceki yıllardaki kongrelerin aksine ACR-2004'te biyolojik ajanların yan etkileri ile ilgili çekinceler ağırlıklı konu olmuştur. Örneğin, RA tedavisinde tek başına TNF- α inhibitörlerinin veya metotrekstat (MET) ile birlikte kullanımlarının yararlarından çok, zaman içinde etkinliklerini kaybetmeleri ya da toksisite gelişimleri vurgulanmıştır. Bu örnekten de anlaşılacağı gibi anti-TNF tedavileri hakkında ilk geliştirildikleri zamanlarda oluşan genel iyimser kanaat yerini bazı soru işaretlerine ve yeni arayışlara bırakmıştır. T-lenfosit inhibitörü olan abatacept'in kongreye damgasını vurma, muhtemelen bu arayışın bir sonucu olmuştur.

Nonsteroid Antiinflamatuvar İlaçlar (NSAİ):

Rofekoksib'in üretici firma tarafından önce piyasadan çekilmesi, ardından FDA'nın (*Food and Drug Administration*) bu molekülü yasaklaması ve daha sonra yasaklamayı kaldırıp endikasyonlarını sınırlandırması ile nonsteroid antiinflamatuvar ilaç (NSAİ) tedavileri yeni bir döneme girdi. Bu dönemde hem selektif NSAİ ile ilgili çalışmalar, hem de klasik nonselektif NSAİ ile ilgili çalışmalar derinleştirilerek devam etmektedir. Bu nedenle olsa gerek NSAİ ile ilgili çalışmalar adeta bir suskunluk döneminden geçmektedir.

Yalnızca **meloksikam** ile 1191 RA'lı hastada yapılan bir çalışmada, RA hastalarında tedaviye 7,5 mg/gün ile başlayıp, daha sonra 15 mg/güne çıkılmasının tedavinin etkinliğini daha çok artırdığı, iki doz arasında gastrointestinal toksisite açısından ise herhangi bir fark bulunmadığı gösterilmiştir.¹

DMARD (Disease-Modifying Antirheumatic Drugs):

Metotreksat (MET): MET her ne kadar çok eski bir ilaç olsa da üzerinde yapılan çalışmalar hala devam etmektedir. MET ile yapılan RA tedavisinde belki de en önemli problemlerden biri tedaviye cevabın objektif olarak değerlendirilememesidir. Caldwell ve arkadaşlarının 226 hasta üzerinde yaptıkları farmakogenetik çalışma

bu konuda oldukça umut vericidir.² Bu çalışmada üç parametre kullanılmıştır:

1. Eritrosit içindeki poliglutamater konsantrasyonları;
2. MET metabolizmasında yer alan transformilaz, timidilat sentetaz gibi proteinlerin hücre içi nükleotid polimorfizm indeksleri;
3. Azalmış folat taşıyıcı protein konsantrasyonlarının farmakogenetik indeksleri.

Çalışmanın ilk bölümünde artmış poliglutamater seviyeleri ve yüksek farmakogenetik indekslerin hastalık aktivitesinin azalmasıyla yakın ilişkisi olduğu ortaya konulmuştur. Aynı çalışmanın ikinci bölümünde ise, MET ile tedavi edilen 23 hastalık küçük bir grupta eritrosit içi poliglutamater seviyelerinde artışın tedaviye olumlu cevap alınması ile ilişkisi gösterilmiştir.

Leflunomid (LEF): 2003 yılında Japonya'da kabulünden sonra LEF ile interstisyel akciğer hastalıkları arasındaki ilişki en önemli şüphe uyandıran nokta olmuştur. Yirmidokuz hastalık Japon çalışması sonucunda %48 olgudaki interstisyel akciğer hastalığının muhtemelen LEF ile ilişkili olabileceği düşünülmüştü. Ancak, daha ileri veriye ihtiyaç duyulduğundan yayınlanmamıştı. Bu çalışmadan sonra 5103 hastada yapılan çalışmada en sık rastlanılan yan etkiler, ishal, saç dökülmesi, bulantı, döküntü ve transaminaz yüksekliği olmuştur.³ Aynı çalışmada LEF+MET kombinasyonunda da LEF monoterapisine göre yan etki profili açısından fark bulunamamıştır.

FDA Onaylı Biyolojik Ajanlar:

Adalimumab (ADA): Erken RA'lı hastalarda yapılan PREMIER çalışmasının sonuçları ADA+MET, sadece ADA veya sadece MET tedavisi alanlar olarak ilk kez yayınlanmıştır.⁴ DAS28, HAQ (Health Assessment Questionnaire score) ve TSS (Total Sharp Score) ile değerlendirmelerin yapıldığı çalışma sonuçlarına göre, MET+ADA kombinasyonu her iki tekli tedaviye göre hem birinci, hem de ikinci yılın sonunda daha olumlu yanıt alınmıştır. Hastaların remisyon hızında kombinasyon tedavisi lehine 2 katlık bir üstünlük vardır. Yan etkiler açısından fark bulunmazken, ciddi infeksiyon gelişimleri açısından kombinasyon tedavisinde sıklığın daha fazla olduğu tespit edilmiştir. Avrupa'da yapılan ReAct çalışmasında da, aktif RA'lı ve MET, LEF, sulfasalazin, hidroklorokin alan 6613 hastadan 3813 hastanın tedavilerine ADA eklenmiştir.⁵ Hastaların 12 haftalık takipleri sonucunda ADA alan ve almayanlar arasında sırasıyla ACR 20 %64-78, ACR 50 %36-55 oranlarında tedavi başarısını göstermiştir. Bu sonuçlar ihtiyaç duyulduğunda tedavisi devam eden RA'lı hastalara ADA eklenebileceğini göstermektedir.

Etanersept: Uzun süreli (7 yıllık) etanersept klinik →

2004-AMERİKAN ULUSAL ROMATOLOJİ KONGRESİNDE ROMATOİD ARTRİT TEDAVİSİNDEN ALINTILAR

çalışması sonucu ciddi yan etkileri açısından TNF inhibitörleri ile çok fark görülmezken, lenfoma gelişme potansiyeli beklenenden fazla çıkmıştır.⁶ RADIUS (RA DMARD Intervention/Utilization Study) çalışmasında infliksimab'tan (n=83) etanersept tedavisine geçilen hastalarla, etanersept'ten infliksimab'a geçilen hastalar karşılaştırılmıştır. Hastaların çoğunluğu aynı anda MET tedavisi almaktaydı. Bu çalışmada infliksimab'tan etanersept tedavisine geçilen hastaların ACR cevapları ve HAQ skorları daha olumluydu.⁷ Araştırmacılar çalışmanın sonunda bir TNF inhibitörüne cevap vermeyen olguların tedavisinin, diğer bir tanesine değiştirilebileceği yorumunu yapmışlardır.

Infliksimab: Çok merkezli çalışmada MET tedavisine rağmen aktif RA'sı devam eden 1082 hastadan bir kısmına 0,2,6 ve 14 haftada infliksimab, diğer bir kısmına da plasebo verilmiştir. İnfliksizimab plasebo grubu ile karşılaştırıldığında, ACR kriterlerine göre infliksizimab lehine önemli bir fark tespit edilmiştir.⁸ Daha sonra plasebo grubuna da 8 haftada bir infliksizimab verilmiş ve HAQ skora sistemine göre bu grupta da önemli iyileşme sağlanmıştır. Plaseboya göre %3,5 oranında enfeksiyon (tüberküloz, sepsis, pnömoni ve abse) daha sık görülmüştür.⁹

Infliksizimab ile ilgili en ilginç çalışmalardan biri de, Amerikan Ulusal Romatolojik Hastalıklar Veri Bankası'nın raporudur. Bu raporda infliksizimab'ın RA'lı hastalarda inme ve geçici iskemik atak riskini önemli ölçüde azalttığı, etanersept için ise böyle bir etkinin görülmediği bildirilmektedir. Raporda TNF inhibitörü ile birlikte prednizolon alan hastalarda inme riskinin de arttığı gösterilmiştir.¹⁰

Araştırma Halinde Olan Tedaviler:

Genel olarak RA tedavisinde geliştirilmeye çalışılan yeni ilaçlar çoğunlukla biyolojik nitelikte olup, sitokinler üzerinden etkilidirler. Tedavi maliyetlerini önemli ölçüde artıran bu yeni yöneliş, yan etki profilleri bilinmezlerle dolu olan bu ilaçlarla ilgili tartışmaları iyice alevlendirmiştir. Diğer taraftan bu yeni gelişmeler, maliyeti azaltmaya yönelik yeni teknolojik atılımları da sağlamıştır. Şu an için önemsiz gibi görünen bu gelişmelerin yakın zamanda tedavi protokollerinde önemli açılımlar sağlayacağı düşünülmektedir.

Abatasept: Abatasept T lenfositlerin yüzeyinde ve IgG1'in Fc bölümünde bulunan bir reseptör olan CTLA4'ün şimerik bir füzyon proteinidir. Bu protein antijen sunan hücrelerin yüzeyindeki CD80/86'ya bağlanarak T lenfositteki CD28'e bağlanmasını ve T lenfositin aditif olarak (co stimulation) uyarılmasını engeller. T lenfositler aditif olarak uyarılmadığında inflamatuvar cevap azalır.

MET alan aktif RA'lı 652 hastaya 1,15, 30. günlerde ve daha sonra aylık olarak 10 mg/kg dozunda abatasept ya da plasebo verilmiştir. Daha sonra 6 ve 12. aylarda yapılan modifiye Sharp skoru ile klinik ve radyolojik yarar değerlendirilmiştir.¹¹ Bu çalışmada 6. ayın sonunda ACR 20'ye göre abatasept'te %67,9, plaseboda %39,7; ACR 50'ye göre abatasept'te %39,9, plaseboda %16,8; ACR 70'e göre abatasept'te %28,8, plaseboda %6,1 başarı sağlanmıştır. On ikinci ayın sonunda ise, abatasept kullanan hasta grubunda daha az radyolojik progresyon görülmüştür. Abatasept bu çalışmada iyi tolere edilmiş, enjeksiyon yerinde daha az reaksiyon görülmüştür. Ancak, plaseboya göre daha fazla ciddi enfeksiyon (%3,9 vs. %2,3) gelişmiştir.

Bir başka plasebo kontrollü çalışmada ise, TNF inhibitörlerine cevap alınamayan hasta grubunda, hastalara 10 mg/kg dozunda 24 hafta boyunca abatasept verilmiştir.¹² Çalışmanın sonlanma noktası ACR 20 olan bu çalışmada da plaseboya göre daha iyi sonuçlar alınmıştır.

AMG 714: IL-15 özellikle monosit ve fibroblastlardan salgılanan, sitotoksik T lenfositlerin proliferasyonuna, “natural killer” hücrelerin ve monositlerin aktivasyonuna neden olan bir sitokindir. AMG 714 IL-15'e karşı geliştirilmiş monoklonal bir antikordur. Halen faz-2 çalışmaları sürmektedir.¹³ Bu çalışmada MET tedavisindeki toplam 110 hastaya plasebo, 40,80,160 ve 280 mg AMG 714 cilt altı 2 haftada bir 12 hafta süreyle verilmiş ve 124 hafta boyunca hastalar takip edilmiştir. AMG 714 bütün dozlarda plaseboya göre anlamlı şekilde daha etkin bulunmuştur. Hastalarda enjeksiyon yerinde reaksiyon dışında immunogenisite de dahil olmak üzere ilaca ait her hangi bir yan etki saptanmamasına rağmen, bu çalışma FDA tarafından yeterli görülmemiştir. AMG 714'ün daha geniş serili çalışmalara ve diğer sitokin inhibitörleri ile karşılaştırılmasına ihtiyaç duyulmaktadır.

T-614: T-614 B lenfositlerden immunoglobulin, makrofaj ve sinoviyal hücrelerden IL-6, IL-1 ve TNF üretimini engeller. Preklinik çalışmalarda artrit modellerinde oldukça etkili olduğu gösterilmiştir. Japonya'da yapılan bir çalışmada RA'lı 375 hastaya günde 50 mg T-614 veya 1000 mg sulfasalazin veya plasebo verilmiş, olgulardan 24. hafta sonunda T-614 alanlardan %62,5'i, sulfasalazin alanlardan %58,1'i ACR 20 kriterlerini sağlamıştır. Her iki grup da plaseboya üstün olarak bulunmuş, gastrointestinal, hematolojik ve karaciğer fonksiyon testleri anormallikleri daha sık olarak T-614 kullanan hastalarda görülmüştür.¹⁴ Bu çalışmayı yapan yazarlar, MET'e dirençli olgularda T-614'ün kullanılabilirliğini, ancak daha ileri çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmektedirler.

Rituksimab: Anti-CD 20 antikoru olan rituksimab özellikle lenfoma tedavisinde kullanılmaktadır, RA →

tedavisinde Faz-2 çalışmaları halen devam etmektedir. Daha önceki çalışmalarda rituksimab'ın MET ile beraber 24-48 haftalık tedavileri sonucunda uzun süreli yarar sağladığı gösterilmiştir. Yeni yapılan bir çalışmada ise, tek bir tedavi kürü ile (24 veya 48 haftalık) hastaların 2 yıllık takibi sonucu elde edilen veriler değerlendirilmiştir.¹⁵ Bu verilere göre 104. haftada MET/rituksimab tedavisi alanların %21'i ACR 50 cevabındayken, sadece MET alanların ise %11'inde ACR 50 cevabı sağlanmıştır. Çalışma grubu ile kontrol grubu arasında, enfeksiyon gelişimi açısından bir fark görülmemiştir.

YORUM

Sağlanan bütün bu ilerlemelere rağmen RA tedavisi konusunda çalışmalar devam etmektedir. Özellikle 2004 ACR'da RA konusunda sunulan bildirilerin çokluğu bunun en iyi göstergesidir. Bu noktadan sonra sağlanacak gelişim, büyük ihtimalle klonal olarak B lenfositleri ya da antijen sunan reseptörlerin fonksiyonlarını düzenleme yeteneğine sahip olan biyolojik ajanlar ile ilgili olacaktır.

	İLETİŞİM İÇİN: Doç. Dr. Selim Nalbant , GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, İç Hast. Servisi, 34668, Üsküdar-İSTANBUL, nalbantsevim@hotmail.com
	GÖNDERİLDİĞİ TARİH: 21 / 02 / 2005 • KABUL TARİHİ: 31 / 05 / 2005

REFERANSLAR

- Kivitz A, Rodrigues J, Hwang E, et al. Efficacy and safety of three doses of meloxicam in the treatment of active rheumatoid arthritis: results from a twelve-week, placebo-controlled, multinational trial. *Arthritis Rheum* 2004; 50(10, suppl): Abstract 332.
- Caldwell J, Lein OD, Furst D, et al. Therapeutic drug monitoring of methotrexate therapy using pharmacogenetic and drug metabolite measurements: multicenter update. *Arthritis Rheum* 2004; 50(10, suppl): Abstract 1875.
- Ta KT, Cartwright V, Michaud K, et al. Safety data comparing combination therapy of leflunomide plus methotrexate to leflunomide alone: a five-year prospective study. *Arthritis Rheum* 2004; 50(10, suppl): Abstract 1466.
- Kavanaugh A. Early treatment of rheumatoid arthritis with adalimumab plus methotrexate vs. adalimumab alone or methotrexate alone: The PREMIER Study. *Arthritis Rheum* 2004; 50(10, suppl): Abstract L5.
- Mariette XL, Bijlsma JWJ, Herold M, et al. Adalimumab (HUMIRA) is as effective when used in combination with other DMARDs as with methotrexate in treating rheumatoid arthritis: the ReAct study. *Arthritis Rheum* 2004; 50(10, suppl): Abstract 354.
- Moreland LW, Cohen SB, Klareskog L, et al. Global safety of over 7 years of etanercept (Enbrel) therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2004; 50(10, suppl): Abstract 1483.
- Keystone EC, Perruquet JL, Lidman RW, et al. Switching anti-TNF therapy: real-world outcome of patients with rheumatoid arthritis who failed either infliximab or etanercept treatment and switched to another TNF inhibitor. *Arthritis Rheum* 2004; 50(10, suppl): Abstract 990.
- Yocum D, Wolfe F, Rahman MU, et al. The safety and efficacy of infliximab in ra: 1-year results of a large, randomized, placebo-controlled trial in patients with various comorbidities and background treatments as encountered in clinical practice. *Arthritis Rheum* 2004; 50(10, suppl): Abstract 1761.
- Yocum D, Rahman UM, Han C, et al. Infliximab rapidly improves all components of physical function assessed by the HAQ in patients with rheumatoid arthritis: results from the START trial. *Arthritis Rheum* 2004; 50(10, suppl): Abstract 369.
- Wolfe F, Nadareishvili Z, Hallenback J, Michaud K. Anti-tumor necrosis factor therapy with infliximab decreases the risk of stroke in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2004; 50(10, suppl): Abstract L13.
- Efficacy and safety of the selective co-stimulation modulator abatacept with methotrexate for treating rheumatoid arthritis: 1 year clinical and radiographic results from the phase III AIM trial. *Arthritis Rheum* 2004; 50(10, suppl): Abstract L2.
- Efficacy and safety of abatacept (CTLA4lg), a selective co-stimulation modulator, in rheumatoid arthritis patients not responding adequately to anti-TNF-a therapy: results of the phase III ATTAIN (Abatacept Trial in Treatment of Anti-TNF inadequate responders) Trial. *Arthritis Rheum* 2004; 50(10,suppl): Abstract L16.
- McInnes I, Martin R, Zimmerman-Gorska I, et al. Safety and efficacy of a human monoclonal antibody to il-15 (amg 714) in patients with rheumatoid arthritis (ra): results from a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2004; 50(10, suppl): Abstract 527.

