

Hastalığı kontrol altında olan ailevi Akdeniz ateşi hastalarında düşük doz kolşisin kullanımı

Low dose colchicine use in familial Mediterranean fever patients whose disease is under control

● Sogol Sadri¹, ● Emine Aşçı¹, ● Gamze Ergün¹, ● Ozan Cemal İcaçan¹, ● Selda Çelik¹, ● Cemal Bes¹,
● Nilüfer Alpay Kanitez²

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Romatoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye
²Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi, Romatoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Öz

Amaç: Ailevi Akdeniz ateşi (AAA) hastalığında tedavisinde önerilen kolşisin başlangıç dozu yetişkinlerde 1-1,5 mg/gündür. Bu çalışmanın amacı kolşisin dozlarını azaltan hafif ya da hastalığı kontrol altında olan AAA hastalarının belirlenmesidir.

Yöntem: Kliniğimize başvuran AAA hastalarında hastalık şiddetini belirlemek için 'international severity scoring system for familial Mediterranean fever' (ISSF) puanı hesaplandı. ISSF skoru ≤ 2 olan hastalar, düşük doz (ortalama günlük kolşisin dozu $< 1,5$ mg) ve standart doz ($\geq 1,5$ mg/gün) kolşisin tedavisi alanlar olmak üzere iki gruba ayrıldı.

Bulgular: Çalışmaya 76'sı kadın (%67) ve 38'i erkek (%33) toplam 114 AAA hastası dahil edildi. Hastaların 58 (%51) tanesinin almakta olduğu ortalama kolşisin dozunun düşük doz ($< 1,5$ mg/gün) olduğu belirlendi. Düşük doz kolşisin grubunda subklinik enflamasyonu olan hasta oranı istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksekti (sırasıyla %34 ve %16, $p=0,031$).

Sonuç: Gerçek hayatta önemli oranda AAA hastası, aldıkları kolşisin dozunu azaltmaktadır. Kolşisin dozunu azaltan grupta subklinik enflamasyon oranı daha yüksektir. Amiloidoz riski bakımından uzun dönem takip sonuçlarına ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Ailevi Akdeniz ateşi, düşük doz kolşisin, subklinik enflamasyon

Abstract

Objective: The initial dose of colchicine recommended for the treatment of familial Mediterranean fever (FMF) is 1-1.5 mg/day in adults. The aim of this study is to identify FMF patients with mild or controlled disease, who can reduce colchicine doses.

Methods: International severity scoring system score (ISSF) for FMF was calculated to determine the severity of disease in FMF patients admitted to our clinic. FMF patients, those have an ISSF score ≤ 2 , were divided into two groups regarding to their average daily colchicine dose as low dose group (< 1.5 mg per/day) and standart dose group (≥ 1.5 mg per/day).

Results: A total of 114 FMF patients [76 (67%) female and 38 (33%) male] were included in this study. It was determined that the average colchicine dose of 58 (51%) patients was low dose (< 1.5 mg/d). The proportion of patients with subclinical inflammation in the low-dose colchicine group was statistically significantly higher than the standard dose colchicine group (34% and 16% respectively, $p=0.031$).

Conclusion: In real life, a significant number of AAA patients reduce the dose of colchicine. The subclinical inflammation rate is higher in these patients. Long-term follow-up results are needed for the risk of amyloidosis.

Keywords: Familial Mediterranean fever, low dose colchicine, subclinical inflammation

Giris

Ailevi Akdeniz ateşi (AAA), ateş ile birlikte poliserozitik atakları ile karakterize otozomal resesif geçişli, en sık görülen otoenflamatuvar hastalıktır. Kolşisin tedavisi atakların süresini, sıklığını ve şiddetini azaltır. Ayrıca düzenli ve etkin dozda kullanılırsa amiloidoz gelişimini önler.^[1] Standart kullanım dozu 1,5-2 mg/gündür. Ancak en uygun dozun

ne olduğu ve tedavi süresi konusunda standart bir kılavuz yoktur. Kolşisin tedavisi için European League Against Rheumatism (EULAR) tavsiyelerinde, en az beş yıldır atak geçirmemiş, akut faz göstergeleri normal hastalarda kolşisin tedavi dozunun azaltılabileceği belirtilmektedir.^[2] Ancak klinik pratikte etkin dozda kolşisin ömür boyu kullanılması gerektiği görüşü halen hakimdir. Diğer

İletişim / Correspondence:

Doç. Dr. Nilüfer Alpay Kanitez, Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi, Romatoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye
Tel.: +90 850 250 82 50 E-posta: nilalpay@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0003-1185-5816
Geliş Tarihi / Received: 24.05.2020 Kabul Tarihi / Accepted: 05.08.2020

Atıf / Cite this article as: Sadri S, Aşçı E, Ergün G, İcaçan OC, Çelik S, Bes C, Alpay Kanitez N. Hastalığı kontrol altında olan ailevi Akdeniz ateşi hastalarında düşük doz kolşisin kullanımı. Ulus Romatol Derg 2020;12(2):30-34

©Telif Hakkı 2020 Türkiye Romatoloji Derneği / Ulusal Romatoloji Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

©Copyright 2020 by the Turkish Society for Rheumatology / Journal of Turkish Society for Rheumatology published by Galenos Publishing House.



tarafından gerçek hayatta hastaların, doktor tavsiyesi olmasa da, atakların gerilemesi ile birlikte kolşisin tedavilerini azalttıkları gözlemlenmektedir.

Bu çalışmanın amacı, hastalığı kontrol altında olan AAA hastalarının almakta oldukları kolşisin dozlarının ve buna göre klinik özelliklerinin belirlenmesidir.

Gereç ve Yöntem

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bakırköy Dr. Sadı Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Romatoloji polikliniğine Nisan 2016-Nisan 2017 tarihleri arasında rutin kontrolleri için başvuran ya da sevk edilen AAA hastaları değerlendirmeye alındı. Demografik, klinik, laboratuvar ve tedavi verileri hasta dosyalarından elde edildi. 2017-04-27 numarası ile yerel etik kuruldan onay alındı. Çalışmaya alındıkları poliklinik viziti sırasında her hasta yıllık atak sayısı ile kolşisin dozu ve süresi bakımından önceden hazırlanmış form ile ayrıntılı olarak sorgulandı ve hastalardan bilgilendirilmiş onam formu alındı. Hastalık şiddetini belirlemek için 'international severity scoring system for familial Mediterranean fever' (ISSF) puanı Tablo 1'deki gibi hesaplandı.^[3] Subklinik enflamasyon göstergesi olarak atak dışı dönemde tespit edilmiş C-reaktif protein (CRP) >0,8 mg/dL ve/veya serum amyloid A (SAA) >1 mg/dL düzeyi kullanıldı.^[4] Çalışmamıza 18-65 yaş arasında olan, Tel Hashomer kriterlerini karşılayan, ISSF skoru ≤2 olan ve en az iki yıldır kolşisin dozu değişmemiş hastalar dahil edildi.^[5]

Çalışma vizitinden 1 aydan kısa süre önce atak geçirmiş olan, ISSF skoru >2 olan, 3 yıldan kısa süre içerisinde kolşisin tedavi dozunu değiştiren, amiloidoz gelişmiş, başka bir kronik hastalığı ya da otoimmün hastalığı olan ya da

kolşisin dışında düzenli ilaç kullanan hastalar çalışma dışında bırakıldı.

Çalışmaya dahil edilen hastalar, düşük doz (ortalama günlük kolşisin dozu <1,5 mg) ve standart doz ≥1,5 mg/gün kolşisin tedavisi alanlar olmak üzere iki gruba ayrıldı.

İstatistiksel Analiz

Toplanan veriler bilgisayara kaydedilerek "IBM SPSS Statistics 23.0" programı ile analiz edildi. İki bağımsız grup arasında sayısal değişkenler arası farkı analiz etmek için Independent t-test ve Mann-Whitney U test, kategorik değişkenlerin analizi için ki-kare testi uygulandı. İstatistiksel olarak anlamlı sonuç tanımı için p<0,05 şartı arandı.

Bulgular

Toplam 273 AAA hastası bu çalışma için değerlendirildi. Hastalardan 13'ü çalışma viziti sırasında ya da son 1 ay içerisinde atak geçirdiği için, 74'ü ISSF skoru >2 olduğu için, 40'ı kolşisin tedavisini aynı dozda henüz iki yıla tamamlamadığı için, 20'si beraberinde biyolojik ya da standart hastalık modifiye edici ilaç tedavisi aldığı için, 12'si ise amiloidoz veya organ yetmezliği olduğu için çalışma dışında bırakıldı.

Geriye kalan 76'sı kadın (%67) ve 38'i erkek (%33) toplam 114 hastanın yaş ortalaması 33,4±11,4 idi. Ortalama hastalık süresi 18,8±11,3 yıl bulundu. Hastaların 58'inin (%51) almakta olduğu ortalama kolşisin dozunun düşük doz (<1,5 mg/gün) olduğu belirlendi. Düşük doz kolşisin alan grup içerisinde hastaların sadece 5 tanesinin aldığı günlük kolşisin dozu 0,5 mg idi. Kolşisini tamamen bırakmış hastaya rastlanmadı.

Tablo 1. Ailevi Akdeniz ateşi aktivite değerlendirmesi için ISSF kriterleri

Kriterler	Puan
1 Kronik sekel (amiloidoz, büyüme geriliği, anemi, splenomegali)	1
2 Organ disfonksiyonu (AAA ilişkili nefrotik düzeyde proteinüri)	1
3 Organ yetmezliği (AAA ilişkili kalp, böbrek, vs.)	1
4a* Atakların sıklığı (ayda ortalama 1-2)	1
4b* Atak sıklığı (ayda 2'den fazla)	2
5 Ataksız dönemde akut faz reaktanlarında (CRP, SAA, ESH, Fibrinojen) artış, son atak üzerinden en az iki hafta geçmiş olacak (ez az bir ay arayla iki kez)	1
6 Her atakta ikiden fazla tutulumun olması (perikardit, plörit, peritonit, sinovit, erizipel benzeri lezyonlar, testis tutulumu, miyalji ve benzeri)	1
7 Hastalık süresince ikiden fazla farklı atak (izole ateş, perikardit, plörit, peritonit, sinovit, erizipel benzeri lezyonlar, testis tutulumu, miyalji ve benzeri)	1
8 Atakların süresi (bir yılda en az üç atağın 72 saatten fazla sürmesi)	1
9 Egzersiz ilişkili bacak ağrısı (diğer nedenler dışlanarak uzun süreli ayakta durma ve/veya egzersiz sonrası olan ağrılar)	1
Toplam skor	10

AAA: Ailevi Akdeniz ateşi, CRP: C-reaktif protein, SAA: Serum amyloid A, ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı, ISSF: International severity scoring system for familial Mediterranean fever, (şiddetli hastalık ≥6, orta düzeyde hastalık 3-5, hafif hastalık ≤2, *4a/4b kriterlerin tanımına göre 0 veya 1 veya 2 puan verilebilir)

Düşük doz ve standart doz kolşisin alan gruplar arasında klinik ve laboratuvar özelliklerinin dağılımı Tablo 2’de görülmektedir. İki grup arasında kadın-erkek oranlarının, yaş ortalamaları, yıllık atak sayısı, hastalık ve tanı süresi ile atak özelliklerinin benzer olduğu saptandı. Ortaça eritrosit sedimentasyon hızı, CRP ve SAA değerleri düşük doz kolşisin alan grupta sayısal olarak yüksekti, fakat aradaki fark istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı. Buna karşın subklinik enflamasyon görülme oranı düşük doz kolşisin alan grupta standart doz kolşisin alan gruba göre anlamlı olarak yüksekti (sırasıyla %34 ve %15, p=0,031). Düşük doz kolşisin alan grupta hastaların 40 tanesinde, standart doz kolşisin alan grupta ise 37 hastada genetik test yapılmıştı. M694V mutasyonu her iki grupta da en sık karşılaşılan mutasyondur [düşük doz grubunda 21/40 (%53), standart doz grubunda 30/37 (%81)].

Tartışma

Kadın hakimiyetinde olan hasta grubumuzda hastalık ve tanı süreleri ülkemizin literatür verileri ile benzer gözükmektedir.^[6,7] Çalışmamıza hastalığı kontrol altında olan ve hafif aktiviteli hastalar dahil edilmiş olup, kadın oranının

yüksek olması, kadınların uzun dönem tedaviye uyumlarının yüksek olduğunu veya hastalığın erkeklerdekinden daha hafif seyrettiğini düşündürülebilir.

Daha önce yapılan çalışmalarda artrit, plörit ve erizipel benzeri eritem ile seyreden atakları olan hastaların daha şiddetli hastalığa sahip olduğu bildirilmiştir.^[8] Yine Ben-Zvi ve ark.’nın^[9] yaptığı bir çalışmada kolşisin almadan remisyonda olan hastalar ve kolşisin tedavisi altındaki hastalar kıyaslanmış, remisyonda olan hasta grubunda artrit, plörit, erizipel benzeri döküntü istatistiksel olarak anlamlı düşük saptanmıştır. Çalışmamızda kolşisin dozuna göre ayrılan subgruplar arasında klinik bulgular açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır. Yani artrit, plörit ya da erizipel benzeri atakları yaşayan AAA hastalarının da kolşisin dozunu azaltabildiği görülmektedir. Literatürde M694V mutasyonunun yüksek doz kolşisin ihtiyacı, ciddi seyir ve yüksek oranda amiloidoz gelişimi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir.^[10,11] Çalışmamızda düşük doz kolşisin alan grupta da M694V mutasyon taşıyıcılarının saptanması M694V mutasyonunun mutlak şiddetli seyir anlamı taşımadığını düşündürülebilir.

Tablo 2. Hastaların kullandıkları kolşisin dozuna göre genetik, klinik ve laboratuvar özelliklerinin dağılımı

	Düşük doz (n=58)	Standart doz (n=56)	p
Kadın/erkek	41/18	35/20	0,684
Yaş [medyan (min-maks)]	33,5 (19-62)	31 (16-64)	0,379
Hastalık süresi [medyan (min-maks)]	18 (3-50)	16,5 (3-50)	0,677
Tanı süresi [medyan (min-maks)]	7 (2-35)	5 (2-30)	0,191
Yıllık atak sayısı [medyan (min-maks)]	1 (0-3)	1 (0-3)	0,903
Atak özellikleri n (%)			
Karın ağrısı	50 (86)	44 (79)	0,197
Ateş	44 (76)	41 (73)	0,803
Plöretik ağrı	31 (53)	27 (48)	0,697
Erizipeloid döküntü	7 (12)	8 (14)	0,785
Artrit	24 (41)	26 (46)	0,552
Miyalji	24 (41)	23 (41)	0,579
Sakroiliit	9 (15)	5 (9)	0,378
ESH (mm/s) [median (min-maks)]	11,5 (3-67)	9 (0-74)	0,072
CRP (mg/dL) [median (min-maks)]	0,23 (0-3,9)	0,2 (0,01-3,5)	0,162
SAA (mg/dL) [median (min-maks)]	0,5 (0,09-9,5)	0,31 (0,09-8,84)	0,061
Subklinik enflamasyon (%)	20 (34)	9 (16)	0,031
Genetik mutasyon (%)			
	n=40 (%69)	n=37 (%66)	
M694V homozigot	3 (8)	10 (27)	0,065
M694V heterozigot	18 (45)	20 (53)	0,544
M680I homozigot	2 (5)	0	0,228
M680I heterozigot	11 (28)	5 (14)	0,092
V726A heterozigot	7 (18)	5 (14)	0,536
E148Q heterozigot	4 (10)	6 (16)	0,739

Düşük doz (ortalama günlük kolşisin dozu <1,5 mg), standart doz (ortalama günlük kolşisin dozu ≥1,5 mg/gün), CRP: C-reaktif protein, ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı, Maks: Maksimum, Min: Minimum, n: Numara, SAA: Serum amiloid A

Güncel kılavuzlarda tavsiye edilen kolşisin başlangıç dozu $\geq 1,5$ mg/gün olup, hastalığı kontrol altına almak için çocuk ve adolesanlarda 2 mg/gün, erişkinlerde de 3 mg/güne kadar artırılması önerilmektedir. Bütün hastalarda aynı dozda öneri yapılmasının uzmanlar açısından kolay uygulanabilir yaklaşım olduğu aşikardır, fakat bu yaklaşım gereksiz yan etki riski ve hasta uyumsuzluğunu da beraberinde getirebilir. La Regina ve ark.'nın^[12] yaptığı çok merkezli bir çalışmada AAA ile ilgilenen uzmanların kolşisin kullanım eğilimleri incelenmiş ve uzmanların sadece %68,6'sının 1-1,5 mg/gün optimal doz olarak uyguladığını göstermiştir.

EULAR tavsiyelerinde de uzun süreli stabil hastalığa sahip olup akut faz reaktanları yüksekliği gözlenmeyen hastalarda kolşisin dozunun yakın takip ile kademeli olarak azaltılabileceği belirtilmektedir.^[2] Bu tavsiye ülkemizde tartışmalara yol açmıştır. AAA konusunda tecrübeli hekimlerin bir bölümü hastalık remisyonda olsa dahi kolşisin dozunun azaltılmasını uygun bulmamaktadır. Bizim çalışmamızda kolşisin tedavisi almadan remisyonda olan hasta tespit edilmemiştir. Fakat düşük doz kolşisin ile en azından hafif hastalığa sahip hastaların gerçek hayatta azımsanamayacak oranda var olduğu anlaşılmaktadır. Ancak bu grupta subklinik enflamasyon daha sık bulunmuştur. Uzun dönemde amiloidoz riski bakımından risk teşkil ediyor gibi görünmektedir.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamızın en büyük kısıtlayıcı unsuru hasta sayısının az olmasıdır. İlaç uyumuna ait bilginin geçmişe dönük hasta sorgulamasından elde edilmiş olması diğer bir kısıtlayıcıdır. *MEFV* gen mutasyonunun az sayıda hastada bakılabilmemesi de gen mutasyon taşıyıcılığı sonuçlarımızın gücünü azaltmaktadır.

Sonuç

Sonuç olarak, romatologlar hastalığı kontrol altında olan AAA hastalarında kolşisin dozunun azaltılması konusunu tartışırken, gerçek hayatta önemli bir grup hasta zaten kolşisin dozunu kendiliğinden azaltmaktadır. Ancak bu hastalarda subklinik enflamasyonun varlığı amiloidoz riski bakımından olumsuz bir göstergedir. Amiloidoz riski gözetilerek kolşisin dozunun azaltılabileceği hasta gruplarının belirlenmesi için, prospektif planlanmış ve uzun takip süreli çalışma sonuçlarına ihtiyaç vardır.

Etik

Etik Kurul Onayı: 2017-04-27 numarası ile Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi yerel etik kuruldan onay alınmıştır.

Hasta Onayı: Hastalardan bilgilendirilmiş onam formu alındı.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu ve editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Konsept: N.A.K., Dizayn: N.A.K., Veri Toplama veya İşleme: S.S., E.A., G.E., O.C.İ., S.Ç., C.B., Analiz veya Yorumlama: O.C.İ., S.Ç., C.B., N.A.K., Literatür Arama: S.S., E.A., N.A.K., Yazan: S.S., N.A.K.

Çıkar Çatışması: Yazarlar arasında çıkar çatışması yoktur.

Finansal Destek: Yazarlar herhangi bir yerden finansal destek almamışlardır.

Kaynaklar

1. Toplak N, Frenkel J, Ozen S, et al. Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO), Eurotraps and Eurofever Projects. An international registry on autoinflammatory diseases: the Eurofever experience. *Ann Rheum Dis* 2012;71:1177-82.
2. Ozen S, Demirkaya E, Erer B, et al. Eular recommendations for the management of familia Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis* 2016;75:644-51.
3. Livneh A, Langevitz P, Zemer D, et al. Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum* 1997;40:1879-85.
4. Stankovic Stojanovic K, Hentgen V, et al. Concordance between CRP and SAA in familial Mediterranean fever during attack-free period: A study of 218 patients. *Clin Biochem* 2017;50:206-9.
5. Demirkaya E, Acikel C, Hashkes, et al. FMF Arthritis Vasculitis and Orphan disease Resarch in pediatric rheumatology (FAVOR). Development and initial validation of international severity scoring system for familial Mediterranean fever (ISSF). *Ann Rheum Dis* 2016;75:1051-6.
6. Tunca M, Akar S, Onen F, et al. Turkish FMF Study Group. Familial Mediterranean fever (FMF) in Turkey: results of a nationwide multicenter study. *Medicine (Baltimore)* 2005;84:1-11.
7. Üreten K, Gönülalan G, Akbal E, et al. Demographic, clinical and mutational characteristics of Turkish familial Mediterranean fever patients: results of a single center in Central Anatolia. *Rheumatol Int* 2010;30:911-5.
8. Mor A, Shinar Y, Zaks N, et al. Evaluation of disease severity in familial Mediterranean fever. *Semin Arthritis Rheum* 2005;35:57-64.
9. Ben-Zvi I, Krichely-Vachdi T, Feld O, Lidar M, Kivity S, Livneh A. Colchicine-free remission in familial Mediterranean fever: featuring a unique subset of the disease-a case control study. *Orphanet J Rare Dis* 2014;9:9-3.
10. Gershoni-Baruch R, Brik R, Zacks N, Shinawi M, Lidar M, Livneh A. The contribution of genotypes at the *MEFV* and *SAAI* loci to amyloidosis and disease severity in patients with familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum* 2003;48:1149-55.

11. Knieper AM, Klotsche J, Lainka E, et al. Familial Mediterranean fever in children and adolescents: factors for colchicine dosage and predicting parameters for dose increase. *Rheumatology (Oxford)* 2017;56:1597-1606.
12. La Regina M, Ben-Chetrit E, Gasparian AY, Livaneh A, Ozdogan H, Manna R. Current trends in colchicine treatment in familial Mediterranean fever. *Clin Exp Rheumatol* 2013;31:41-6.