

TÜRKBIO veritabanında kayıtlı biyolojik ilaç tedavisi kullanan ankilozan spondilit hastalarının değerlendirilmesi

The analysis of ankylosing spondylitis patients receiving biological therapies: data from TURKBIO registry

Hacer Güllüoğlu¹, Pınar Çetin², İsmail Sarı², Merih Birlik², Fatoş Önen², Nurullah Akkoç²

¹Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir; ²Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi, Romatoloji Bilim Dalı, İzmir

Özet

Amaç: TÜRKBIO kayıt kütüğü Danimarka'da kullanılmakta olan DANBIO biyolojik veritabanının Türkçe sürümüdür. Bu kayıt kütüğünün amacı biyolojik tedavi kullanan inflamatuvar romatizma hastalarının üniform bir şekilde takip edilmesidir. Bu çalışmanın amacı kliniğimizde ankilozan spondilit (AS) tanısıyla biyolojik tedavi alan hastaların çeşitli demografik ve klinik özelliklerinin değerlendirilmesidir.

Yöntem: TÜRKBIO kayıt kütüğünde Ekim 2011'den Eylül 2012'e dek AS koduyla kayıt edilmiş ve biyolojik tedavi kullanan hastalar çalışmaya dahil edildi. Bu hastalara ilişkin sisteme işlenmiş verilerden yaş, cinsiyet, hastalık süresi, kullanılan biyolojik ilacın adı, biyolojik ilaç başlama tarihi, biyolojik ilaç kullanım sıklığı ve dozu, NSAİİ ve analjezik kullanımı, BASFI, BASDAI, BASMI, sigara kullanımı, ilaç kesilmesine ilişkin tarih ve kesilme sebebi gibi veriler toplandı ve uygun istatistiksel yöntemlerle analiz edildi.

Bulgular: Çalışma grubumuzda toplam modifiye New York kriterlerine göre tanı alan 220 AS hastası mevcuttu. Bu hastaların ortalama yaşları 39 (dağılım: 14–73) yıl, erkek, kadın dağılımları %73/27 olup daha çok erkek ağırlıklıydı. Hastalık süresinin ortancası 15 yıl olup bu süre en az 1, en fazla 55 yıl olacak şekilde dağılım göstermekteydi. TÜRKBIO veritabanında bulunan 220 AS hastasına sistem üzerinde toplam 1579 görüşme uygulanmış olup istatistiki değerlendirmede hasta başına ortalama 6 (1–39) adet görüşme yer almaktadır. Biyolojik başlangıç günü 0. gün olarak alındığında hastaların ortalama izlem süreleri 489 (dağılım: -20–3160) gün olarak hesaplanmıştır. Hastaların kullanmakta olduğu biyolojik ilaçların dağılımı sıklık sırasına göre infliximab (%40.5), etanercept (%33.6), adalimumab (%25) ve anakinra (%0.9) olarak sıralanmaktaydı. Tedavi öncesi-sonrası istatistiki karşılaştırma yapıldığında BASDAI ve BASFI skorlarının tedavi öncesine göre anlamlı oranda azaldığı gözlemlendi ($p < 0.05$). İlaç kesilmesine yol açan en sık neden etkisizlik ve takipizlik kaynaklıydı.

Sonuç: Eldeki verilere göre AS'de biyolojik tedavi uygulaması hastalık aktivitesi ve fonksiyonunu iyileştirdiği ve makul bir güvenlik profiliyle sahip olduğu yönünde izlenim sunmaktadır.

Anahtar sözcükler: Ankilozan spondilit, kayıt kütüğü, infliximab, etanercept, adalimumab, etkinlik, güvenilirlik

Summary

Objective: TURKBIO registry is a Turkish version of Danish DANBIO rheumatologic database. The primary aim of this database is to collect clinical and demographic data from rheumatic patients receiving biological agents. In this study we aimed to collect data from ankylosing spondylitis (AS) patients receiving biological medications who were registered in TURKBIO database.

Methods: All AS patients receiving biological therapies registered in TURKBIO database between October 2011 and September 2012 were included in the study. Demographic and clinical data including age, sex, and disease duration, the name of the medications used, the date of starting to use biological drug, frequency and dose of biological drugs, nonsteroidal anti-inflammatory drugs and analgesics, BASFI, BASDAI, BASMI, smoking habit, date and reason of discontinuing to use drug were collected, and they were analyzed by appropriate statistical methods.

Results: In our study group, there were 220 AS patients according to the modified New York criteria. The median age of the patients was 39 (range: 14–73) years. Male-female sex distribution was 73/27%. Median disease duration was 15 (range: 1–55) years. There were totally 1579 visits for 220 patients. The median visit per patient was 6 (range: 1–39). The median biologic usage was calculated 489 (range: -20–3160) days when biological commencement day was considered as day zero. The distributions of biological therapies were as follows: infliximab (40.5%), etanercept (33.6%), adalimumab (25%) and anakinra (0.9%). The BASFI and BASDAI values were significantly reduced after biological treatment ($p < 0.05$). Inefficacy and lost-to-follow up were the most frequent reasons for discontinuing the biotherapy.

Conclusion: Results from TURKBIO registry suggest that biological therapies are effective in controlling disease activity and maintaining the function. It also seems that these therapies have reasonable safety profile.

Keywords: Ankylosing spondylitis, registries, treatment outcome, adverse drug reaction, infliximab, etanercept, adalimumab

İletişim / Correspondence:

Uzm. Dr. Hacer Güllüoğlu. Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi, Romatoloji Bilim Dalı, 35330 İzmir.
Tel: 0212 414 20 00 • e-posta: hacercabuk35@gmail.com

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

www.raeddergisi.org
doi:10.2399/raed.14.46220
Karekod / QR code:



Biyolojik tedavilerin kullanıma girmesi başta romatoid artrit (RA) ve ankilozan spondilit (AS) olmak üzere inflamatuvar romatizmal hastalıkların tedavisinde devrim niteliği taşımaktadır. Bu ilaçların inflamasyonda görevli çeşitli sitokinleri baskılaması (TNF- α , İL-6 vb.) hastalık semptom ve bulgularında iyileşmeye yol açmaktadır. Öte yandan bu sitokinlerin konak savunmasında görev alması başta infeksiyon ve olası lenfoproliferatif hastalık gelişimi gibi istenmeyen yan etkilerin ortaya çıkmasına yol açabilmektedir.^[1,2] Güvenlik kaygılarının yanısıra biyolojik ajanlar şu an için oldukça maliyetli tedavilerdir. Bu nedenle bu ilaçların kullanımı ülkemizde de olduğu üzere belli koşullara tabiidir. Öte yandan bazı ülkeler bu ilaçların kullanımını kayıt altına almakta ve kayıt kütüğüne işlenmemesi halinde tedaviyi karşılamamaktadır. Bu nedenle bazı ülkelerde özellikle bu ilaçların kullanımına yönelik çeşitli kayıt kütükleri geliştirilmiştir. Buna örnek olarak Almanların RABBIT (*German Biologics Register*), İngilizlerin BSRBR (*British Society for Rheumatology Biologics Register*), İspanyolların BIOBADASER (*Registro Español de Acontecimientos Adversos de Terapias Biológicas en Enfermedades Reumáticas*) ve Danimarkalıların DANBIO (*Danish Biologics Register*) kayıt kütükleri verilebilir.^[3-6] Biyolojik ilaç veritabanlarının kullanıma girmesi ve burada toplanan hastaların analizi ile bu ilaçlara ilişkin başta etkinlik ve güvenilirlik olmak üzere yan etki, ilaçta sağkalım, maliyet gibi konularda çok kıymetli verilere ulaşılmıştır. Ülkemizde şu an için bu ilaçları kayıt altına alma zorunluluğu mevcut değildir. Bu nedenle çeşitli merkezler –isteğe bağlı olarak– farklı kayıt kütüklerine veri girişi yapmaktadır. Üniform bir veri girişinin olmaması ülkemizdeki hastalarda etkinlik, güvenlik gibi verilerin toplanamamasına neden olmuştur. Hastalarımızı düzenli ve güncel bir kayıt kütüğüne işlemek amacıyla 2011 yılının Ekim ayında Danimarkalıların DANBIO veritabanının tamamen Türkçeleştirilmiş sürümü olan TÜRKİBİO kayıt kütüğü bölümümüzde (Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı) kullanılmaya başlanmıştır. Bu kayıt sistemine biyolojik ilaç tedavisi alan tüm hastalar kayıt edilmekte olup bu hastaların takibi TÜRKİBİO üzerinden yapılmaktadır. Bu çalışmanın birincil amacı TÜRKİBİO kayıt kütüğüne işlenmiş olan ve biyolojik tedavi alan AS hastalarına ilişkin etkinlik ve güvenlik verilerini toplamaktır.

Hastalar ve Yöntem

TÜRKİBİO kayıt kütüğünde Ekim 2011'den Eylül 2012'e dek AS koduyla kayıt edilmiş hasta verileri merkezi Danimarka'da bulunan ve TÜRKİBİO'nun yazılımını gerçekleştiren Zitelab firmasından temin edildi. Bu hastalara ilişkin sisteme işlenmiş verilerden yaş, cinsiyet, hastalık süresi, kullanılan biyolojik ilacın adı, biyolojik

ilaç başlama tarihi, biyolojik ilaç kullanım sıklığı ve dozu, non steroid anti-inflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) ve analjezik kullanımı, fonksiyonel durum için (*Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index*, BASFİ), hastalık aktivitesi için (*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*, BASDAİ), metrik ölçümler (*Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index*, BASMİ), sigara kullanımı, ilaç kesilmesine ilişkin tarih ve kesilme sebebi gibi veriler Excel dosyasına işli halde teslim alındı. Bu grup içerisinde biyolojik tedavi başlama öncesi hastalık aktivite verileri olan bireyler tanımlandı. Bazı hastalarda birden fazla görüşme mevcuttu. Bunların içerisinde ilaç değişikliği yapılanlar veya ilacı kesilen hastalar nedenleriyle birlikte kayıt edildi. Hastalara ilişkin Excel verisi SPSS çalışma belgesine çevrilerek uygun istatistiksel analiz yapıldı. Çalışma için Üniversitemiz Etik Kurulundan yazılı onam alındı.

İstatistiksel analiz

Çalışmaya alınan hastaların verileri bilgisayar ortamında Windows uyumlu SPSS v13.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) paket programına yüklendi. Çalışmada, elde edilen verilerin özetlenmesi için tanımlayıcı istatistiksel yöntemler (ortalama, ortanca, oran, güven aralıkları gibi) kullanıldı. Tedavi öncesi ve sonrası değişikliklerin saptanması için “Wilcoxon signed rank test” veya McNemar analizi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırması ki-kare testiyle yapıldı. Tüm testler için çift yönlü p değerinin 0.05'in altında olması anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışma grubumuzda toplam 220 modifiye New York kriterlerine göre AS tanısı almış hasta mevcuttu. Bu hastaların ortanca yaşları 39 (dağılım: 14–73) yıl, erkek, kadın dağılımları %73/27 olup daha çok erkek ağırlıklıydı. Hastalık süresinin ortancası 15 yıl olup bu süre en az 1, en fazla 55 yıl olacak şekilde dağılım göstermekteydi. TÜRKİBİO veritabanında bulunan 220 AS hastasına sistem üzerinde toplam 1579 görüşme uygulanmış olup istatistiki değerlendirmede hasta başına ortanca 6 (dağılım: 1–39) adet görüşme yapıldığı tespit edilmiştir. Biyolojik başlangıç günü 0. gün olarak alındığında hastaların ortanca izlem süreleri 489 (dağılım: -20–3160) gün olarak hesaplanmıştır. Hastaların kullanmakta olduğu biyolojik ilaçların dağılımı sıklık sırasına göre infliksimab (İNF) (%40.5), etanersept (ETA) (%33.6), adalimumab (ADA) (%25) ve anakinra (%0.9) olarak sıralanmaktaydı. Hasta grubundaki bireylerin %43.1 kadarı aktif olarak sigara kullanmaktaydı. Sigara içimi açısından hastalar detaylı sorgulandıklarında hastaların %26.2 kadarının daha önce sigara kullanmış olduğu, %30.7'inin ise hiç kullanmadığı öğrenildi. **Tablo 1**'de çalışma grubundaki hastaların demografik ve bazı klinik özellikleri verilmiştir.

Eşlik eden tedaviler

Veritabanından biyolojik tedavi öncesi almakta oldukları tedavi verileri elde edilen 79 hastanın 51'i (%64.6) sülfasalazin, 25'i (%31.6) haftalık metotreksat tedavileri kullanmışlardı. NSAİİ ilaçlar açısından bakıldığında tedavi öncesi hastaların %63.4'ü bu ilacı sürekli, %22.5 kadarı da ara sıra kullanmaktaydı.

Etkinlik değerlendirilmesi

Biyolojik ilaç başlanma öncesi (tedavi öncesi) hastalık aktivite verileri sisteme işlenmiş ve ilaca ilişkin etkinlik analizi yapmaya uygun olan yani tedavinin üçüncü ve altıncı ayları arasındaki görüşme verileri olan 79 AS hastası mevcuttu. Bu hastaların kullanılan biyolojik ilaca göre dağılımları (sıktan aza) INF (%38), ETA (%36.7), ADA (%24.1) ve anakinra (%1.3) tedavileri şeklindeydi. Tedavi öncesi-sonrası istatistiki karşılaştırma yapıldığında BASDAİ ve BASFI skorlarının tedavi öncesine göre anlamlı oranda azaldığı gözlemlendi ($p<0.05$, **Tablo 2**).

Anti-TNF- α tedavilerinin hastalık aktivitesi ve fonksiyon üzerine olan etkileri ayrı ayrı incelendiğinde her üç molekülün BASDAİ ve BASFI'de anlamlı azalmaya yol açtığı tespit edildi ($p<0.05$, **Şekil 1**, **Tablo 2**).

Biyolojik tedavi öncesi ve sonrası NSAİİ ve analjezik alımı karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı bir fark olmadığı gözlemlendi ($p>0.05$, **Tablo 3**).

İlaçta kalım ve güvenlik verilerinin değerlendirilmesi

TÜRKBİO veritabanında kayıtlı AS hastalarında birden fazla sayıda biyolojik ilaç tedavisi kullanımı açısından bakıldığında hastaların 70'inde (%31.8) 2, 24'ünde (%10.9) 3 ve 6'sında (%2.7) 4 biyolojik ilaç tedavisi uygulandığı görüldü. Genel olarak bakıldığında hastaların toplam %33.2'sinin ($n=73$) çeşitli nedenlerle ilaçlarını kesmek zorunda kaldıkları tespit edildi (**Tablo 4**).

İlacı kesilen ya da başka anti-TNF veya biyolojik ilaç tedavisine geçilen hastalarda etkisizlik nedeniyle ilaç kesiminin bu duruma neden olan en önemli olay olduğu gözlemlendi. Bu durumu yan etki, takipsizlik, alerjik reaksiyonlar ve diğer nedenlerin (operasyon, sosyal güvence sorunu, ilacın temin edilememesi, ilacın uygun koşullarda korunamaması, hastanın ilaç kullanmak istememesi, hekime ulaşmama vb.) takip ettiği tespit edildi. İlaç kesimine neden olan olaylar **Tablo 5**'de özetlenmiştir.

Yan etkilere bakıldığında grupta toplam 6 (%2.8) ciddi infeksiyon ve 2 malignite (%0.9) yan etkisi gözlemlenmiş olup malignitelerin her ikisinin de hematopoetik sistem kökenli olduğu tespit edilmiştir (1 hasta kronik lenfositler lösemi, 1 hasta MGUS [önemi bilinmeyen monoklonal

Tablo 1. TÜRKBİO veritabanında kayıtlı olan AS hastalarının bazı demografik ve klinik özellikleri.

	N=220
Yaş	39 (14-73)
Cinsiyet dağılımı (E/K,%)	161/59 (73/27)
Hastalık süresi (yıl)	15 (1-55)
Tanı süresi (yıl)	8 (0-53)
Sigara içimi (%)	87 (43.1)
Kullanılan ilaç dağılımına göre hasta adedi (%)	
İnfliksımab (%)	89 (40.5)
Etanersept (%)	74 (33.6)
Adalimumab (%)	55 (25)
Anakinra (%)	2 (0.9)

Sürekli veriler medyan (ortanca) ve minimum, maksimum değerleriyle belirtilmiştir.

Tablo 2. Hastaların tedavi öncesi ve sonrası hastalık aktivite, fonksiyon ve metroloji indekslerinin karşılaştırılması.

	Tedavi öncesi değerler	Tedavi sonrası değerler	P değeri
BASDAİ	60 (19-98)	27.5 (0-90)	<0.001
BASFI	59 (4-95)	24 (0-100)	<0.001
BASMI	40 (0-80)	30 (0-80)	0.9

	Tedavi öncesi BASDAİ	Tedavi sonrası BASDAİ	P değeri
İnfliksımab	52 (20-98)	30 (0-68)	<0.001
Etanersept	69 (19-98)	31 (1-90)	0.001
Adalimumab	58 (33-86)	15 (3-82)	0.008

	Tedavi öncesi BASFI	Tedavi sonrası BASFI	P değeri
İnfliksımab	62 (4-90)	25 (0-100)	0.039
Etanersept	66 (10-95)	15 (0-75)	0,001
Adalimumab	49 (14-85)	18 (0-72)	0,007

Sürekli veriler medyan (ortanca) ve minimum, maksimum değerleriyle belirtilmiştir. BASDAİ, BASFI ve BASMI ölçekleri 100'lük skalada değerlendirilmiştir.

Tablo 3. Biyolojik tedavi öncesi ve sonrası NSAİİ ve analjezik kullanım yüzdeleri.

	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	P değeri
NSAİİ kullanımı (%)	77.1	82.9	0.34
Analjezik kullanımı (%)	53.8	57.7	0.9

gammopati]). Depresyon, paradoksal psöriyazis, ilaç ilişkili SLE gelişimi ve membranöz nefropati ortaya çıkması diğer önemli yan etkiler olarak dikkati çekmiştir. Etkisizlik birinci ilaca %15.9, ikinci ilaca %19.2 ve üçüncü ilaca ise %8.7 olarak hesaplanmıştır.

Tablo 4. Birden fazla biyolojik ilaç kullanımı olan olguların dökümü.

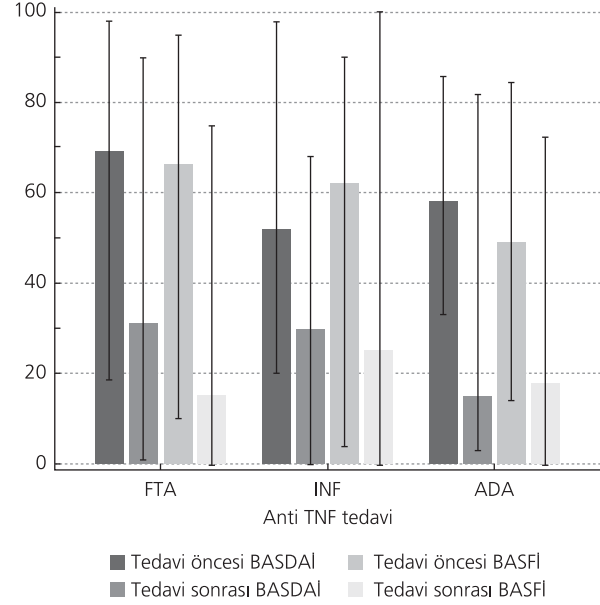
	İNF	ETA	ADA	GOL	ANA	TOSİ
İki biyolojik ilaç (n,%)	70 (31.8)	18 (8.2)	23 (10.45)	29 (13.2)		
Üç biyolojik ilaç (n,%)	24 (10.9)	7 (3.2)	8 (3.6)	8 (3.6)	1 (0.45)	
Dört biyolojik ilaç (n,%)	6 (2.7)	2 (0.9)	1 (0.45)	1 (0.45)	1 (0.45)	1 (0.45)

ADA: Adalimumab, ANA: Anakinra, ETA: Etanersept, GOL: Golimumab, İNF: infliksimab, TOSİ: Tosilizumab

Tartışma

Biz bu çalışmada TÜRKİO kayıt sisteminde kayıtlı ve biyolojik tedavi alan AS hastalarımızın bazı demografik ve klinik özelliklerini özetledik. Öte yandan elimizdeki verilerle biyolojik ilaçların etkinlik ve güvenliğine ilişkin çeşitli bilgilere ulaştık.

Bilindiği üzere AS başlıca omurgayı ve sakroilyak eklemleri tutan kronik inflamatuvar bir romatizmal hastalıktır. Ülkemizde görülme sıklığı %0.49 olarak bildirilmiştir.^[7] Hastalık daha çok genç erişkin yaş döneminde görülmekte olup olguların yaklaşık %80'inde ilk belirtiler 30 yaşından önce başlar.^[8] Yapılan çalışmalar AS'li hastalarda yaşam kalitesinin azaldığını, sakatlık gelişim riski ve mortalitenin arttığını ortaya koymuştur.^[9,10] Hastalığa bağlı direkt (sağlık harcamalarından kaynaklanan) ve indirekt (iş gücü kaybı nedeniyle oluşan) ekonomik kayıpların uzun vadede romatoid artrit ile benzer oranlarda olduğu bildirilmiştir.^[11] AS' de tedavi seçenekleri sınırlıdır ancak son yıllarda tümör nekrozis faktör alfanın (TNF- α) AS patogeneğinde yer aldığı gösterilmiştir^[12] sonrasında bu sitokini hedef alan çeşitli moleküller tedavide kullanılmaya başlanmış ve bu sayede AS tedavisinde kayda değer değişiklikler meydana gelmiştir. İnfliksimab (İNF), etanersept (ETA) ve adalimumab (ADA) ve golimumab (GOL) ülkemizde şu an için AS tedavisinde onay almış moleküllerdir. Çeşitli randomize kontrollü çalışmalarca bu ilaçların AS'de etkinlikleri test edilmiş ve bunların aktif AS hastalığının tedavisinde etkinlikleri ka-



Şekil 1. Kullanılan anti-TNF tedavisine göre tedavi öncesi ve sonrası BASDAI ve BASFI değişimleri (Bar grafiklerin tepe noktası ortalanca değerleri, çizgilerin üst ve alt değerleri ise minimum-maksimum değer aralıklarına denk gelmektedir).

nıtlanmıştır.^[13-17] Bu ilaçlar aksiyel hastalık, periferik artrit, entesit ve üveit üzerine etkilidirler.^[2,17] Bizim çalışmamızda da İNF, ETA ve ADA tedavilerinin tedavi öncesi dönemle karşılaştırıldığında gerek hastalık aktivite gerekse fonksiyon üzerine anlamlı oranda düzelme sağla-

Tablo 5. İlaç kesilmesine neden olan olayların özetlenmesi.

	Birinci ilacın kesilmesi (220 hastada 73 kişi)	İkinci ilacın kesilmesi (73 hastada 37 kişi)	Üçüncü ilacın kesilmesi (23 hastada 10 kişi)
Etkisizlik (n, %)	35 (15.9)	14 (6.4)	2 (0.9)
Takip dışı (n, %)	11 (5)	7 (3.2)	2 (0.9)
Yan etki (n, %)	7 (3.2)	4 (1.8)	3 (1.4)
Ciddi infeksiyon (n, %)	3 (1.4)		3 (1.4)
Malignite (n, %)		2 (0.9)	
Allerji (n, %)	10 (4.6)	2 (0.9)	1 (0.45)
Diğer nedenler (n, %)	3.6	8 (3.6)	2 (0.9)
Remisyon (n, %)	2 (0.9)	2 (0.9)	

diği tespit edildi. GOL nispeten yakın dönemde ülkemizde onay alması ve bu ilacı kullanan hasta olmaması nedeniyle buna yönelik veriler değerlendirilemedi.

Romatoid artrit (RA) başta olmak üzere çeşitli endikasyonlar nedeniyle anti-TNF- α tedavilerinin kullanılmasının enfeksiyon, malinite, dekompanse kalp yetmezliği, demiyelinizan ve otoimmün hastalıklarla ilişkili olabileceğine dikkat çekilmiştir. TNF- α 'nın vücut savunmasında bazı basamaklarda yer alması bu sitokinin bloke edilmesinin teorik olarak enfeksiyon sıklığını arttırabileceğini düşündürür.^[18] Özellikle anti-TNF- α kullanan RA hastalarının değerlendirildiği metaanalizler bu ilaçların kullanımının plasebo veya diğer tedavilerin kullanımına göre yaklaşık 1.5-2 kat daha fazla oranda enfeksiyon (ciddi veya ciddi olmayan) gelişimine neden olduğunu bildirmiştir.^[19,20] Daha az oranda hasta ile yapılan bir sistematik derleme AS hastalarında biyolojik ilaç kullanımının ciddi enfeksiyon gelişimini arttırmadığı yönündedir.^[21] Geniş çaplı hastanın alındığı retrospektif bir çalışmada spondilartit (SpA) grubu hastalık nedeniyle biyolojik ilaç kullanımının hastaneye yatış gereksinimine neden olacak ciddi enfeksiyon gelişimi ile ilişkili olmadığını rapor etmiştir.^[19] TNF- α 'nın granülom oluşumundaki yapı taşlarından biri olması nedeniyle bu sitokini engelleyen tedavilerin başta tüberküloz (Tbc) olmak üzere granümatöz enfeksiyonlara eğilim yarattığını bildirmiştir.^[22,23] Yapılan çalışmalar Tbc riskinin monoklonal antikorlarda (INF ve ADA) ETA'ya göre daha fazla olduğunu öne sürmektedir.^[24,25] Ülkemizde 2005 yılında herhangi bir hastalık nedeniyle anti-TNF- α tedavisi başlanacak olan hastalarda Tbc enfeksiyonu ile ilişkili değerlendirme ve tedaviye yönelik ulusal bir kılavuz hazırlanmıştır.^[26] Biyolojik tedavi altında Tbc gelişimi incelendiğinde ulusal kılavuz önerileri dikkate alınarak anti-TNF- α başlanmasının Tbc gelişim sıklığını anlamlı oranda azalttığı bildirilmiştir.^[27] Bizim çalışmamızda toplam 6 olgu (%2.8) ciddi enfeksiyon nedeniyle ilacı bırakmış veya ara vermek zorunda kalmıştır (2 pnömoni, 1 yumuşak doku enfeksiyonu, 1 EBV aktivasyonu ve 2 şiddetli ÜSYE). Buna karşın çalışma gurubumuzda Tbc ile ilişkili herhangi bir yan etki gözlenmemiştir. Özellikle RA hastalarında yapılan bazı çalışmalar anti-TNF- α tedavisi alan hastalarda malignite sıklığında artış bildirmiş ancak bu durum kesin olarak doğrulanamamıştır.^[1,6,20,28-30] Buna karşın çoğu çalışma melanoma dışı cilt kanserlerinin bu ilaçları kullanan hastalarda arttığı konusunda hemfikirdir.^[30-33] Bizim çalışmamızda 2 hastada malinite gözlemlendi. Her iki malinite de kemik iliği kökenli olup kronik lenfositik lösemi olgusu ilk biyolojik tedaviden 10 ay, MGUS olgusu da 4 yıl sonra ortaya çıktı.

Hasta grubumuzda biyolojik ilaç kesilmesinin en sık nedeni etkisizlik olarak bulundu. Bu açıdan bakıldığında hastaların yaklaşık %16'lık bir bölümünde ilacın bu nedenle kesildiği tespit edildi. Bu hastalara başka molekül

biyolojik ilaç uygulaması yapıldığı bazı olgularda 3 farklı anti-TNF alfa tedavisi kullanıldığı gözlemlendi. Literatür incelendiğinde AS'de herhangi bir TNF- α inhibitörüne yan etki ya da etkisizlik nedeniyle devam edilemeyen olgularda başka bir anti-TNF- α tedavisi uygulanmasının etkinliği araştırılmış ve hastaların yaklaşık üçte birinde iyi klinik yanıt gözlemlendiği dikkati çekmiştir.^[34]

Verilerimize göre biyolojik tedavi alan hastalarımızın tedavi öncesi döneme göre NSAİİ ve analjezik kullanımları karşılaştırıldığında bu ilaçların kullanım sıklığında herhangi bir değişiklik olmadığı tespit edildi. Bununla birlikte, tedavi öncesi ve sonrası verileri tam olan hasta sayısının düşük miktarda olması (tip 2 istatistiksel hata) ve bu verilerin kategorik tarzda kodlanmasının (bazı hastalarda sonraki görüşmelerde bu alanın gözden kaçabilme olasılığı) bu duruma neden olmuş olabileceğini düşünmekteyiz.

Sonuç olarak elimizdeki veriler hasta popülasyonumuzda anti-TNF alfa tedavi uygulamalarının hastalık aktivitesi ve fonksiyonunu iyileştirdiği ve makul bir güvenlik profiline sahip olduğu yönündedir. Bu çalışma ileriki dönemlerde gerçekleştirilecek çok merkezli ve daha çok biyolojik tedavi alan hastanın TÜRKİBİO kayıt kütüğündeki verilerinin bir öncüsü niteliği taşımaktadır.

Kaynaklar

1. Lopez-Olivo MA, Tayar JH, Martinez-Lopez JA, et al. Risk of malignancies in patients with rheumatoid arthritis treated with biologic therapy: a meta-analysis. *JAMA* 2012;308:898-908.
2. Toussirot E. Current therapeutics for spondyloarthritis. *Expert Opin Pharmacother* 2011;12:2469-77.
3. Hetland ML. DANBIO--powerful research database and electronic patient record. *Rheumatology* 2011;50:69-77.
4. Silman A, Symmons D, Scott DG, Griffiths I. British Society for Rheumatology Biologics Register. *Ann Rheumatic Dis* 2003;62 Suppl 2:ii28-9.
5. Carmona L, Gomez-Reino J, Gonzalez-Gonzalez R. Spanish registry of adverse events of biological therapies in rheumatic diseases (BIOBADASER): report as of January 14, 2005. [Article in Spanish]. *Reumatol Clin* 2005;1:95-111.
6. Strangfeld A, Hierse F, Rau R, et al. Risk of incident or recurrent malignancies among patients with rheumatoid arthritis exposed to biologic therapy in the German biologics register RABBIT. *Arthritis Res Ther* 2010;12(1):R5.
7. Onen F, Akar S, Birlik M, et al. Prevalence of ankylosing spondylitis and related spondyloarthritis in an urban area of Izmir, Turkey. *J Rheumatol* 2008;35:305-9.
8. Feldtkeller E, Khan MA, van der Heijde D, van der Linden S, Braun J. Age at disease onset and diagnosis delay in HLA-B27 negative vs. positive patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int* 2003;23:61-6.
9. Braun J, Pincus T. Mortality, course of disease and prognosis of patients with ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol* 2002;20(6 Suppl 28):S16-22.
10. Jacobs P, Bissonnette R, Guenther LC. Socioeconomic burden of immune-mediated inflammatory diseases--focusing on work productivity and disability. *J Rheumatol Suppl* 2011;88:55-61.

11. Zink A, Braun J, Listing J, Wollenhaupt J. Disability and handicap in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis--results from the German rheumatological database. German Collaborative Arthritis Centers. *J Rheumatol* 2000;27:613-22.
12. Braun J, Bollow M, Neure L, et al. Use of immunohistologic and in situ hybridization techniques in the examination of sacroiliac joint biopsy specimens from patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 1995;38:499-505.
13. Rudwaleit M, Claudepierre P, Wordsworth P, et al. Effectiveness, safety, and predictors of good clinical response in 1250 patients treated with adalimumab for active ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 2009;36:801-8.
14. Pham T, Fautrel B, Dernis E, et al. Recommendations of the French Society for Rheumatology regarding TNFalpha antagonist therapy in patients with ankylosing spondylitis or psoriatic arthritis: 2007 update. *Joint Bone Spine* 2007;74:638-46.
15. Inman RD, Maksymowych WP. A double-blind, placebo-controlled trial of low dose infliximab in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 2010;37:1203-10.
16. Davis JC, Jr., van der Heijde DM, Braun J, et al. Efficacy and safety of up to 192 weeks of etanercept therapy in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2008;67:346-52.
17. Braun J, van den Berg R, Baraliakos X, et al. 2010 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2011;70:896-904.
18. Winthrop KL. Risk and prevention of tuberculosis and other serious opportunistic infections associated with the inhibition of tumor necrosis factor. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2006;2:602-10.
19. Grijalva CG, Chen L, Delzell E, et al. Initiation of tumor necrosis factor-alpha antagonists and the risk of hospitalization for infection in patients with autoimmune diseases. *JAMA* 2011;306:2331-9.
20. Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting MJ, Buchan I, Matteson EL, Montori V. Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. *JAMA* 2006;295:2275-85.
21. Fouque-Aubert A, Jette-Paulin L, Combescure C, Basch A, Tebib J, Gossec L. Serious infections in patients with ankylosing spondylitis with and without TNF blockers: a systematic review and meta-analysis of randomised placebo-controlled trials. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1756-61.
22. Dixon WG, Hyrich KL, Watson KD, et al. Drug-specific risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register (BSRBR). *Ann Rheum Dis* 2010;69:522-8.
23. Keyser FD. Choice of biologic therapy for patients with rheumatoid arthritis: the infection perspective. *Curr Rheumatol Rev* 2011;7:77-87.
24. Tubach F, Salmon D, Ravaud P, et al. Risk of tuberculosis is higher with anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody therapy than with soluble tumor necrosis factor receptor therapy: the three-year prospective French Research Axed on Tolerance of Biotherapies registry. *Arthritis Rheum* 2009;60:1884-94.
25. Kim EM, Uhm WS, Bae SC, Yoo DH, Kim TH. Incidence of tuberculosis among korean patients with ankylosing spondylitis who are taking tumor necrosis factor blockers. *J Rheumatol* 2011;38:2218-23.
26. Keser G, Direskeneli H, Akkoç N, et al. II. RAED Uzlaşı Toplantısı Raporu. İzmir: RAED; 2005.
27. Akkoç N, Sari I, Akar S, Birlik M, Capar S, Onen F. Tuberculosis in patients on anti-TNF therapy in Turkey. Poster presentation, Annual Congress of the European League Against Rheumatism, Amsterdam, the Netherlands; 2006.
28. Askling J, van Vollenhoven RF, Granath F, et al. Cancer risk in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-tumor necrosis factor alpha therapies: does the risk change with the time since start of treatment? *Arthritis Rheum* 2009;60:3180-9.
29. Rosenblum H, Amital H. Anti-TNF therapy: safety aspects of taking the risk. *Autoimmun Rev* 2011;10:563-8.
30. Dixon WG, Watson KD, Lunt M, Mercer LK, Hyrich KL, Symmons DP. Influence of anti-tumor necrosis factor therapy on cancer incidence in patients with rheumatoid arthritis who have had a prior malignancy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010;62:755-63.
31. Amari W, Zeringue AL, McDonald JR, Caplan L, Eisen SA, Ranganathan P. Risk of non-melanoma skin cancer in a national cohort of veterans with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2011;50:1431-9.
32. Askling J, Fahrback K, Nordstrom B, Ross S, Schmid CH, Symmons D. Cancer risk with tumor necrosis factor alpha (TNF) inhibitors: meta-analysis of randomized controlled trials of adalimumab, etanercept, and infliximab using patient level data. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2011;20:119-30.
33. Mariette X, Matucci-Cerinic M, Pavelka K, et al. Malignancies associated with tumour necrosis factor inhibitors in registries and prospective observational studies: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 2011;70:1895-904.
34. Lie E, van der Heijde D, Uhlig T, et al. Effectiveness of switching between TNF inhibitors in ankylosing spondylitis: data from the NOR-DMARD register. *Ann Rheum Dis* 2011;70:157-63.