

Romatizmal hastalığı olan böbrek transplant alıcılarında biyolojik tedavilerin kullanımı: Üç olgu serisi ile beraber literatürün gözden geçirilmesi

Use of biologic treatments in renal transplant recipients with rheumatic disease: literature review with three case series

Sibel Bakırcı¹, Veli Yazısız¹, Vural Taner Yılmaz², Hüseyin Koçak², İrem Gayret¹, Ayhan Dinçkan³, Mustafa Ender Terzioğlu¹

¹Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, Antalya;

²Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Nefroloji Bilim Dalı, Antalya;

³Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Antalya

Özet

Literatürde, böbrek transplantasyonu yapılan ve romatizmal hastalıklar için biyolojik ajanlarla tedavi edilen hastalar hakkında çok az veri bulunmaktadır; bunların çoğu da olgu serilerinden ibarettir. Nedenle biz, bu durumla ilgili olarak kendi kliniğimizin tecrübesini, literatürdeki olguları da gözden geçirerek özetlemeye çalıştık. Kliniğimizde takip edilen 3 olgumuzun 2 tanesi ankilozan spondilit, biri ise ailesel Akdeniz ateşi hastasıydı. Son dönem böbrek yetmezliğinin sebebi; bir hastada antiinflamatuvar ajan kullanımına bağlı kronik tubulointerstisyel nefrit iken, diğer iki hastada altta yatan kronik inflamatuvar hastalığa sekonder amiloidozdu. Renal transplantasyon sonrası olgularımız kullanılan biyolojik tedaviler ile stabil olarak takip edilmektedir.

Anahtar sözcükler: Böbrek transplantasyonu, ailesel Akdeniz ateşi, ankilozan spondilit, biyolojik tedaviler

Summary

There are very few data in the literature about patients who underwent renal transplantation and treated with biological agents for rheumatic diseases, most of which are case series. For this reason, we have tried to summarize the experience of our clinic in this case report by reviewing the cases in the literature. Of the 3 cases followed up in our clinic, 2 had ankylosing spondylitis and one had familial Mediterranean fever. The cause of end-stage renal failure was chronic tubulointerstitial nephritis due to the use of anti-inflammatory agent in one patient while secondary amyloidosis was the underlying chronic inflammatory disease in the other two patients. They were followed up stably by biological treatments after renal transplantation.

Keywords: Renal transplantation, familial Mediterranean fever, ankylosing spondylitis, biological treatments

Son yıllarda romatizmal hastalıkların tedavisinde infliksimab, etanersept, adalimumab, golimumab, sertolizumab pegol gibi anti-tümör nekrozis faktör (anti-TNF) ve interlökin (İL)-1 reseptör antagonisti anakinra gibi biyo-

lojik tedaviler yaygın olarak kullanılmaktadır.^[1-6] Tüm bu ajanlar sistemik inflamasyonun baskılanmasında ve aynı zamanda devam eden aktif hastalığa bağlı oluşan komplikasyonların önlenmesinde de etkili olabilmektedir. Bu

İletişim / Correspondence:

Prof. Dr. Mustafa Ender Terzioğlu. Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, Antalya.
e-posta: ender2504@gmail.com

Geliş tarihi / Received: Eylül / September 4, 2018, Kabul tarihi / Accepted: Kasım / November 26, 2018

Çıkar çakışması / Conflicts of interest: Çıkar çakışması bulunmadığı belirtilmiştir. / No conflicts declared.

www.romatolojidergisi.org
doi:10.2399/raed.19.57338
Karekod / QR code:



biyolojik ajanların, romatolojik hastalıkların tedavilerinde kullanımı, bu hastalıkların seyrinde ve tedavi stratejilerinde birçok yeniliğe neden olmuştur. Ankilozan spondilit (AS), romatoid artrit (RA) ve ailesel Akdeniz ateşi (AAA) gibi birçok romatizmal hastalıkta böbrek fonksiyon bozukluğu olabilmekte ve bazı durumlarda ise çok sık gözlenirse de böbrek yetmezliği ile sonuçlanabilmektedir.^[7-9] Romatizmal hastalıklar ile beraber gözlenen böbrek yetmezliği olan hastaların tedavilerini yönetmek oldukça zordur. Bu böbrek yetmezliğine götürebilen sebeplerden biri olan sekonder amiloidoz, kronik inflamatuvar hastalıkların bir sonucu olarak gözlenebilmektedir. Sekonder amiloidoz, sıklıkla böbreği tutan ekstraselüler fibriler materyalin anormal oluşumu ve sistemik birikimi ile karakterize bir hastalıktır.^[10] Sekonder amiloidoz potansiyel olarak yaşamı tehdit eden bir durumdur. Böbrek transplantasyonu, geç evre kronik böbrek hastalığı olan birçok hasta için tercih edilen tedavi yöntemi olarak kabul edilmektedir. Bu grup hastalarda romatolojik ilaçların kullanımı sıkıntılı olabilmektedir fakat bu hastalar için biyolojik ajanların kullanımı kolay ve daha güvenli gibi gözükmektedir.

Literatürde renal transplantasyon yapılan ve romatizmal hastalıklar için biyolojik ajanlarla tedavi edilen hastalar hakkında çok az veri bulunmaktadır ve bunların çoğu da olgu serilerinden ibarettir.^[11-14] Bu nedenle, biz bu durumla ilgili olarak kendi kliniğimizin tecrübesini literatürdeki olguları da gözden geçirerek özetlemeye çalıştık.

Olgu Sunumu

Olgu 1

İlk olgumuz, 25 yıllık AS öyküsü olan 47 yaşındaki bir erkek hastaydı. Bu hastalığa eşlik eden kronik inaktif hepatit B taşıyıcılığı, koroner kalp hastalığı, hipertansiyon ve konjenital atrofik sağ böbreği mevcuttu. Hastada belirgin kifo ve servikal omurgada belirgin hareket kısıtlılığı vardı. Daha önce AS tedavisi için sulfasalazin (SSZ), metilprednizolon ve nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) kullanmıştı. Uzun süre antiinflamatuvar ajan kullanımına bağlı kronik tubulointerstisyel nefrit nedeniyle kronik böbrek hastalığı gelişen hasta, 2008 yılında canlı donörden böbrek nakli olmuştu. Başlangıçta immünsüpresif ajan olarak mikofenolat mofetil, siklosporin ve prednizolon kullandı. Transplantasyondan 5 yıl sonra böbrek fonksiyon bozukluğu ve 1 g/gün proteinüri saptanan hastada incelemeler sonrası sekonder amiloidozla ilişkili kronik allogreft disfonksiyonu olabileceği düşünülerek böbrek biyopsisi planlandı fakat hasta bu prosedürü kabul etmedi. Klinik ve laboratuvar bulgularına göre sekonder amiloidoz tanısı düşünülen hastaya kolşisin 2

mg/g tedavisi başlandı. Aralık 2013'te inflamatuvar sırt ağrısı, akut faz yüksekliği ve Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index'inin (BASDAİ) 7 olması nedeniyle hastalık aktivasyonu düşünülerek 14 günde bir 40 mg adalimumab tedavisi başlandı. Bu tedaviden 3 ay sonra proteinürisi 280 mg/gün'e, BASDAİ skoru <4'e geriledi ve hastanın klinik semptomları da düzeldi.

Olgu 2

İkinci olgumuz, 20 yıllık AAA öyküsü olan 27 yaşındaki kadın hastaydı. Kolşisin tedavisi ile takip edilirken, nefrotik sınırdaki proteinüri ve bozulmuş böbrek fonksiyonu saptandı. Tanıya yönelik olarak böbrek biyopsisi planlandı. Böbrek biyopsisinde amiloidoz saptandı. Son 6 ayda 3 defadan daha fazla AAA atakları olan ve 2 mg/gün kolşisin tedavisine rağmen proteinürisinde gerileme olmayan hastaya, kolşisine dirençli olduğu kabul edilerek, 100 mg/gün İL-1 reseptör antagonisti olan anakinra tedavisi başlandı. Anakinra tedavisine rağmen, renal fonksiyonlarında ilerleyici bozulma olması üzerine hasta haftada üç kez hemodiyaliz programına alındı. Bir ay sonra canlı donörden böbrek transplantasyonu yapıldı. Hasta immünsüpresif ilaç olarak mikofenolat mofetil, takrolimus ve prednizolon kullanıyordu. Böbrek transplantasyonu sonrası tekrar 2 mg/gün kolşisin ve anakinra tedavisi başlandı ve bu tedaviler altında herhangi bir AAA atağı gözlenmedi. Hastanın en son proteinüri değeri 400 mg/gün olup, mevcut immünsüpresif tedavi ve normal böbrek fonksiyonu ile takibi devam etmektedir.

Olgu 3

Üçüncü olgumuz ise 25 yıllık AS öyküsü olan 49 yaşındaki erkek hastadır. Proteinürisi gelişmesi üzerine yapılan böbrek biyopsisi ile sekonder amiloidoz tanısı alan hastaya 2008'de canlı donörden böbrek nakli yapılmıştı. İmmünsüpresif tedavi olarak mikofenolat mofetil, takrolimus ve prednizolon kullanılmaktaydı. 2010 yılında hastalık aktivasyonu düşünülerek etanercept tedavisi başlandı. 2011'de bu tedavi altında akut böbrek fonksiyon bozukluğu gözlemlendi. Böbrek fonksiyon bozukluğunun aydınlatılabilmesi açısından yapılan böbrek biyopsisi akut rejeksiyon ile uyumlu olarak raporlandı. Anti-timosit globulin 2.5 mg/kg/gün 9 gün süresince verildi ve bu tedavi ile böbrek fonksiyonlarında iyileşme gözlemlendi. Hastanın takibi süresince progresif renal disfonksiyon gelişti ve bunun da kronik allogreft disfonksiyonu ile uyumlu olarak düşünüldü. Etanercept tedavisi altında şiddetli inflamatuvar bel ağrısı, akut faz yanıtında yükseklik ve BASDAİ değerinin 8 olması üzerine hastalık aktivasyonu ve etanercept tedavisine yanıtızlık düşünülerek adalimumab tedavisine geçildi. Bu tedavi ile AS açısından hastalık ak-

tivasyon parametreleri ve kliniği düzelen hasta, evre 3 böbrek fonksiyon bozukluğu ile takip edilmektedir.

Tartışma

AS ve AAA gibi inflamatuvar romatizmal hastalıklar ağır böbrek fonksiyon bozukluğuna neden olabilmektedir. Böbrek tutulumu, sekonder böbrek amiloidozisi, tubulointerstisyel nefrit ve glomerülonefrit şeklinde ortaya çıkabilmektedir.^[7-9] Nadir de olsa hemodiyaliz ve renal transplantasyon ihtiyacı doğabilmektedir. Diğer taraftan son dönem böbrek yetmezliğinde renal transplantasyon ve beraberinde kullanılan immünsüpresif tedaviler enfeksiyon riski başta olmak üzere bir çok komplikasyonu beraberinde taşımaktadır. Bu hastalıkların etkili ve erken tedavisi bu ciddi komplikasyonları önleyebilmek için gereklidir. Literatürde, bu hasta grubunda biyolojik tedavilerin kullanımı ile ilgili oldukça sınırlı sayıda veri bulunmaktadır. Bu durumla ilgili kendi tecrübelerimizi ve literatürde tespit edilen 4 olgunun özelliklerini bu makalede özetlemeye çalıştık (**Tablo 1**). Üç olgumuzun 2 tanesi AS, biri ise AAA hastasıydı. Son dönem böbrek yetmezliğinin sebebi bir hastada antiinflamatuvar ajan kullanımına bağlı kronik tubulointerstisyel nefrit iken, diğer iki hastada altta yatan kronik inflamatuvar hastalığa sekonder amiloidozdu. Renal transplant sonrası 2 AS hastası adalimumab tedavisi ile diğer AAA hastası anakinra tedavisi ile stabil seyretmekteydi.

Literatürde ise AAA'ya sekonder amiloidoz gelişen ve böbrek transplantasyonu yapılan iki hasta tespit edil-

di.^[11,12] Bir hastada kolşisin direnci, diğerinde ise kolşisin intoleransı olmasından dolayı bu hastalara anakinra tedavisi verildi ve bu tedavi ile hızlı, kalıcı etki gözlemlendi ve aynı zamanda iyi tolere edildiği bildirildi. Hiçbir olumsuz durum bildirilmedi. Literatürdeki üçüncü olgu ise, Goodpasture sendromu ve insüline bağımlı diabetes mellitus olan bir hasta olup, bu hastaya böbrek ve pankreas transplantasyonu yapılmıştır. İmmünsüpresif tedavi altında şiddetli psoriasis olan hastaya etanersept tedavisi başlandıktan sonra herhangi bir yan etki gözlenmemiş, Psoriasis Area ve Severity Index'te (PASI) ciddi bir düzelme tespit edildiği ve greft fonksiyonlarının tedaviden etkilendiği bildirildi.^[13] Literatürdeki son olgu ise AS hastalığı olup uzun süre antiinflamatuvar ajan kullanımına bağlı kronik tubulointerstisyel nefrit gelişen erkek bir hastaydı. Bu nedenle hastaya böbrek transplantasyonu yapıldıktan sonra femur başında sekonder AA amiloidoz tanımlandığı ve böbrek transplantasyonundan 8 yıl sonra renal allogreftte amiloidoz tespit edildiği raporlandı. Kolşisin ve anakinra tedavisinden sonra 1 yıllık takip sürecinde renal fonksiyonlarının stabil olarak gözlemlendiği bildirildi.^[14]

Sekonder amiloidoz için spesifik bir tedavi rejimi mevcut değildir ve en iyi seçenek altta yatan hastalığı etkili bir şekilde tedavi etmektir.^[15] AAA, uygun şekilde tedavi edilmediğinde sekonder amiloidoz gelişmesinden sorumlu olan romatizmal hastalıklardan biridir ve ilk tedavi seçeneği günde 1.5–2 mg'lık dozda kolşisin tedavisidir. Kolşisin profilaksisinin yaygın olarak kullanılmasından önce, AAA'lı hastaların %60 kadarı sekonder amiloi-

Tablo 1. Biyolojik ajan kullanan renal transplantlı hastaların özellikleri.

	Olgu 1	Olgu 2	Olgu 3	Olgu 4 ^[11]	Olgu 5 ^[12]	Olgu 6 ^[13]	Olgu 7 ^[14]
Tanı	AS	AS	AAA	AAA	AAA	Psoriasis	AS
Yaş (yıl)	47	49	27	52	30	42	47
Cinsiyet	E	E	K	K	E	E	E
Hastalık süresi (yıl)	25	24	20	7	16	20	20
Böbrek fonksiyon bozukluğunun nedeni	Amiloidoz	Amiloidoz	Amiloidoz	Amiloidoz	Amiloidoz	Goodpasture sendromu	TIN, amiloidoz
Tedavi	ADA	ETA-ADA	Anakinra	Anakinra	Anakinra	ETA	ADA
Tedavi değişikliğinin nedeni	Aktif hastalık	Aktif hastalık	Aktif hastalık	Aktif hastalık, kolşisin toleransı	Kolşisin yanıtı zıtlığı	Aktif hastalık	Aktif hastalık
Tedavi sonrası böbrek durumu	Stabil	Stabil	Stabil	Stabil	Stabil	Stabil	Stabil
Transplantasyon tarihi	2008	2008	2013	2007	2006	1999	2004
Biyolojik ilaç başlanma tarihi	2013	2010, 2012	2013	2010	2006	2009	2005

AAA: Ailesel Akdeniz ateşi; ADA: Adalimumab; AS: Ankilozan spondilit; E: Erkek; ETA: Etanersept; K: Kadın; TIN: Kronik tubulointerstisyel nefrit.

doz nedeniyle kaybedilmektedir. Yakın zamanda Türkiye’de yapılan bir çalışmada bu oran %12.9 olarak bildirilmiştir.^[16,17] Bununla birlikte, hastaların %10’unun kolşisine dirençli veya yanıtızsız olduğu bildirilmiştir ve ikinci basamak ajanlarının kullanılması konusunda fikir birliği yoktur.^[18] Kolşisine dirençli olgularda anti-TNF tedavisi, ikinci bir ajan olarak kullanılabilir. Anti-TNF tedavisi amiloid birikimlerini azaltır ve böbrek fonksiyonunu iyileştirir. AS ve AAA ile ilişkili ikincil amiloidozda klinik remisyonu destekleyebilir.^[19] Başka bir seçenek olarak, IL-1 reseptörü antagonisti olan anakinranın AAA ataklarının sıklığını ve yoğunluğunu azaltmada etkili olduğu bildirilmiştir.^[20,21] Bu şekilde sistemik inflamasyon daha iyi kontrol altına alınmış ve komplikasyonlar azaltılmıştır. Ayrıca anakinra, hemodiyalizde ve aynı zamanda başarıli böbrek transplantasyonundan sonra, AAA’sı olan ve kolşisine dirençli hastaların tedavisinde güvenli ve etkili bir ajandır.

Sonuç olarak, bu olgu serisi ile biyolojik ajanların (anti-TNF ve anakinra) böbrek transplantasyonu alan hastalar için güvenli ve etkili tedaviler olabileceğini gözlemledik. Bu hasta popülasyonunun tedavisi ve sonuçları konusunda sınırlı veri bulunmaktadır. Bu nedenle, bu ajanların bu hastalarda güvenliğini ve uzun süreli etkinliğini değerlendirmek için daha fazla çalışma yapılmasına ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

1. Feldmann M, Elliott MJ, Woody JN, Maini RN. Anti-tumor necrosis factor- α therapy of rheumatoid arthritis. *Adv Immunol* 1997;64:283–350.
2. Moreland LW, Baumgartner SW, Schiff MH, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with a recombinant human tumor necrosis factor receptor (p75)-Fc fusion protein. *N Engl J Med* 1997; 337:141–7.
3. Wiens A, Correr CJ, Venson R, Otuki MF, Pontarolo R. A systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of adalimumab for treating rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 2010;30:1063–70.
4. Shealy D, Cai A, Staquet K, et al. Characterization of golimumab, a human monoclonal antibody specific for human tumor necrosis factor α . *MAbs* 2010;2:428–39.
5. Nesbitt A, Fossati G, Bergin M, et al. Mechanism of action of certolizumab pegol (CDP870): in vitro comparison with other anti-tumor necrosis factor α agents. *Inflamm Bowel Dis* 2007;13:1323–32.
6. Chae JJ, Wood G, Masters SL, et al. The B30.2 domain of pyrin, the familial Mediterranean fever protein, interacts directly with

- caspase-1 to modulate IL-1 β production. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006;103:9982–7.
7. Vilar MJP, Cury SE, Ferraz MB, Sesso R, Atra E. Renal abnormalities in ankylosing spondylitis. *Scand J Rheumatol* 1997;26:19–23.
 8. Nabokov AV, Shabunin MA, Smimov AV. Renal involvement in ankylosing spondylitis (Bechterew’s disease). *Nephrol Dial Transpl* 1996;11:1172–5.
 9. Strobel ES, Fritschka E. Renal diseases in ankylosing spondylitis: review of the literature illustrated by case reports. *Clin Rheumatol* 1998;17:524–30.
 10. Dember L. Emerging treatment approaches for the systemic amyloidoses. *Kidney Int* 2005;68:1377–90.
 11. Alpay N, Sumnu A, Çalışkan Y, Yazıcı H, Türkmen A, Gül A. Efficacy of anakinra treatment in a patient with colchicine-resistant familial Mediterranean fever. *Rheumatol Int* 2012;32:3277–9.
 12. Moser C, Pohl G, Haslinger I, et al. Successful treatment of familial Mediterranean fever with anakinra and outcome after renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24: 676–8.
 13. Brokalaki EI, Voshege N, Witzke O, Kribben A, Schadendorf D, Hillen U. Treatment of severe psoriasis with etanercept in a pancreas-kidney transplant recipient. *Transplantation proceedings* 2012;44:2776–7.
 14. Rojas R, Josephson MA, Chang A, Meehan SM. AA amyloidosis in the renal allograft: a report of two cases and review of the literature. *Clin Kidney J* 2012;5:146–9.
 15. Gottenberg JE, Merle-Vincent F, Bentaberry F, et al. Anti-tumor necrosis factor therapy in fifteen patients with AA amyloidosis secondary to inflammatory arthritides: a follow-up report of tolerability and efficacy. *Arthritis Rheum* 2003;48: 2019–24.
 16. Gershoni-Baruch R, Brik R, Zacks N, Shinawi M, Lidar M, Livneh A. The contribution of genotypes at the MEFV and SAA1 loci to amyloidosis and disease severity in patients with familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum* 2003;48:1149–55.
 17. Touitou I. The spectrum of familial Mediterranean fever (FMF) mutations. *Eur J Hum Genet* 2001;9:473–83.
 18. Cerquaglia C, Diaco M, Nucera G, La Regina M, Montalto M, Manna R. Pharmacological and clinical basis of treatment of familial Mediterranean fever (FMF) with colchicine or analogues: an update. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy* 2005;4: 117–24.
 19. Bellissimo S, Ferrucci M.G, Gallo A, Stisi S. Response to anti-TNF- α treatment for secondary renal amyloidosis in a patient with ankylosing spondylitis. [Article in Italian] *Reumatismo* 2007;59:240–3.
 20. Calligaris L, Marchetti F, Tommasini A, Ventura A. The efficacy of anakinra in an adolescent with colchicine-resistant familial Mediterranean fever. *Eur J Pediatr* 2008;167:695–6.
 21. Kuijk LM, Govers AM, Frenkel J, Hofhuis WJ. Effective treatment of a colchicine-resistant familial Mediterranean fever patient with anakinra. *Ann Rheum Dis* 2007;66:1545–6.

Bu makalenin kullanım izni Creative Commons Attribution-NoCommercial-NoDerivs 3.0 Unported (CC BY-NC-ND3.0) lisansı aracılığıyla bedelsiz sunulmaktadır. / This work is licensed under the Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs 3.0 Unported (CC BY-NC-ND3.0) License. To view a copy of this license, visit <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/> or send a letter to Creative Commons, PO Box 1866, Mountain View, CA 94042, USA.

Bu yazının atf künyesi: Bakırcı S, Yazısız V, Yılmaz VT, Koçak H, Gayret İ, Dinçkan A, Terzioğlu ME. Romatizmal hastalığı olan böbrek transplant alıcılarında biyolojik tedavilerin kullanımı: Üç olgu serisi ile beraber literatürün gözden geçirilmesi. *Ulus Romatol Derg* 2019;11(2):157–160.