

Ankilozan spondilit hastalarında golimumab kullanımı: HÜR-BİO/Spondiloartrit gerçek yaşam deneyimi

Golimumab using in ankylosing spondylitis patients: HUR-BIO/Spondyloarthritis real life experience

Abdulsamet Erden, Levent Kılıç, Ömer Karadağ, Ali Akdoğan, Şule Apraş Bilgen, Sedat Kiraz,
İhsan Ertenli, Umur Kalyoncu

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, Ankara

Özet

Amaç: Ankilozan spondilit (AS) hastalarında anti-TNF tedavilerin etkili olduğu bilinmektedir. Golimumab, Ocak 2013 tarihinden itibaren ülkemizde AS endikasyonunda kullanıma girmiş bir anti-TNF ilaçtır. Bu çalışmada tek merkezdeki AS hastalarında golimumab kullanımının etkinliğine dair verilerin sunulması amaçlanmıştır.

Yöntem: Golimumab 2013 Ocak ayından itibaren ülkemizde AS tanısında kullanıma başlanmıştır. Bu inceleme Mayıs 2014 tarihinde yapıldı. Bu çalışmada New-York kriterlerine göre AS tanısı alan, golimumab kullanan 105 hasta incelendi. Hastalar DMARD dirençli ve anti-TNF sonrası olmak üzere iki gruba ayrıldı. Hastaların demografik ve klinik özellikleri kaydedildi. Hastaların golimumab öncesi ve golimumabla kombine DMARD (sulfasalazin ve metotreksat) kullanımları kaydedildi. Golimumab öncesi hastalık aktivite ölçütleri olarak akut faz yanıtları, BASDAI, BASFI ve ASDAS-CRP, ASDAS-ESH skorları hesaplanmıştır. Tedavi sonrası 3. ayda BASDAI sonuçları, BASDAI %50 cevabı ve 6. ayda ASDAS-CRP cevapları hesaplanmıştır.

Bulgular: Yüz beş AS hastası bu çalışmada değerlendirilmiştir. Hastaların %60'ı erkek, ortalama yaşı 37.0 (8.8), ortalama semptom süresi 7.6 (6.3) yıl, ortalama tanı süresi 5.5 (5.5) yıldır. HLA-B27 pozitifliği 20/36 (%55.5), üveit %6.5, pozitif aile öyküsü %28.5 hastada vardı. Golimumab öncesi 63 (%60) hastada DMARD ve/veya NSAİ ilaç, 42'sinde (%40) anti-TNF ilaç kullanılmıştır. Ortanca 6 ay takip süresi bulunan hastalarımızda 3. ayda BASDAI %50 cevabı anti-TNF naif hastalarda %48.5, daha önce anti-TNF kullanan hastalarda %35.0 olarak saptanmıştır. ASDAS-CRP klinik anlamlı düzelme oranları 6. ay sonunda anti-TNF naif grupta ve daha önce anti-TNF kullanan grupta sırasıyla %54.3 ve %35.1 olarak hesaplandı. Ortanca 6 aylık takip sonrasında hastalarımızın yaklaşık %80'inin golimumabı devam ettirmekte olduğu görüldü.

Sonuç: HÜR-BİO veri tabanının sonuçlarına göre, AS hastalarında golimumabın ülkemiz hastalarının yaklaşık yarısında etkili olduğu bu çalışmada gösterilmiştir. DMARD/NSAİ dirençli hasta gruplarında golimumab daha etkili olmakla birlikte, anti-TNF sonrasında da etkinlik elde edilmektedir.

Anahtar sözcükler: Ankilozan spondilit, golimumab, spondiloartrit

Summary

Objective: Anti-TNF therapies are known to be effective in Ankylosing spondylitis (AS) patients. Golimumab, an anti-TNF drug, have been available and get indication for AS patients in our country since January 2013. This study aimed to present the data on the efficacy of golimumab in patients with AS in a single center.

Methods: Golimumab has been get indication in AS patients since January 2013 in our country. This study was conducted in May, 2014. In this study, 105 AS patients according to the New-York criteria and taking golimumab therapy were examined. Patients were divided into two groups such as; anti-TNF naive and before anti-TNF user. Demographic and clinical features of patients were recorded. DMARD usages before and after golimumab therapy were recorded. Before golimumab therapy; the acute phase responses were noted, BASDAI, BASFI, ASDAS-CRP, ASDAS-ESR scores were calculated. After golimumab therapy at month 3. BASDAI and 50% BASDAI response and at month 6. ASDAS-CRP response were recorded.

Results: One hundred five AS patients were enrolled in this study. 60% of patients were male, mean age was 37.0 (8.8) years, mean duration of symptoms was 7.6 (6.3) years and mean duration of diagnosis was 5.5 (5.5) years. Of patients 55.5% (20/36) had HLA-B27 positivity, 6.5% had uveitis and 28.5% had positive family history. Before golimumab therapy 60% (63) of patients had been used DMARD and / or nonsteroidal anti-inflammatory drugs and 40% (42) of patients had been on anti-TNF drugs. In our patients with 6 months median follow-up period; at 3. month BASDAI 50% response in anti-TNF naive and before anti-TNF users were 48.5% and 35.0%, respectively. ASDAS-CRP clinically significant improvement rates at 6. month in anti-TNF naive and before anti-TNF users were 54.3% and 35.1%, respectively. After median follow-up 6 months; %80 of patients were continued golimumab therapy.

Conclusion: In our study, golimumab was shown to be effective in about half of AS. Although golimumab is more effective in anti-TNF naive patients, but effectivity is obtained in before anti-TNF users also.

Keywords: Ankylosing spondylitis, golimumab, spondylarthritis

İletişim / Correspondence:

Doç. Dr. Umur Kalyoncu. Hacettepe Üniversitesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, Ankara.

e-posta: umutkalyoncu@yahoo.com.tr

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

www.raeddergisi.org
doi:10.2399/raed.15.02986
Karekod / QR code:



Spondiloartritler (SpA); sakroiliak eklem ve omurga olmak üzere aksiyel iskeleti tutan kronik, sistemik, inflamatuvar bir hastalık grubudur. Başlıca üyeleri arasında; ankilozan spondilit (AS), psoriatik artrit (PsA), enteropatik artrit, reaktif artrit, farklılaşmamış SpA bulunmaktadır.^[1] Steroid olmayan anti-inflamatuvar ilaçlar (NSAID) tedavinin temelini oluşturmaktadır.^[2] Modifiye edici ajanlar (*disease modifying anti-rheumatic drugs*; DMARD), esas olarak SpA'nın periferik tutulumunda ve PsA'da kullanılmaktadır. AS hastalarında önemli tedavi seçeneklerinden birisi anti-tümör nekrosis faktör (anti-TNF) tedavileridir. Halen ülkemizde ilk piyasaya çıkış sırasına göre infliksimab, etanersept, adalimumab ve golimumab AS tedavisinde kullanılmaktadır. İnfliksimab, adalimumab ve golimumabın yapısı bivalent IgG monoklonal antikorudur. Adalimumab ve golimumab tamamen insan amino asiti içeren monoklonal antikorlardır.^[3] Antikorların Fc kısımlarının bilinen özellikleri, komplemanı fikse etmesi ve Fc reseptörü aracılı biyolojik aktiviteleridir. İnfliksimab, adalimumab ve golimumabın Fc kısımları bu fonksiyonu yerine getirir.

Golimumab, Ocak 2013 tarihinden itibaren ülkemizde AS endikasyonunda kullanıma girmiş bir anti-TNF ilaçtır. Her ülkenin farklı genetik ve çevresel alt yapısının olmasından dolayı bir ilaç kullanıma girdikten sonra o ilacın etkinliği ve yan etkileri yakın olarak gözlemlenmek gerekmektedir. Biz bu çalışmada tek merkezdeki AS hastalarında golimumab kullanımının etkinliğine dair verilerin sunulmasını amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Hacettepe Üniversitesi Biyolojik Veri Tabanı (HÜR-BİO) 2005 yılında oluşturulmuştur. Golimumab 2013 Ocak ayından itibaren ülkemizde AS tanısında kullanıma başlanmıştır. Bu inceleme Mayıs 2014 tarihinde yapılmıştır. Bu tarih itibarıyla HÜR-BİO veri tabanında spondiloartrit olup biyolojik tedavi kullanan 1344 hasta vardı. Bu çalışmada modifiye New-York kriterlerine göre AS tanısı olup golimumab kullanan 105 hasta incelenmiştir.

Golimumab tedavisi başlanmadan önce hastaların demografik özellikleri, ekstra-artiküler bulguları (üveit, psoriasis, inflamatuvar barsak hastalığı) ve spondiloartrit aile öyküleri sorgulanmıştır. HLA-B27 tetkiki var ise kaydedilmiştir. Golimumab öncesi hastalık aktivite ölçütleri olarak akut faz yanıtları (eritrosit sedimentasyon hızı ve C-reaktif protein), Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi (*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*; BASDAI), Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite Skoru (*Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score*; ASDAS), ASDAS-C-reaktif protein (CRP)/ASDAS-erit-

rosit sedimentasyon hızı (ESH) skorları hesaplanmıştır. ASDAS skoru; BASDAI'nin 2. (bel ağrısı), 3. (periferik eklem ağrısı), 6. (sabah tutukluğu süresi) sorularının yanında, hasta global skoru, CRP veya sedimentasyon hızı ile oluşturulmuş kompozit indekstir. ASDAS skoru <1.3 inaktif hastalığı, ASDAS >1.3 – <2.1 orta hastalık aktivitesini, ASDAS 2.1–3.5 yüksek hastalık aktivitesini, ASDAS >3.5 çok yüksek hastalık aktivitesini göstermektedir.^[4] AS hastalarında fonksiyonel durumu belirlemek amacıyla Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeksi (BASFI) kullanılmıştır.

Golimumab tedavisinin etkinliğinin gösterilmesi amacıyla BASDAI %50 cevabı (bazale göre BASDAI skorunda %50 azalma, ASDAS-CRP/ASDAS-ESH için klinik anlamlı düzelme (bazale göre ASDAS skorunda ≥ 1.1 puan azalma) ve ASDAS-CRP/ASDAS-ESH'da majör düzelme (≥ 2 puan azalma) kullanılmıştır. Tedavi sonrası ortalama olarak 3. ayda BASDAI sonuçları, BASDAI %50 cevabı ve 6. ayda ASDAS-CRP cevapları hesaplanmıştır.

Golimumab tedavisi öncesinde hastaların kullanmakta oldukları DMARD'lar ve varsa anti-TNF ilaçlar not edilmiştir. Buna göre hastalar iki gruba ayrılmıştır. Birinci grupta NSAI ilaç ve/veya DMARD sonrası golimumab tedavisi başlanan grubu oluşturmaktadır. İkinci grupta ise bir veya birden fazla anti-TNF (infliksimab, adalimumab veya etanersept) tedavi sonrası golimumab kullanımını oluşturmaktadır. Bu grup ayrıca kendi içerisinde anti-TNF'ye etkisizlik nedeniyle ve yan etki nedeniyle golimumab tedavisine geçilmesine göre alt gruplara ayrılmıştır.

İstatistik

Tüm istatistiksel değerlendirmelerinde Statistical Package for Social Sciences (SPSS) 15 for Windows programı (SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) kullanıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğuna Shapiro-Wilk analiz testiyle bakıldı. Ölçülebilir (nicel) verilerin dağılımı ortalama±standart sapma olarak ifade edildi. Normal dağılıma uymayan değişkenler medyan (ortanca) ve minimum-maximum değerleri ile ifade edildi. Normal dağılıma uyan verilerin hasta ve kontrol grubundaki farklılığına student t testi kullanılarak bakıldı. Normal dağılıma uymayan hasta ve kontrol grubu arasındaki farka ise Mann-Whitney U testi ile analiz edildi.

Bulgular

Yüz beş AS hastası bu çalışmada değerlendirilmiştir. Hastaların %60'ı erkek, ortalama yaşı 37.0 (8.8), ortalama semptom süresi 7.6 (6.3) yıl, ortalama tanı süresi 5.5 (5.5) yıldır. Hastaların %17.2'si beş yıl ve daha az eğitim

almışken, %40.2'si yüksek okul mezunuydular. Hastaların %47.5'i halen sigara içiyorken, %14.8'i geçmişte sigara içtiğini belirtmekteydi. Radyografik olarak tüm hastalarda sakroiliak grafide modifiye New-York kriterlerini dolduran sakroiliit vardı. Hastaların %5.2'ünde (77 hastada değerlendirildi) lumbal vertebralarda bambu kamışı görünümü veya ciddi spinal ankiloz bulguları varken, %7.8'inde radyografik kalça tutulumu mevcuttu. HLA-B27 pozitifliği 20/36 (%55.5), üveit %6.5, pozitif SpA aile öyküsü %28.5 hastada vardı. Golimumab öncesi hastaların %86'sında sulfasalazin, %19'unda metotreksat kullanmışlardı.

Golimumab öncesi 63 (%60) hastada DMARD ve/veya NSAİ ilaç, 42'sinde (%40) anti-TNF ilaç kullanılmıştır. Anti-TNF sonrası golimumab kullananların nedenleri 24'ünde anti-TNF etkisizliği (14'ü bir anti-TNF, 10'u en az iki anti-TNF dirençli), 18'inde ise anti-TNF yan etkisidir.

Golimumab öncesi hastalık aktivite ölçütleri **Tablo 1**'de gösterilmiştir. Hastalar ortalama 6 ay süreyle takip edilmiştir. 105 hastanın 66'sında golimumab kullanım süresi en az 3 aydı ve ilk takiplerine gelmeleri gerekmekteydi. Buna göre hastaların 53/66'sı (%80.3) merkezimizde golimumab kullanmaya devam ediyordu (DMARD/NSAİ dirençli grupta golimumabda devam %83.8, anti-TNF sonrası golimumabda devam %75.8). Son kontrolde ASDAS-CRP klinik anlamlı düzelme ve 3. ayda BASDAI %50'lik düzelme oranları **Tablo 1**'de gösterilmiştir.

Tartışma

Bildiğimiz kadarıyla HÜR-BİO'nun bu erken sonuçları golimumabın ülkemiz AS hastalarında etkinliğini gösteren ilk çalışmadır. Çalışmamızda golimumab tedavisi başlamadan önce hastalarımızın %60'ı DMARD ve/veya NSAİ ilaç alırken, %40'ı başka bir anti-TNF ilaç kullanmıştı. Ortalama 6 ay takip süresi bulunan hastalarımızda 3. ayda BASDAI %50 cevabı anti-TNF naive hastalarda %48.5, anti-TNF kullanma öyküsü olan hastalarda %35.0 olarak saptanmıştır. Ortalama 6 aylık takip sonrasında hastalarımızın yaklaşık %80'inin golimumabı devam ettirmekte olduğu görülmüştür.

Golimumabın AS hastalarında etkili olduğu GO-RAISE çalışması ile gösterilmiştir.^[5] Bu Faz III, randomize, çift kör, plasebo kontrollü çalışmada aktif AS hastaları (BASDAI \geq 4, bel ağrısı skoru \geq 4) 24 hafta boyunca, 4 haftada bir golimumab 50 mg, golimumab 100 mg veya plasebo alacak şekilde randomize edilmişlerdir. GO-RAISE çalışmasında primer son nokta ASAS %20 cevabıdır.^[5] Bizim çalışmamızda ise etkinlik için BASDAI %50 cevabı ve ASDAS cevabı alınmıştır. GO-RAISE çalışmasında BASDAI %50 cevabı da hesaplanmıştır. Buna

Tablo 1. Golimumab öncesi ve sonrası hastalık aktivite ölçütleri.*

	DMARD dirençli n=63	Anti-TNF dirençli n=24	Anti-TNF yan etki n=18
ESH mm/saat	19 (2-60)	14 (12)	21 (20)
CRP	1.3 (0.14-12.1)	1.0 (1.2)	1.8 (2.5)
BASDAI	6.1	6.2	2.9
BASFI	4.1	4.8	3.5
ASDAS-CRP	3.27 (0.66)	3.06 (0.60)	2.86 (1.00)
ASDAS-ESH	2.81 (0.68)	2.66 (0.62)	2.44 (0.96)
ASDAS-CRP klinik anlamlı düzelme (%)	54.3	35.1	
ASDAS-CRP majör düzelme	28.6	5.9	
BASDAI %50 düzelme	48.5	35.0	

*Veriler ortalama (SD) veya ortanca (minimum-maksimum) olarak verilmiştir. BASDAI %50 cevabı 3. ay, ASDAS-CRP düzelmeleri ise 6. ay sonuçlarına göre verilmiştir.

göre GO-RAISE çalışmasında 14. haftada BASDAI %50 cevabı %45.9 olarak verilmiştir.^[5] Bu oran bizim anti-TNF naive hastalarımızda saptanan %48.5 oranıyla benzerdir. Nitekim GO-RAISE çalışmasında daha önce anti-TNF tedavi alan hastalar dışlanmıştır. Bu sonuçlar da golimumabın ana çalışmasında saptanan etkinlik verisinin HÜR-BİO gerçek yaşam verisi ile örtüştüğünü göstermektedir. Öte yandan AS hastaları daha önce anti-TNF tedavi kullanmış ise ikinci veya üçüncü anti-TNF olarak golimumabın kullanılması ile etkinlik oranının düşmesi beklenmektedir. Ancak bu konuda detaylı bir çalışma literatürde bulunmamaktadır. Bizim çalışmamızda 42 hastanın daha önceden anti-TNF kullanma öyküsü vardı. Bunların çoğunda anti-TNF'ye etkisizlik nedeniyle golimumaba geçilmesi planlanmıştı. Bizim çalışmamızda hasta sayısı yetersiz olması nedeniyle anti-TNF etkisiz ve anti-TNF yan etki nedeniyle golimumab kullanılması arasındaki fark değerlendirilmeden topluca BASDAI %50 cevabı verilmiştir. Bu durumda da BASDAI %50 cevabı 3. ayda %48.5'den %35'e gerilemektedir.

Ankilozan spondilit tedavisinde etkinliği gösteren ölçümlerden birisi de ASDAS cevabıdır. Bizim çalışmamızda DMARD/NSAİ dirençli hasta gruplarında golimumab kullananlarda ASDAS majör düzelme 6. ayda %28.6 iken GO-RAISE çalışmasında bu oran %39.4'dür.^[6] Anti-TNF sonrasında golimumab başlanan hasta grubunda ise ASDAS majör düzelme %5.9'a kadar gerilemektedir. ASDAS-CRP klinik anlamlı düzelme oranları 6. ay sonunda DMARD/NSAİ dirençli hasta gruplarında ve anti-TNF sonrasında sırasıyla değerlendirildiğinde %54.3 ve %35.1 olarak hesaplandı.

İlaçların etkinliğini gösteren önemli parametrelerden birisi de ilaça kalımdır. Bizim merkezimizde ortalama 6 aylık takip sonrasında hastaların %80.3'ünün golimumabı devam ettirdiği görülmektedir. Golimumabın orijinal GO-RAISE çalışmasında bu oran 24. haftada %92'dir.^[5] HÜR-BİO ile GO-RAISE arasındaki fark birkaç sebepten kaynaklanıyor olabilir. En önemli sebep birisinin klinik kontrollü çalışma diğeri gerçekte yaşam verisi olmasıdır. Diğer yandan biz bu incelemede merkezimizde ilaca devam eden hastaların devam oranlarına da baktık. Öte yandan bilmekteyiz ki HÜR-BİO hastalarının yaklaşık yarısı Ankara dışından merkezimize başvurmuştur. Hastanın ilacını bölümümüzde almamış olması bu hastanın ilacını kestiği anlamına gelmez. Hasta bir başka merkezde de ilacına devam ediyor olabilir. Bu nedenle sonucumuzu şu şekilde vurgulamakta yarar vardır. HÜR-BİO/AS golimumab çalışmasında hastaların yaklaşık %80'sinin 6. ay sonrasında golimumab tedavisine devam ettiği kesindir.

Biz bu çalışmada golimumabın etkinlik verilerini verdik ancak golimumabın yan etkileri özellikle incelenmemiştir. Gerçekte polikliniğimize başvuran hastaların yan etkileri not edilmekle birlikte takipsiz olan hastalar bu çalışma özelinde ayrıca sorgulanmamıştır. Bu nedenle sağlıklı bir yan etki verisi verilememiştir. Takip süresinin göreceli kısa olması ve önemli bir hasta yüzdesinin ilk kontrollerinin yapılacak kadar zaman geçmemiş olması da çalışmamızın bir diğer limitasyonudur. Öte yandan bu çalışma ülkemizde AS hastalarında golimumabın gerçekte yaşamda, orijinal AS golimumab çalışmasına benzer etkinlikte olduğunu göstermesi açısından önemlidir.

Sonuç olarak golimumab ülkemiz hastalarında etkili bir tedavi seçeneğidir. Bekleneceği üzere daha önce anti-TNF tedavi kullanmamış hastalarda daha etkilidir. Ancak tersten bakılırsa daha önce anti-TNF kullanmış ve etkisizlik ve/veya yan etki nedeniyle önceki anti-TNF ilacı kesilmek zorunda kalmış hasta grubunun yaklaşık üçte birinde golimumab erken dönemde (3-6 ay içerisinde) etkili gibi görülmektedir.

Kaynaklar

1. Khan MA. Clinical features of ankylosing spondylitis. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, editors. Rheumatology. Edinburgh: Mosby; 2003:1161-81.
2. Baraliakos X, Braun J. Biologic therapies for spondyloarthritis: what is new? Curr Rheumatol Rep 2012;14:422-7.
3. Tracey D, Klareskog L, Sasso EH, Salfeld JG, Tak PP. Tumor necrosis factor antagonist mechanisms of action: a comprehensive review. Pharmacol Ther 2008;117:244-79.
4. Lukas C, Landewe R, Sieper J, et al.; Assessment of SpondyloArthritis international Society. Development of an ASAS-endorsed disease activity score (ASDAS) in patients with ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis 2009;68:18-24.
5. Inman RD, Davis JC Jr, van der Heijde D, et al. Efficacy and safety of golimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. Arthritis Rheum 2008;58:3402-12.
6. van der Heijde D, Deodhar A, Braun J, et al; GO-RAISE investigators. The effect of golimumab therapy on disease activity and health-related quality of life in patients with ankylosing spondylitis: 2-year results of the GO-RAISE trial. J Rheumatol 2014;41:1095-103.