

# Romatoid artrit ve spondiloartritte biyolojik DMARD'lar arasında geçiş ve nedenleri: TReasure gerçek yaşam verileri

Switching between biological DMARDs and associated reasons in rheumatoid arthritis and spondyloarthritis treatments: TReasure study-real life data

Umut Kalyoncu<sup>1</sup>, Ali İhsan Ertenli<sup>1</sup>, Orhan Küçükşahin<sup>2</sup>, Hüseyin Ediz Dalkılıç<sup>3</sup>, Abdulsamet Erden<sup>4</sup>, Cemal Bes<sup>5</sup>, Nilüfer Alpay Kanitez<sup>6</sup>, Timuçin Kaşifoğlu<sup>7</sup>, Pınar Kızıllırmak<sup>8</sup>, Hakan Emmungil<sup>9</sup>, Belkis Nihan Coşkun<sup>10</sup>, Burcu Yağız<sup>3</sup>, Süleyman Serdar Koca<sup>11</sup>, Muhammet Çınar<sup>12</sup>, Aşkın Ateş<sup>13</sup>, Servet Akar<sup>14</sup>, Duygu Ersözlü<sup>15</sup>, Veli Yazısız<sup>16</sup>, Nazife Şule Yaşar Bilge<sup>7</sup>, Gezmiş Kimyon<sup>17</sup>, Müge Aydın Tufan<sup>18</sup>, Rıdvan Mercan<sup>19</sup>, Emel Gönüllü<sup>20</sup>, Emre Tekgöz<sup>12</sup>, Ömer Karadağ<sup>1</sup>, Ayşe Bahar Keleşoğlu Dinçer<sup>13</sup>, Sedat Yılmaz<sup>12</sup>, Yavuz Pehlivan<sup>3</sup>, Önay Gerçik<sup>14</sup>, Burak Öz<sup>11</sup>, Mustafa Ender Terzioğlu<sup>16</sup>, Levent Kılıç<sup>1</sup>, Şükran Erten<sup>4</sup>, Sedat Kiraz<sup>1</sup>; TReasure Çalışma Grubu

<sup>1</sup>Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, Ankara;

<sup>2</sup>Ankara Liv Hospital, Romatoloji Bölümü, Ankara;

<sup>3</sup>Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bölümü, Bursa;

<sup>4</sup>T.C. Sağlık Bakanlığı Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Romatoloji Polikliniği, Ankara;

<sup>5</sup>Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Romatoloji Kliniği, İstanbul;

<sup>6</sup>Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bilimleri Bölümü, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bölümü, İstanbul;

<sup>7</sup>Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bölümü, Eskişehir;

<sup>8</sup>Amgen Türkiye Medikal Müdürü

<sup>9</sup>Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bölümü, Edirne;

<sup>10</sup>T.C. Sağlık Bakanlığı Bursa İl Sağlık Müdürlüğü İlker Çelikcan Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Hastanesi, Romatoloji Kliniği, Bursa;

<sup>11</sup>Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bölümü, Elazığ;

<sup>12</sup>T.C. Sağlık Bakanlığı Ankara İl Sağlık Müdürlüğü SBÜ Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Romatoloji Kliniği, Ankara;

<sup>13</sup>Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, Ankara;

<sup>14</sup>İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bölümü, Ankara;

<sup>15</sup>T.C. Sağlık Bakanlığı Adana İl Sağlık Müdürlüğü Adana Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Romatoloji Kliniği, Adana;

<sup>16</sup>Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, Antalya;

<sup>17</sup>Mustafa Kemal Üniversitesi Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bölümü, Antakya;

<sup>18</sup>Başkent Üniversitesi Adana Uygulama ve Araştırma Merkezi Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bölümü, Adana;

<sup>19</sup>Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bölümü, Tekirdağ;

<sup>20</sup>Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, Sakarya

## İletişim / Correspondence:

Prof. Dr. Umut Kalyoncu, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, Ankara.  
e-posta: umut.kalyoncu@yahoo.com

Geliş tarihi / Received: Mart / March 18, 2019, Kabul tarihi / Accepted: Mart / March 18, 2019

Çıkar çakışması / Conflicts of interest: Çalışma Amgen'in koşulsuz katkıları ile hazırlanmıştır.

Çalışma daha önce 21-23 Aralık 2018 tarihinde Ankara'da gerçekleştirilen 3. Ankara Romatoloji Yılsonu Buluşması'nda sunulmuştur.



## Özet

**Amaç:** Bu çalışmada romatoid artrit (RA) ve spondiloartrit (SpA) hastalarında tedavide kullanılan biyolojik (b) DMARD'lar arasında geçiş gösteren hastaların özelliklerini belirlemek ve bu geçişin nedenlerini araştırmak amaçlanmıştır.

**Yöntem:** Bu çok merkezli, prospektif gözlemsel kohort çalışmada Türkiye'nin farklı bölgelerinden 15 merkezde RA ve SpA hastalarının web-tabanlı kaydını yapan TReasure veritabanı kullanıldı. Çalışmada bDMARD tedavisine devam eden hastalarda takipleri sırasında bDMARD'lar arasındaki değişim oranları, nedenleri ve hasta özellikleri incelendi.

**Bulgular:** Analize 2115 RA ve 3138 SpA hastası dahil edildi. RA hastalarının 829'u (%39.2) ve SpA hastalarının 1165'i (%37.1) başka bir bDMARD'a geçerken (geçiş grubu) 1286 (%60.8) RA ve 1973 (%62.9) SpA hastası mevcut tedavilerine devam ediyordu (devam grubu). Takip süresi RA hastalarında ortalama 3.7 yıl (0–58.4 yıl aralığında) ve SpA hastalarında ortalama 3.8 yıl (0–45.1 yıl aralığında) idi. Geçiş grubunda hem RA hem de SpA hastalarında kadınların oranı erkeklerden daha yüksekti. Kullanılan ilk bDMARD, RA hastalarının %60.9'unda bir anti-TNF ve %39.1'inde bir diğer bDMARD idi. bDMARD'lar arasındaki geçiş paternlerine göre RA hastalarının %41'i bir anti-TNF'den bir başka anti-TNF'e ve %38.4'ü bir anti-TNF ajandan diğer etki mekanizmasına sahip bir bDMARD'a geçmişti. Hem RA hem de SpA hastalarında geçişin başlıca nedeni primer veya sekonder etkisizlik ve yan etki idi.

**Sonuç:** Hem hastaların akibetlerini iyileştirmek hem de sağlık harcamalarının akılcı bir şekilde kullanılmasını sağlamak açısından romatolojik hastalarda bDMARD ile tedaviye uyum, tedavinin bırakılması veya bir bDMARD'dan diğerine geçiş yapılması konularında daha fazla veriye ihtiyaç bulunmaktadır.

**Anahtar sözcükler:** Romatoid artrit, spondiloartrit, biyolojik DMARD, anti-TNF

## Summary

**Objective:** To determine features of patients switching between biological (b) DMARDs in rheumatoid arthritis (RA) and spondyloarthritis (SpA) treatments and to investigate associated reasons.

**Methods:** This multicenter, prospective, observational cohort study used the TReasure database in which web-based registration of RA and SpA patients are being performed in 15 centers across Turkey. In this study, switching rates between bDMARDs, associated reasons, and features were analyzed in patients continuing bDMARD treatments during their follow-up periods.

**Results:** Analysis included 2115 RA patients and 3138 SpA patients, of whom 829 (39.2%) RA and 1165 (37.1%) SpA patients switched to another bDMARD and 1286 (60.8%) RA and 1973 (62.9%) SpA patients continued to receive their current therapies (continued group). Median follow-up duration was 3.7 (range: 0–58.4) years in RA patients and 3.8 (range: 0–45.1) years in SpA patients. Female proportion was higher in both RA and SpA patients in the switched group. The first bDMARD used was an anti-TNF in 60.9% of RA patients and another bDMARD in 39.1%. According to switching patterns between bDMARDs, of RA patients, 41% switched from one anti-TNF to another and 38.4% switched from one anti-TNF to a bDMARD with other mechanism of action. The main reasons for switching in both RA and SpA patients were primary or secondary ineffectiveness and side effects.

**Conclusion:** Further data on compliance to bDMARD treatment and treatment discontinuation or switching from one bDMARD to another in rheumatologic patients are needed to improve outcomes of patients and to ensure rational use of health expenditures.

**Keywords:** Rheumatoid arthritis, spondyloarthritis, biological DMARD, anti-TNF

Romatolojik hastalıklar çeşitli düzeylerde fonksiyon kaybına ve yaşam kalitesinde azalmaya neden olan, morbidite ve mortaliteyi artıran, ekonomik yükü olan kronik hastalıklardır. Bu hastalıkların tedavisinde amaç erken dönemde ve kalıcı bir şekilde hastalık aktivitesinde azalmaya ve remisyona ulaşmaktır.<sup>[1,2]</sup> Romatolojik hastalıkların medikal tedavisinde, hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçlar (*disease-modifying antirheumatic drug*; DMARD) tedavinin temelini oluşturmaktadır.<sup>[3,4]</sup> Sentetik DMARD sonrası biyolojik (b) DMARD ajanların kullanıma girmesi inflamatuvar artrit tedavisinde çığır açıcı olmuştur. bDMARD'lar, hastalıkların patogenezinde rolü olan spesifik moleküler veya hücresel hedeflere yönelik mekanizmalarla etki göstermektedir.<sup>[5]</sup> Romatolojik hastalarda anti-TNF'ler (adalimumab, etanercept, infliximab, golimumab, sertalizumab), B hücre blokörleri (rituksimab), T hücre blokörleri (abatasept), IL-6 blokörleri (tosilizumab), JAK-kinaz inhibitörleri (tofasitinib) gibi birçok bDMARD'ın etkililiği ve güvenliliği iyi bir şekilde gösterilmiştir.<sup>[5]</sup> Sonrasında orijinal ürünlere biyobenzer (*biosimilar*) ajanlar da kullanıma girmiştir. bDMARD ve biyobenzer ajanlar sentetik DMARD grubu ilaçlarla

tedavi edilemeyen dirençli hastalarda önemli bir tedavi seçeneği olmaktadır.<sup>[5]</sup>

Romatolojik hastalıkların tedavisindeki gelişmelere rağmen gerçek yaşam verilerine bakıldığında hastaların bir kısmında etkisizlik, advers etkiler veya hasta ya da hekim tercihi vb. nedenlerle bDMARD'larla tedavinin bırakıldığı ya da bir bDMARD'dan diğerine geçişler olduğu görülmektedir.<sup>[6-8]</sup> bDMARD'lar arası geçişte iyi tanımlanmış, öne çıkan bir strateji belirlemek için literatür verilerinin henüz yeterli olmadığı ve bu konuda çalışmalara ihtiyaç olduğu bildirilmektedir.<sup>[9,10]</sup> Bu çalışmada romatoid artrit (RA) ve spondiloartrit (SpA) hastalarında tedavide kullanılan bDMARD'lar arasında geçiş gösteren hastaların özelliklerini belirlemek ve bu geçişin nedenlerini araştırmak amaçlanmıştır.

## Gereç ve Yöntem

Çalışmada, çok merkezli, prospektif gözlemsel kohort çalışması olarak planlanan ve Türkiye'nin farklı bölgelerinden 15 merkezde RA ve SpA hastalarının web tabanlı kaydını yapan TReasure<sup>[11]</sup> çalışmasının veritabanı kulla-

nıldı. TReasure veritabanı için etik kurul onayı Mayıs 2017'de Hacettepe Üniversitesi'nden (KA-17/058) ve Ekim 2017'de Sağlık Bakanlığı'ndan (93189304-14.03.01) alınmıştır. Tüm katılımcılardan yazılı bilgilendirilmiş olur alınmıştır. TReasure veri tabanına Aralık 2017 tarihinde ilk bDMARD kullanan hastanın kaydı yapılmıştır ve indeks tarih olarak belirlenmiştir. TReasure merkezlerinde indeks tarihinden daha önce bDMARD başlanan ve tedavisine devam eden hastaların kaydı da yapılmıştır. Bu nedenle veri tabanındaki hastalar ilgili merkezlerde bDMARD kullanan tüm evreni değil, halen tedavisi devam eden hastaları kapsamaktadır. Dolayısıyla bu çalışmada bDMARD kullanan RA ve SpA hastalarının ilaçlarına devam etme oranları saptanmamıştır. Bunun yerine halen bDMARD tedavisine devam eden hastalarda takipleri sırasında bDMARD'lar arasındaki değişim oranlarının, nedenlerinin ve hasta özelliklerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

RA tanısı 1987 ACR (*American Colleague of Rheumatology*) kriterlerine<sup>[12]</sup> göre ve 2010 EULAR (*European League Against Rheumatology*)/ACR kriterlerine<sup>[13]</sup> göre konuldu, bu kriterlerin uygulanmadığı durumlarda romatologların klinik teşhisi de kabul edildi. SpA tanısında ise modifiye New York kriterleri,<sup>[14]</sup> aksiyal SpA için 2009 EULAR aksiyal SpA sınıflandırma kriterleri<sup>[15]</sup> ve periferik SpA sınıflandırma kriterleri<sup>[16]</sup> kabul edildi.

Ülkemizde bDMARD'ların kullanımı için sosyal güvenlik kurumu uygulamaları gereği hastalar sağlık kurumlarınınca her 3 ayda bir muayene edilerek değerlendirilmekte ve ihtiyaç halinde yeni tedavi reçetelenmektedir. Bu nedenle hastaların 3 ayda bir klinik durumları, laboratuvar test sonuçları değerlendirilmekte ve doktorun tedaviyi durdurma veya değişiklik yapma yönünde kararı varsa nedeni ile birlikte kaydedilmektedir. Bu çalışma için TReasure veritabanından aşağıdaki veriler elde edildi: demografik bilgiler; eşlik eden hastalıklar; eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), C reaktif protein (CRP), romatoid faktör (RF), anti-siklik sitrülünlenmiş peptit (anti-CCP) ve insan lökosit antijeni-B27 (HLA-B27) dahil laboratuvar bulguları; şiş ve hassas eklem sayıları; ankilozan spondilit hastalık aktivite skoru (ASDAS)-ESR, ASDAS-CRP, Bath ankilozan spondilit fonksiyonel indeksi (BASFI); hasta genel değerlendirme (PtGA), ağrı ve yorgunluk için vizüel analog skala (VAS) skorları; sağlık değerlendirme anketi-engellilik indeksi (HAQ-DI), klinik hastalık aktivite indeksi (CDAI) ve basitleştirilmiş hastalık aktivite indeksi (SDAI) skorları.

### İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz için Windows için *PASW Statistics*, versiyon 18.0 paket programı (SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler; kategorik de-

ğişkenler için sayı ve yüzde, sayısal değişkenler için ortanca, minimum ve maksimum olarak verildi. Kategorik değişkenlerin gruplar arası karşılaştırma analizinde ki-kare testi, ki-kare koşulu sağlanmadığı durumda Fisher kesin testi; sayısal değişkenlerin normal dağılım koşulu sağlanmadığı durumda gruplar arası karşılaştırma analizinde Mann-Whitney U testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi  $p < 0.05$  olarak kabul edildi.

### Bulgular

Analize 2115 RA ve 3138 SpA hastası dahil edildi. bDMARD'lar arasında geçiş gösteren hasta oranı RA için %39.2 ve SpA için %37.1 olarak saptandı. RA ve SpA hastaları için ayrı ayrı olmak üzere hastalarının özellikleri iki grupta karşılaştırıldı:

- **Geçiş grubu:** Kullandığı ilk bDMARD'dan ikinci bir bDMARD'a geçiş gösterenler; RA hastalarında 829 ve SpA hastalarında 1165 kişi.
- **Devam grubu:** bDMARD'lar arasında geçiş göstermeyip kullandığı ilk bDMARD'a devam edenler; RA hastalarında 1286 ve SpA hastalarında 1973 kişi.

RA hastalarında takip süresi ortanca 3.7 yıl (0–58.4 yıl aralığında) ve geçiş süresi ortanca 1.1 yıl (0–14.2 yıl aralığında) idi. SpA hastalarında ise takip süresi ortanca 3.8 (aralık: 0–45.1) yıl, geçiş süresi ortanca 1.0 (aralık: 0–13.4) yıl idi. Hastaların demografik özellikleri ve eşlik eden hastalıklar **Tablo 1**'de gösterilmiştir. Hem RA hem de SpA hastalarında bDMARD'lar arası geçiş gösterme oranı kadın hastalarda erkeklere kıyasla daha yüksek bulundu (geçiş gösterme oranları kadın ve erkek hastalarda sırasıyla RA için %40.8 ve %33, SpA için %43 ve %32.7). RA hastalarında geçiş ve devam grupları arasında yaş açısından bir fark görülmezken SpA hastalarında geçiş grubundaki hastalar devam grubuna kıyasla daha gençti. SpA hastalarında iki grup arasında sigara kullanım durumu açısından fark saptanmadı, RA hastalarında ise hiç sigara içmemişlerin oranı geçiş grubunda daha yüksekti. RA hastalarında iki grup arasında eşlik eden hastalıkların varlığı açısından kanser hariç fark görülmezken SpA hastalarında DM, hiperlipidemi, astım, tiroid hastalıkları, GIS kanama ve kanser sıklığı geçiş grubunda daha yüksek bulundu.

Geçiş ve devam grupları arasında hastalığa özel parametreler açısından karşılaştırmalar RA hastaları için **Tablo 2**'de, SpA hastaları için **Tablo 3**'te gösterilmiştir. RA hastalarında devam grubuna kıyasla geçiş grubunda HAQ-DI skoru daha yüksek ve hastalık süresi daha uzundu. SpA hastalarında devam grubuna kıyasla geçiş grubunda hastalık süresi daha kısa, HLA-B27 pozitiflik ora-

**Tablo 1.** bDMARD'lar arası geçiş durumuna göre demografik özellikler ve eşlik eden hastalıklar.

	Romatoid artrit				p	Spondiloartrit				p
	N	Geçiş grubu	N	Devam grubu		N	Geçiş grubu	N	Geçiş grubu	
Cinsiyet	829		1286			1165		1973		
Kadın		688 (8.0)		1000 (77.8)	<b>0.003</b>		583 (50.0)		774 (39.2)	<b>&lt;0.001</b>
Erkek		141 (17.0)		286 (22.2)			582 (50.0)		1199 (60.8)	
Yaş, yıl	829	54 (19–84)	1286	55 (18–91)	0.121	1165	41 (19–78)	1973	43 (19–79)	<b>0.016</b>
VKI	823	27.7 (14.3–66.1)	1256	28.1 (15.6–58.0)	0.640	1136	26.8 (14.7–58.4)	1925	26.8 (13.7–62.4)	0.856
Sigara kullanımı	816		1245			1118		1885		
Hiç içmemiş		522 (64.0)		717 (57.6)	<b>0.015</b>		447 (40.0)		747 (39.6)	0.843
Brakmış		136 (16.7)		249 (20.0)			208 (18.6)		367 (19.5)	
Halen içiyor		158 (19.4)		279 (22.4)			463 (41.4)		771 (40.9)	
Eşlik eden hastalık										
DM	811	98 (12.1)	1271	142 (11.2)	0.525	1143	96 (8.4)	1936	113 (5.8)	<b>0.006</b>
Hiperlipidemi	776	146 (18.8)	1181	191 (16.2)	0.130	1094	159 (14.5)	1805	166 (9.2)	<b>&lt;0.001</b>
Astım	291	43 (14.8)	474	79 (16.7)	0.488	378	59 (15.6)	678	42 (6.2)	<b>&lt;0.001</b>
KOAH	286	7 (2.4)	453	18 (4.0)	0.264	373	3 (0.8)	662	6 (0.9)	1.000
Tiroid	807	90 (11.2)	1224	142 (11.6)	0.756	1136	94 (8.3)	1915	109 (5.7)	<b>0.006</b>
KH	797	50 (6.3)	1225	94 (7.7)	0.232	1126	43 (3.8)	1907	51 (2.7)	0.079
SVO	267	1 (0.4)	422	7 (1.7)	0.160	336	6 (1.8)	655	3 (0.5)	0.069
GIS kanama	799	15 (1.9)	1220	24 (2.0)	0.886	1127	36 (3.2)	1898	35 (1.8)	<b>0.018</b>
Kanser	814	8 (1.0)	1257	29 (2.3)	<b>0.026</b>	1134	11 (1.0)	1916	6 (0.3)	<b>0.019</b>

Değerler ortanca (minimum–maksimum) veya sayı (%) olarak gösterilmiştir. **DM:** Diabetes mellitus; **GIS:** Gastrointestinal; **KH:** Kardiyak hastalıklar; **KOAH:** Kronik obstrüktif akciğer hastalığı; **SVO:** Serebrovasküler olay; **VKI:** Vücut kütle indeksi.

nı daha düşük, üveiti ve psoriasis olanların oranı daha yüksek, hassas eklem sayısı ve BASFI skorları daha düşük bulundu.

RA hastalarında kullanılan ilk bDMARD hastaların %60.9'unda bir anti-TNF, %39.1'inde diğer bDMARD'lar idi. SpA hastalarında ise kullanılan ilk bDMARD hastaların

**Tablo 2.** Romatoid artritli gruplarda hastalığa özel parametreler.

	Romatoid artrit				p
	N	Geçiş grubu	N	Devam grubu	
Hastalık süresi, yıl	806	12 (0–43)	1245	8 (0–41)	<b>&lt;0.001</b>
ESR, mm/saat	538	34 (2–120)	1029	33 (2–174)	0.311
CRP, mg/dl	533	15.7 (0.04–335)	1019	14.7 (0–11.062)	0.859
RF pozitifliği	776	508 (65.5)	1193	785 (65.8)	0.878
Anti-CCP pozitifliği	585	345 (59.0)	945	582 (61.6)	0.309
Şiş eklem sayısı	250	3 (0–24)	612	3 (0–32)	0.994
Hassas eklem sayısı	253	6 (0–30)	609	7 (0–44)	0.217
PtGA-VAS	432	70 (0–100)	954	70 (0v100)	0.347
Ağrı-VAS	345	70 (0–100)	879	70 (0–100)	0.142
Yorgunluk-VAS	337	70 (0–100)	873	70 (0–100)	0.066
HAQ-DI skoru	300	1 (0–3)	832	0.9 (0–2.95)	<b>0.040</b>
CDAI skoru	115	15.5 (0–72)	293	21.5 (0–89)	0.117
SDAI skoru	113	37.5 (1.72–137)	290	43 (2–389)	0.057

Değerler ortanca (minimum–maksimum) veya sayı (%) olarak gösterilmiştir. **CCP:** Siklik sitrülenilmiş peptit; **CDAI:** Klinik hastalık aktivite indeksi; **CRP:** C reaktif protein; **ESR:** Eritrosit sedimentasyon hızı; **HAQ-DI:** Sağlık değerlendirme anketi - engellilik indeksi; **PtGA:** Hasta genel değerlendirme; **RF:** Romatoid faktör; **SDAI:** Basitleştirilmiş hastalık aktivite indeksi; **VAS:** Vizüel analog skala.

**Tablo 3.** Spondiloartritli gruplarda hastalığa özel parametreler.

	Spondiloartrit				p
	N	Geçiş grubu	N	Devam grubu	
Hastalık süresi, yıl	1165	6 (0–47)	1973	8 (1–51)	<0.001
ESR, mm/saat	768	23 (1–120)	1360	21 (1–195)	0.438
CRP, mg/dl	763	12.1 (0–659)	1350	11.6 (0.3–324)	0.615
HLA-B27	628	306 (48.7)	1175	643 (54.7)	0.015
Üveit	1141	144 (12.6)	1921	187 (9.7)	0.013
Daktilit	686	43 (6.3)	1252	76 (6.1)	0.862
Entezit	518	161 (31.1)	1002	281 (28.0)	0.217
İnflamatuvar barsak hastalığı	1135	59 (5.2)	1916	73 (3.8)	0.069
Psoriasis	1139	197 (17.3)	1926	215 (11.2)	<0.001
Şiş eklem sayısı	449	0 (0–16)	1080	0 (0–8)	0.458
Hassas eklem sayısı	449	0 (0–22)	1078	0 (0–34)	0.043
BASFI	486	4.2 (0–10)	1142	4.8 (0–10)	<0.001
PtGA-VAS	665	70 (0–100)	1296	60 (0–100)	0.153
Ağrı-VAS	502	70 (0–100)	1181	70 (0–100)	0.686
Yorgunluk-VAS	497	60 (0–100)	1174	65 (0–100)	0.274
ASDAS-ESR	379	2.98 (1.02–6.8)	955	2.96 (0–5.83)	0.801
ASDAS-CRP	402	3.35 (0.56–10)	1015	3.37 (1.01–6.08)	0.196

Değerler ortanca (minimum–maksimum) veya sayı (%) olarak gösterilmiştir. ASDAS: Ankilozan spondilit hastalık aktivite skoru; BASFI: Bath ankilozan spondilit fonksiyonel indeksi; CRP: C reaktif protein; ESR: Eritrosit sedimentasyon hızı; HLA-B27: İnsan lökosit antijeni-B27; PtGA: Hasta genel değerlendirme; VAS: Vizüel analog skala.

%98.7'sinde bir anti-TNF idi. İlk bDMARD'lar arasında en fazla kullanılan ajan RA hastalarında etanersept, SpA hastalarında adalimumab idi. Hem RA hem de SpA hastalarında başka bDMARD'a geçiş gösterenlerin oranı infliksimab kullananlarda yüksek bulundu (Tablo 4). bDMARD'lar arasında geçiş gösteren gruplarda ikinci seride en fazla kullanılan ajan RA hastalarında adalimumab, SpA hastalarında ise etanersept olarak saptandı (Tablo 5).

RA hastalarında bDMARD'lar arasında geçiş paternleri incelendiğinde en fazla oranda bir anti-TNF'den bir başka anti-TNF ajana geçiş olduğu görüldü (n=340, %41). Bunu bir anti-TNF ajandan diğer etki mekanizmasına sahip bir bDMARD'a geçiş (n=318, %38.4) izledi (Şekil 1). Bir anti-TNF'den bir başka anti-TNF ajana ve bir anti-TNF ajandan diğer etki mekanizmasına sahip bir bDMARD'a geçiş nedenleri açısından gruplar arasında is-

**Tablo 4.** İlk kullanılan bDMARD'ların dağılımı ve her bir çalışma grubunda başka bDMARD'a geçiş gösteren hasta oranı.

İlk bDMARD	Romatoid artrit (N=2115)		Spondiloartrit (N=3138)	
	n (%)	Başka bDMARD'a geçiş, %	n (%)	Başka bDMARD'a geçiş, %
Abatasept	265 (12.5)	31.7	-	-
Adalimumab	404 (19.1)	50.5	1098 (35.0)	34.3
Anakinra	4 (0.2)	50.0	-	-
Etanersept	482 (22.8)	56.0	690 (22.0)	45.4
Golimumab	136 (6.4)	35.3	431 (13.7)	28.3
İnfliksımab	152 (7.2)	69.7	559 (17.8)	52.6
Ritüksımab	234 (11.1)	14.5	-	-
Sekukinumab	-	-	42 (1.3)	2.4
Sertolizumab	115 (5.4)	26.1	318 (10.1)	18.2
Tofasitinib	209 (9.9)	14.8	-	-
Tosilizumab	114 (5.4)	17.5	-	-



tatistiksel bir fark olmamakla birlikte geçişlerin en sık sebebi sekonder etkisizlik (sırasıyla %34.4 ve %32.7;  $p=0.601$ ), bunu primer etkisizlik (sırasıyla %26.2 ve %28.0;  $p=0.643$ ), yan etkiler (sırasıyla %24.1 ve %22.6;  $p=0.947$ ) ve primer ya da sekonder bilinmeyen etkisizlik (sırasıyla %3.2 ve %3.1;  $p=0.655$ ) izledi. Yan etki nedeni ile bir anti-TNF'den bir başka anti-TNF ajana geçiş yapan RA hastalarında ( $n=82$ ) 7 kişide yan etki sebebi bilinmiyordu fakat kalan 75 hastada yan etki sebebi %54.7'sinde enjeksiyon yeri/alerjik reaksiyonlar ve %13.3'ünde enfeksiyon olup %32.0'sinde diğer sebeplerdi. Yan etki nedeni ile bir anti-TNF ajandan diğer etki mekanizmasına sahip bir bDMARD'a geçiş yapan RA hastalarında ( $n=72$ ) ise 9 kişide yan etki sebebi bilinmiyor olup kalan 63 hastada yan etkiler %25.4'ünde enjeksiyon yeri/alerjik reaksiyonlar, %27.0'ında enfeksiyon ve %47.6'sında diğer etkilere. İki geçiş grubu yan etkiler açısından karşılaştırıldığında enjeksiyon yeri/alerjik reaksiyonlar oranı bir anti-TNF'den bir başka anti-TNF ajana geçiş yapanlarda anlamlı yüksek bulunurken ( $p=0.001$ ) enfeksiyon oranı bir anti-TNF ajandan diğer etki mekanizmasına sahip bir bDMARD'a geçiş yapanlarda anlamlı daha yüksekti ( $p=0.044$ ).

SpA hastalarında ilk bDMARD'dan hangi bDMARD'a geçiş gösterildiği **Tablo 6**'da gösterilmiştir. Bir bDMARD'dan diğerine geçişin başlıca nedeni kullanılan bDMARD'ın primer veya sekonder etkisizliği ve yan etki görülmesi olarak belirlendi (**Tablo 7**).

## Tartışma

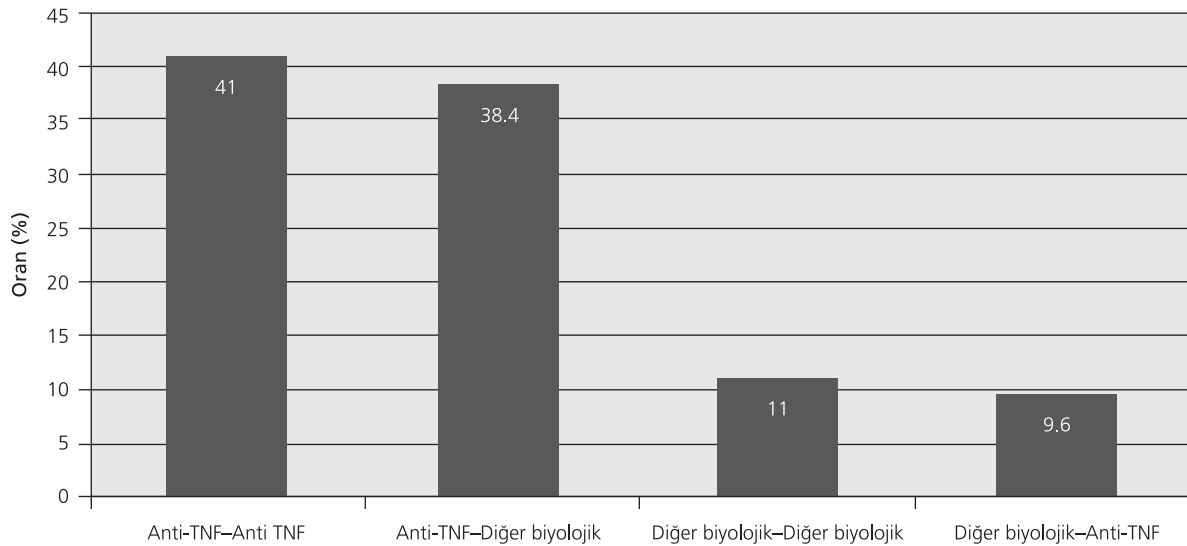
TReasure veri tabanında bDMARD başlandıktan sonra ortalama 3.7 yıl takip edilen RA hastalarının %39'unda,

**Tablo 5.** bDMARD'lar arasında geçiş gösterenlerde ikinci seride kullanılan bDMARD'lar.

İkinci seride kullanılan bDMARD	Romatoid artrit (N=829)	Spondiloartrit (N=1165)
	n (%)	n (%)
Abatasept	101 (12.2)	-
Adalimumab	152 (18.3)	324 (27.8)
Anakinra	4 (0.5)	-
Etanersept	135 (16.3)	350 (30.0)
Golimumab	38 (4.6)	135 (11.6)
İnfliksımab	44 (5.3)	152 (13.0)
Ritüksımab	140 (16.9)	-
Sekukınımab	-	46 (3.9)
Sertolizımab	51 (6.2)	158 (13.6)
Tofasitinib	61 (7.4)	-
Tosilizımab	103 (12.4)	-

ortalama 3.8 yıl takip edilen SpA hastalarının ise %37'sinde bDMARD'lar arasında geçişler olmuştur.

bDMARD tedavisi başlanması planlanan ve başlandıktan sonra takip edilen hastalarda şu senaryolar olmaktadır. Birinci senaryo; bDMARD'ın başlanması hastaya önerilmektedir. Ancak hasta çoğu zaman yan etkilerden korktuğu için bDMARD'lara hiç başlamamaktadır. Bu hastalar bizim analizimizin dışındadır. İkinci senaryo; bDMARD'lar reçete edilmektedir, ancak korkusundan veya ikinci görüş almak isteyerek bDMARD'ları hiç almamaktadır. Bu hastalar da analizimiz dışındadır. Üçüncü senaryo; hastalar herhangi bir bDMARD kullanmaya başlamışlardır. Takip sürecinde etkisizlik, yan etki veya diğer



**Şekil 1.** Romatoid artrit hastalarında bDMARD'lar arasında geçiş.

**Tablo 6.** Spondiloartrit hastalarında bDMARD'lar arasında geçiş.

İlk bDMARD	İkinci bDMARD	n (%)
Adalimumab (n=377)	Etanersept	176 (46.7)
	Golimumab	44 (11.7)
	İnfliksımab	73 (19.4)
	Sekukinumab	16 (4.2)
	Sertolizumab	68 (18.0)
Etanersept (n=313)	Adalimumab	163 (52.1)
	Golimumab	47 (15.0)
	İnfliksımab	62 (19.8)
	Sekukinumab	10 (3.2)
	Sertolizumab	31 (9.9)
Golimumab (n=122)	Adalimumab	40 (32.8)
	Etanersept	40 (32.8)
	İnfliksımab	9 (7.4)
	Sekukinumab	5 (4.1)
	Sertolizumab	28 (23.0)
İnfliksımab (n=294)	Adalimumab	95 (32.3)
	Etanersept	122 (41.5)
	Golimumab	39 (13.3)
	Sekukinumab	7 (2.4)
	Sertolizumab	31 (10.5)
Sekukinumab (n=1)	Adalimumab	1 (100.0)
Sertolizumab (n=58)	Adalimumab	25 (43.1)
	Etanersept	12 (20.7)
	Golimumab	5 (8.6)
	İnfliksımab	8 (13.8)
	Sekukinumab	8 (13.8)

**Tablo 7.** bDMARD'lar arasında geçişin nedenleri.

İlaç değişiminin nedeni*	Romatoid artrit (N=829)	Spondiloartrit (N=1165)
	n (%)	n (%)
Sekonder etkisizlik	270/829 (32.6)	351/1165 (30.1)
Primer etkisizlik	238/829 (28.7)	328/1165 (28.2)
Yan etki	176*/829 (21.2)	268*/1165 (22.9)
Enjeksiyon yeri/alerjik reaksiyonlar	65/176 (41.4)	142/167 (63.7)
İnfeksiyon	31/176 (19.7)	20/267 (9.0)
Diğer	61/176 (38.9)	61/267 (27.4)
Primer ya da sekonder bilinmeyen etkisizlik	31/829 (3.7)	57/1165 (4.9)
Hastanın isteği	21/829 (2.5)	36/1165 (3.1)
Doktorun isteği	16/829 (1.9)	45/1165 (3.9)
Gebelik isteği	7/829 (0.8)	9/1165 (0.8)
Diğer	31/829 (3.7)	37/1165 (3.2)
Bilinmiyor	54/829 (6.5)	70/1165 (6.0)

\*RA hastalarında 15 kişide, SpA hastalarında 33 kişide birden fazla neden söz konusu idi. \*RA hastalarında 19 kişide yan etki nedeni bilinmemektedir.

\*SpA hastalarında 45 kişide yan etki nedeni bilinmemektedir.

nedenlerden dolayı bDMARD'lar kesilmiş ve yeni bir bDMARD başlanmamıştır. Dolayısıyla indeks tarihinden sonra TReasure veri tabanına girilmemişlerdir ve bu nedenle bu hastalar da analiz dışındadır. Dördüncü senaryo; hastalar herhangi bir bDMARD başlamışlardır. İndeks tarihinden sonra da TReasure veri tabanına dahil edilmişlerdir. Bu hastalar analizimize dahil edilmişlerdir.

Çalışmamızda RA ve SpA hastaları ilk başta kullandıkları bDMARD'ları yaklaşık %60 hastada devam ettirmişlerdir. RA hastalarında hastalık süresi daha kısa olanlar ve başlangıçta fonksiyonel kapasitesi daha iyi olanlar (daha düşük HAQ-DI skoru olanlar) ilk baştaki bDMARD'larını daha fazla devam ettirmişlerdir. SpA hastalarında ise RA'nın tersine hastalık süresi daha kısa olan, HLA-B27 daha sık pozitif olan ve hastalık fonksiyonu (BASFI) daha kötü olan hastalarda ilk başlangıçtaki bDMARD'a devam daha fazla olmuştur. SpA ekstraartiküler bulguların (psoriasis, üveit gibi) varlığında bDMARD'lar arasında geçiş daha sık olmaktadır. Bu durum mevcut ekstraartiküler durumlar geliştiğinde veya kötüleştiğinde doktorların bDMARD tedavilerinde değişiklik yapma eğiliminde olduğunu düşündürmektedir. Örneğin hastada üveit gelişir ise veya psoriasis lezyonlarında kötüleşme olur ise bDMARD'lar değişime daha sık uğramaktadır.

SpA hastalarında Mayıs 2018 tarihine kadar tek tedavi seçeneği olan grup, anti-TNF ilaçlardır. Bu nedenle SpA hastalarında sıklıkla anti-TNF ilaçlar arasında değişim yapılmıştır. SpA hastalarında başlangıçta en sık tercih edilen anti-TNF ilaçlar adalimumab (%35 hastada) ve etanersepttir (%22 hastada). bDMARD değişimi yapılması planlandığında da bu ilaçlar ikinci en sık ilaç olmaktadır, etanersept için %30, adalimumab için %28 hastada değişim vardır. Gelecekte IL-17 blokajı yapan ajanların daha yaygın kullanıma girmesi ile bu oranlarda da değişiklik olması beklenebilir.

EULAR ve ACR, RA hastalığı için tedavi önerileri yayınlamaktadırlar. Uzun süredir kullanılıyor olmasından dolayı anti-TNF ilaçlar bDMARD'lar arasında ilk seçenek olarak sunulmaktadır. EULAR 2016 güncellemesinde; bDMARD'lara direnç ve/veya yan etki geliştiğinde bir başka bDMARD ile tedaviye geçilmesi, eğer bir anti-TNF tedavisi başarısız olursa, hastaların başka bir anti-TNF veya başka etki mekanizmasına sahip bir ajan alabileceği önerilmektedir.<sup>[3]</sup> Ülkemizde RA hastalarında özellikle 2012 yılından sonra anti-TNF'ler dışında diğer bDMARD tedavileri seçenek olarak günlük hayata girmiştir. Bu nedenle RA hastalarında bDMARD'lar arasında değişim yapıldığında anti-TNF ve anti-TNF dışı bDMARD'lar olarak ayırma şansımız olabilmektedir. TReasure veri tabanında görülmüştür ki, anti-TNF kullanan bir hastada değişiklik

yapılacak ise hastaların yaklaşık %50'sinde bir başka anti-TNF ilaca değişim olurken, diğer yarısında anti-TNF dışı ilaç değişimi olmaktadır. Benzer durum ilk olarak anti-TNF dışı bDMARD başlanmış hastalarda da geçerlidir. Bu hastalarda da değişim yapılacaksa yarısı anti-TNF'ye diğer yarısı ise bir başka anti-TNF dışı bDMARD'a değişmektedir. Bu sonuçlar EULAR'ın RA tedavi önerileri ile uyumluluk göstermektedir.

Çalışmamızda bDMARD kullanan RA ve SpA hastalarında ilaçlar arasında değişimin asıl nedeni etkisizlik (yaklaşık %60 hastada) ve yan etkilerdir (%22–23 hastada). Etkisizlik nedeniyle ilaç değişimi olan hastaların yaklaşık yarısında primer etkisizlik varken, diğerlerinde takip sırasında etkinlik kaybı gelişmiştir. Bulgularımız literatür ile uyum göstermektedir. RA hastalarında çeşitli ülkelerde yapılan çalışmalarda bDMARD'lar ile tedaviyi bırakmanın veya başka bDMARD'a geçişin başlıca nedenleri şöyle rapor edilmiştir; İngiltere'de etkisizlik (%67),<sup>[17]</sup> ABD'de etkinlik kaybı (%35.8), doktor tercihi (%27.8) ve güvenilirlik (%20.1);<sup>[18]</sup> Fransa'da primer etkisizlik (%36.1), sekonder etkisizlik (%33.3) ve intolerans (%30.6);<sup>[19]</sup> Kore'de etkisizlik (%75.3) ve advers olaylar (%14.5).<sup>[20]</sup> SpA hastalarında ise bir anti-TNF ajandan diğerine geçiş nedenleri Deodhar ve Yu'nun<sup>[21]</sup> derleme çalışmasında etkisizlik (%14–68), etki kaybı (%13–61) ve advers olay/zayıf tolerans (%13–57) olarak; İspanya'da yapılan bir çalışmada etki yokluğu veya kaybı (%40) ve advers olaylar (%30) olarak belirlenmiştir.<sup>[22]</sup>

RA, SpA ve psoriasis artrit hastalarında ikinci seri bDMARD seçiminde en iyi stratejiyi belirlemek amacıyla Cantini ve ark.<sup>[23]</sup> tarafından yapılan literatür taramasında bu konudaki kontrollü çalışmaların azlığına dikkat çekilmiştir. Bununla birlikte mevcut verilerden yararlanarak ikinci seri bDMARD seçiminde optimizasyon için önerilerde bulunmuşlardır. İlk bDMARD ile tedavide başarısızlığın başlıca nedeni advers etkiler ve hasta tercihi olarak belirlenmiştir. İlk ajanla başarısızlık oranını azaltmak için ilaç seçimi öncesinde hastanın özelliklerini (obezite, eşlik eden hastalık, tedaviye uyumu etkileyecek psikolojik durum vb.) dikkatli değerlendirmenin yararlı olacağını bildirmişlerdir.<sup>[23]</sup>

Sonuç olarak halen bDMARD tedavisi kullanan RA ve SpA hastalarının geçmiş öykülerine bakıldığında %40'lara varan ilaçlar arasında değişkenlik görülmektedir. Etkisizlik ve etkinlik kaybı önemli ilaç değişim nedenleri arasındadır. Ancak hastaların beşte birinde de daha çok enjeksiyon yeri reaksiyonu/alerjik reaksiyonlar olmak üzere yan etkiler de görülmektedir. RA hastalarında farklı bDMARD seçeneklerimiz vardır. Gruplar arasında da belirgin geçirgenlik olduğu görülmektedir. Hem hastaların akıbetlerini iyileştirmek hem de sağlık harcamalarının akılcı bir şekilde kullanılmasını sağlamak açısından roma-

tojik hastalarda bDMARD ile tedaviye uyum, tedavinin bırakılması veya bir bDMARD'dan diğerine geçiş yapılması konularında daha fazla veriye ihtiyaç bulunmaktadır.

## Kaynaklar

1. Bortoluzzi A, Furini F, Generali E, Silvagni E, Luciano N, Scirè CA. One year in review 2018: novelties in the treatment of rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2018;36:347–61.
2. Terenzi R, Monti S, Tesi G, Carli L. One year in review 2017: spondyloarthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2018;36:1–14.
3. Smolen JS, Landewé R, Bijlsma J, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis* 2017;76:960–77.
4. van der Heijde D, Ramiro S, Landewé R, et al. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2017;76:978–91.
5. Sharma SK. Use of biologics and biosimilars in rheumatology. *J Assoc Physicians India* 2017;65(Suppl 5):9–14.
6. Favalli EG, Raimondo MG, Becciolini A, Crotti C, Biggioggero M, Caporali R. The management of first-line biologic therapy failures in rheumatoid arthritis: current practice and future perspectives. *Autoimmun Rev* 2017;16:1185–95.
7. Kearsley-Fleet L, Davies R, De Cock D, et al.; BSRBR-RA Contributors Group. Biologic refractory disease in rheumatoid arthritis: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register for Rheumatoid Arthritis. *Ann Rheum Dis* 2018;77:1405–12.
8. Lee MY, Shin JY, Park SY, Kim D, Cha HS, Lee EK. Persistence of biologic disease-modifying antirheumatic drugs in patients with rheumatoid arthritis: an analysis of the South Korean National Health Insurance Database. *Semin Arthritis Rheum* 2018;47:485–91.
9. Durez P. Switching of biologics in RA patients who do not respond to the first biologic. *Joint Bone Spine* 2018;85:395–7.
10. Faccin F, Tebbey P, Alexander E, Wang X, Cui L, Albuquerque T. The design of clinical trials to support the switching and alternation of biosimilars. *Expert Opin Biol Ther* 2016;16:1445–53.
11. Kalyoncu U, Taşçılar EK, Ertenli Aİ, et al. Methodology of a new inflammatory arthritis registry: TReasure. *Turk J Med Sci* 2018;48:856–61.
12. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988;31:315–24.
13. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum* 2010;62:2569–81.
14. van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum* 1984;27:361–8.
15. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, et al. The development of assessment of SpondyloArthritis International Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis* 2009;68:777–83.
16. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, et al. The assessment of SpondyloArthritis International Society classification



- criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general. *Ann Rheum Dis* 2011;70:25–31.
17. Blake T, Rao V, Hashmi T, et al. The perplexity of prescribing and switching of biologic drugs in rheumatoid arthritis: a UK regional audit of practice. *BMC Musculoskelet Disord* 2014;15: 290.
  18. Strand V, Miller P, Williams SA, Saunders K, Grant S, Kremer J. Discontinuation of biologic therapy in rheumatoid arthritis: analysis from the Corrona RA Registry. *Rheumatol Ther* 2017; 4:489–502.
  19. Lequerré T, Farran É, Ménard JF, et al. Switching from an anti-TNF monoclonal antibody to soluble TNF-receptor yields better results than vice versa: an observational retrospective study of 72 rheumatoid arthritis switchers. *Joint Bone Spine* 2015;82:330–7.
  20. Park DJ, Choi SJ, Shin K, et al. Switching profiles in a population-based cohort of rheumatoid arthritis receiving biologic therapy: results from the KOBIO registry. *Clin Rheumatol* 2017;36: 1013–22.
  21. Deodhar A, Yu D. Switching tumor necrosis factor inhibitors in the treatment of axial spondyloarthritis. *Semin Arthritis Rheum* 2017;47:343–50.
  22. Rosales-Alexander JL, Balsalobre Aznar J, Pérez-Vicente S, Magro-Checa C. Drug survival of anti-tumour necrosis factor therapy in spondyloarthropathies: results from the Spanish emAR II Study. *Rheumatology (Oxford)* 2015;54:1459–63.
  23. Cantini F, Niccoli L, Nannini C, et al. Second-line biologic therapy optimization in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis. *Semin Arthritis Rheum* 2017;47:183–92.