

Remisyonunda olan romatoid artritli hastada tedavi kararı

Treatment decision in patient with rheumatoid arthritis in remission

Ayten Yazıcı 

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı Romatoloji Bilim Dalı, İzmir, Kocaeli, Türkiye

Öz

Romatoid artrit (RA) erişkinde en sık görülen inflamatuvar artrit olup, tedavisinde remisyon veya düşük hastalık aktivitesi hedeflenmektedir. Bu nedenle öncelikle RA'da kalıcı remisyon tanımının ve süresinin kesin olarak belirlenmesi gerekmektedir. Mevcut önerilere göre en az altı aydır remisyonunda olan ve sabit dozda hastalık modifiye edici ilaç (DMARD) kullanan hastalarda doz azaltılması önerilmektedir. Özellikle anti-siklik sitriline peptid sonucu negatif, inflamatuvar belirteçleri normal olan ve ultrasonografide aktif inflamasyonu olmayan hastalarda steroid kesildikten sonra biyolojik DMARD dozu veya sıklığının azaltılması, sonrasında konvansiyonel DMARD ile kombine kullanan ve halen remisyonunda olanlarda biyolojik DMARD'ın kesilmesi relaps açısından daha güvenli görünmektedir. Tek başına konvansiyonel DMARD kullananlarda ise sadece doz azaltılması önerilmektedir.

Anahtar Sözcükler: Romatoid artrit, remisyon, DMARD, relaps.

Abstract

Rheumatoid arthritis (RA) is the most common inflammatory disease in adults, and remission or low disease activity is targeted for treatment of RA. Therefore, the definition and duration of sustained remission for RA should be determined precisely. According to current recommendations, dose reduction is recommended in patients who use stable dose disease modifying antirheumatic drugs (DMARD) and have been in remission for at least 6 months. Tapering of biologic DMARD (dose or frequency) after steroid discontinuation may be considered, especially in patients who had negative anti cyclic citrullinated peptide, normal inflammatory markers and no active signal in ultrasonography. In persistent remission, discontinuation of biologic DMARD may be considered if treatment combined with a conventional DMARD. Only tapering is recommended for patients who use conventional DMARD as monotherapy.

Keywords: Rheumatoid arthritis, remission, DMARD, relapse.

Romatoid artrit (RA) erişkinde en sık görülen inflamatuvar artrittir ve son 30 yıl içerisinde tedavisi ile ilgili gelişmeler sayesinde günümüzde RA için tedavi hedefi olarak düşük hastalık aktivitesinden (DHA) hatta remisyon bahsedilir olmuştur. Özellikle erken dönemde tanı ve tedavi, hedefe yönelik yaklaşımlar ve sıkı kontrol, konvansiyonel hastalık modifiye edici ilaçların (kDMARD) yanı sıra biyolojik DMARD'ların (bDMARD) da kullanımı ile RA'da remisyon, ulaşılabilir bir hedef haline gelmiştir (1-4). Tüm bu gelişmelerin sonucunda son 10 yıldaki veritabanlarında bildirilen remisyon

oranlarının iki kat arttığı görülmüştür (%40-50 civarında) (4).

RA'da remisyonu değerlendirmek için çeşitli kompozit indeksler, ölçütler kullanılmaktadır (Tablo-1) (5). Bu ölçütlerden biri olan Amerikan romatoloji cemiyeti (ACR) - Avrupa romatoloji cemiyeti (EULAR) indeksine göre hastanın remisyonunda kabul edilebilmesi için şiş eklem sayısı, hassas eklem sayısı, hasta global değerlendirme ve c-reaktif protein (CRP)'nin hiçbirinin 1'i geçmemesi (Boolean remisyon) gerekmektedir.

Sorumlu yazar: Ayten Yazıcı
Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı Romatoloji Bilim Dalı, İzmir, Kocaeli, Türkiye
E-posta: burakdefy@hotmail.com

Tablo-1. Romatoid artrit remisyonu tanımlamak için kullanılan ölçütler (5).

Ölçütler	Remisyon	Düşük Hastalık Aktivitesi
Hastalık Aktivite Skoru (DAS) 28 Ağrılı eklem sayısı Şiş eklem sayısı Global sağlık CRP veya ESH	<2,6	2,6 – 3,2
Basitleştirilmiş Hastalık Aktivite İndeksi (SDAI) Ağrılı eklem sayısı Şiş eklem sayısı Hasta global değerlendirme Doktor global değerlendirme CRP	≤3,3	>3,3 – 11
Klinik Hastalık Aktivite İndeksi (CDAI) Ağrılı eklem sayısı Şiş eklem sayısı Hasta global değerlendirme Doktor global değerlendirme	≤2,8	>2,8 - 10
ACR-EULAR Remisyon İndeksler: SDAI, CDAI Boolean: Ağrılı eklem sayısı (28) Şiş eklem sayısı (28) Hasta global değerlendirme CRP	SDAI ≤3,3 CDAI ≤2,8 Boolean her biri ≤ 1	

CRP: c-reaktif protein, ESH: eritrosit sedimentasyon hızı

En sık kullanılan ve 28 eklem değerlendirildiği hastalık aktivite skorunda (DAS28) her bir değerlendirme kriterinin farklı ağırlığa sahip olduğu bir formül kullanılmaktadır. Mesela hassas eklem sayısı bu formülde şiş eklem sayısından iki kat daha fazla değere sahiptir. Ayrıca akut fazların da DAS28'de etkisi fazla; bu nedenle interlekin-6 (IL-6) veya janus kinaz (JAK) inhibitörleri gibi akut fazlara direkt etkili bir ilaç alanlarda hasta remisyonunda olmasa bile değerlerin düşük olabileceği unutulmamalıdır. Çalışmalara bakıldığında DAS28 ile bildirilen remisyon oranlarının ACR-EULAR'a göre daha yüksek olduğu (yaklaşık iki kat) görülmektedir (6). Fransa'dan yapılan bir çalışmada hasta (%47) ve doktorun (%53) değerlendirmesine göre hastaların yaklaşık yarısı remisyonunda olmasına karşın bu oran DAS28'e göre yaklaşık %62, klinik hastalık aktivite indeksine (CDAI) göre %36, basitleştirilmiş hastalık aktivite indeksine (SDAI) göre %40 ve ACR-EULAR'a göre %32 olarak bildirilmiştir (7). DAS28'e göre remisyonunda kabul edilen hastaların sıklıkla gerçek remisyon

ziyade minimal hastalık aktivitesine sahip olduğu ultrasonografi (USG) ve manyetik rezonans (MR) görüntülemelerinde sinovite ait bulguların varlığı ile gösterilmiştir. Pek çok çalışmada DAS28'e göre remisyonunda kabul edilip bDMARD'ı azaltılan fakat USG'de sinoviti olanlarda olmayanlara göre daha yüksek relaps riski olduğunu göstermiştir (4). Ayrıca DAS28'e göre remisyonunda kabul edilen ilaçları kesilen hastalarda alevlenme oranlarının EULAR-ACR indeksine göre remisyonunda kabul edilenlerden daha yüksek olduğu da görülmüştür (6). Bu nedenle remisyonunda bahsederken hangi ölçüğün kullanıldığı ve remisyon tanımının geçerliliği önemlidir. Remisyon kabul edilen hastalarda alttaki subklinik hastalık aktivitesini ölçmek ve alevlenme riskini gösterebilmek için görüntüleme ve serum belirteçlerine yönelik çalışmalar yapılmaktadır. Remisyon için klinik remisyonun yeterli olmadığını bunun yanında görüntüleme, serolojik ve immünolojik olarak da remisyonun hedeflenmesi gerektiğini belirten yayınlar mevcuttur (4).

Remisyonun tanımının yanında süresi de ilacı kesmek veya azaltmak için önemli bir faktördür. Remisyonadaki bir hasta tedaviye devam etse bile bir süre sonra remisyonun çıkabilmektedir. Bu nedenle remisyonun stabil ve sürdürülebilir olması gerekmektedir. Çalışmalarda kalıcı remisyon tanımlanırken birkaç aydan bir yıla kadar farklı zaman dilimlerinden bahsedilmektedir. Genel olarak en az altı ay süre ile ve en az üç vizitte (üç ayda bir hastanın değerlendirildiği varsayılarak) dökümente edilmiş remisyon kalıcı remisyon olarak kabul edilmekte ve bu sağlandığı takdirde ilaç değişikliği yapılabileceği önerilmektedir (4, 8). Yılmaz ve ark.'nın son dönemde yaptıkları bir çalışmada altıncı aydaki değerlerden ziyade 12. aydaki değerlerin kalıcı remisyon için daha belirleyici olduğu belirtilmiştir (9). Nitekim Asya-Pasifik romatoloji cemiyetinin (APLAR) önerilerinde de 12 aydan fazla remisyon olması durumunda ilaç değişikliğine gidilmesi önerilmektedir (10).

EULAR 2016 RA tedavi önerilerinde kalıcı remisyonun ulaşılması halinde öncelikle glukokortikoidlerin (GK) azaltılarak kesilmesi önerilmektedir. Sonrasında sabit dozda DMARD kullanırken remisyon devam ediyorsa biyolojik tedavinin azaltılabileceği, azaltmanın da doz azaltma veya aralık açma şeklinde yapılabileceği belirtilmektedir. Remisyonun girmiş hastalarda, kDMARD ile kombine kullanılıyorsa bDMARD'ların tedricen azaltıldıktan sonra kesilebileceği belirtilirken, tek başına kullananlarda hastaların çoğunda relaps görülmesi nedeni ile bDMARD'ın tamamen kesilmesi önerilmemektedir. Relaps sonrası hastaya aynı tedavi başlandığında hastaların yaklaşık %80'inde iyi yanıt alınsa da bazı hastalarda yanıtızsızlık gözlemlendiği bildirilmiştir. Uzun süreli kalıcı remisyon durumunda sadece kDMARD kullanan hastalar için doz azaltması önerilse de bu ilaçların tamamen kesilmesi pek önerilmemektedir (2). Benzer şekilde ACR 2015 önerilerinde de remisyonun olan hastalarda doz azaltılması önerilmekte, fakat tüm tedavilerin kesilmesi uygun görülmemektedir (3). Benzer önerileri sunan APLAR diğerlerinden farklı olarak 12 aydan uzun süreli remisyon sonrası tedavinin azaltılmasını önermektedir (10, 11). Türkiye romatoloji derneğinin (TRD) yukarıda bahsedilen önerilerden de yola çıkarak hazırladığı kılavuzda benzer önerilerin paylaşıldığı görülmektedir. Ek olarak bDMARD'ların, ancak bu ilaçların uygulama sıklıklarının üç katına kadar süre

uzatılabildiği takdirde kesilebileceği vurgulanmıştır (12).

DMARD'ların azaltılması veya kesilmesi sonrası hastalardaki remisyonun kalma veya relaps sıklıklarının incelendiği çalışmalar bu konuda yol gösterici olacaktır. Sadece kDMARD kullanan ve uzun süreli remisyonun olan RA hastalarında yapılan çalışmalarda ilaçlar kesildikten 3-5 ay sonra hastaların yaklaşık yarısında relaps olduğu görülmektedir (13-15). 7 yıllık takip sonrasında ise ilaçsız remisyon oranlarının %15'e kadar düştüğü ve bu oranın yerleşik RA'da daha da düşük olduğu bildirilmektedir (8, 14). Buna benzer çalışmalarda sadece çok az sayıda hastada ilaçsız kalıcı remisyon sağlanabildiği gözlemlendiği için hastaların çoğu için ilaçların tamamen kesilmesi, yani kDMARD'ların kesilmesi önerilmemektedir (2, 3, 10, 11).

Biyolojik tedavilerle ilgili verilere bakıldığında doz azaltıldığında kalıcı remisyon oranlarının %21-88, biyolojik ilaçlar kesildiğinde ise %13-89 arasında değiştiği görülmektedir. Bu çalışmaların hepsinde kullanılan değerlendirme ölçütünün DAS28 olduğu ve yüksek oran bildiren çalışmaların çoğunda remisyonun ziyade DHA'nin baz alındığı unutulmamalıdır (4). Yapılan çalışmalarda erken RA (%30-79) hastalarında yerleşik RA'lı (%13-48) hastalara göre iki kat daha fazla kalıcı remisyon oranları bildirilmektedir (16). HONOR çalışmasında "derin remisyon"da (DAS28 \leq 1.98) olan hastalarda bir yılın sonunda kalıcı remisyon oranlarının hafif remisyonun (DAS28: 1.98-2.6) olan hastalara göre çok daha yüksek, yani relapsın daha az olduğu görülmüştür (%68 vs %25; $p < 0,001$). Bu nedenle remisyon ölçütü olarak DAS28 kullanılacak ise remisyonun ziyade "derin remisyon"un ilaç değişikliği için baz alınması önerilmektedir (17).

bDMARD'lar için doz azaltılması veya ilaç kesilmesi sonrası relaps sıklığı da bu konuda önemli fikirler vermektedir. RETRO çalışması bu açıdan iyi bir çalışma olup 11 merkezden toplam 101 hastanın katıldığı bu çalışmada 12. ayın sonunda ilaç değişikliği yapılanların %34'ünde relaps görüldüğü, bDMARD dozu azaltılan hastalarda bu oranın %39'a, ilacı kesilenlerde ise %52'ye çıktığı bildirilmiştir (18). On altı randomize kontrollü çalışmanın dâhil edildiği 1264 hastalık bir meta-analizde ise anti-TNF ilacının kesilmesi sonrası relaps oranı %47 olarak bildirilmiştir (19). Ayrıca başka bir meta-analizde biyolojik ilacın kesilmesi (RR: 1,97; %95 CI: 1,43-2,73) veya dozunun azaltılmasının (RR:1,23; %95 CI: 1,06-

1,42) relaps için bir risk faktörü olduğu vurgulanmıştır (20). Relaps sonrası biyolojik tedaviye tekrar başlandığında tedavi yanıtı %74-84 arasında bildirilmekte (21) ve anti sitriline protein antikör (ACPA) pozitifliğinin relaps için iyi bir prediktör olduğu belirtilmektedir (4, 18, 22).

Biyolojik veya hedefe yönelik tedavilerde ilaç dozunu azaltmaya veya tamamen kesebilmeye yönelik prediktörlerin varlığı tedavi değişikliğinde yol gösterici olabilir. Bu amaçla toplam 5724 hastayı içeren 34 çalışmalık bir derlemede özellikle DHA'nin (13 çalışma), iyi fiziksel fonksiyonun (6 çalışma), negatif veya düşük titre romatoid faktör (RF) (5 çalışma) veya ACPA'nın (3 çalışma) iyi birer prediktör olduğu belirtilmektedir. Ayrıca CRP (3 çalışma) veya eritrosit sedimentasyon hızı (ESH)'nin (3 çalışma), kısa hastalık süresi (3 çalışma) ve

USG'de düşük sinyalin (3 çalışma) görülmesi de önemli faktörler arasında sayılmaktadır (23).

Sonuç

Remisyonda olan RA'lı hastalarda öncelikle kalıcı remisyon için kesin bir tanım ve sürenin belirlenmesi gerekmektedir. Şimdilik elde edilen veriler ve önerilere göre en az altı aydır remisyon olduğu bilinen ve sabit dozda DMARD kullanan hastalarda doz azaltılması önerilmektedir. Özellikle anti-CCP'si negatif olan, inflamatuvar belirteçleri normal olan ve USG'de aktif inflamasyonu olmayan hastalarda steroid kesildikten sonra remisyonun devamı halinde bDMARD dozu veya sıklığının azaltılması güvenli gözükmemektedir. kDMARD ile kombine kullananlarda bDMARD kesilmesi düşünülebilir. Tek başına kDMARD kullananlarda ise sadece doz azaltılması önerilmekte tüm ilaçların kesilmesi önerilmemektedir.

Kaynaklar

1. Gerd RB, Pope JE. Novel treatment strategies in rheumatoid arthritis. *Lancet* 2017; 389: 2338-48.
2. Smolen JS, Landewe 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* 2016; 76: 960-77.
3. Singh JA, Saag KG, Bridges SL Jr, et al. 2015 American College of Rheumatology guideline for the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol* 2016; 68: 1-26.
4. Schett G, Emery P, Tanaka Y, et al. Tapering biologic and conventional DMARD therapy in rheumatoid arthritis: current evidence and future directions. *Ann Rheum Dis*. 2016; 75 (8): 1428-37.
5. Smolen SF, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *Lancet* 2016; 388: 2023-38.
6. Aletaha D, Smolen JS. Remission in rheumatoid arthritis: missing objectives by using inadequate DAS28 targets. *Nat Rev Rheumatol* 2019; doi: 10.1038/s41584-019-0279-6. (Epub ahead of print)
7. Dubost JJ, Pereira B, Fan A, Soubrier M. Rate of remission among rheumatoid arthritis patients being treated by rheumatologist in routine practice. *Joint Bone Spine* 2019; doi: 10.1016/j.jbspin.2019.03.006. (Epub ahead of print)
8. Ajeganova S, Huizinga T. Sustained remission in rheumatoid arthritis: latest evidence and clinical considerations. *Ther Adv Musculoskel Dis* 2017; 9: 249-62.
9. Yılmaz-Oner S, Gazel U, Can M, Atagunduz P, Direskeneli H, Inanc N. Predictors and the optimal duration of sustained remission in rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2019; doi: 10.1007/s10067-019-04654-7. (Epub ahead of print)
10. Lau, CS, Chia F, Dans L, et al. 2018 update of the APLAR recommendations for treatment of rheumatoid arthritis. *Int J of Rheum Dis* 2019; 22: 357-75.
11. Lau CS, Chia F, Harrison A, et al. APLAR rheumatoid arthritis treatment recommendations. *Int J of Rheum Dis* 2015; 18: 685-713.
12. Cefle A, Keser G, Terzioğlu E ve ark. Türkiye Romatoloji Derneği romatoid artrit ulusal tedavi önerileri. *Ulus Romatol Derg* 2018; 10: 81-4.
13. Baker KF, Skelton AJ, Lendrem DW, et al. Predicting drug-free remission in rheumatoid arthritis: A prospective interventional cohort study. *J Autoimmun* 2019; doi: 10.1016/j.jaut.2019.06.009. (Epub ahead of print)
14. Van den Broeke M, Lems WF, Allaart CF. BeSt practice: the success of early-targeted treatment in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2012; 30: S35-8.

15. Sanmarti R, Veale DJ, Martin-Mola E, et al. Reducing or maintaining the dose of subcutaneous tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis in clinical remission: a randomized, open-label trial. *Arthritis Rheumatol*. 2019; doi: 10.1002/art.40905. (Equb ahead of print)
16. Tanaka Y. Stopping tumour necrosis factor-targeted biological DMARDs in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2016;55(suppl 2):ii15-ii22.
17. Tanaka Y, Hirata S, Kubo S, et al. Discontinuation of adalimumab after achieving remission in patients with established rheumatoid arthritis: 1-year outcome of the HONOR study. *Ann Rheum Dis* 2015; 74: 389-95.
18. Haschka J, Englbrecht M, Hueber AJ, et al. Relaps rates in patients with rheumatoid arthritis in stable remission tapering or stopping antirheumatic therapy: interim results from the prospective randomised controlled RETRO study. *Ann Rheum Dis* 2016; 75: 45-51.
19. Mangoni AA, Okaily FA, Almoallim H, Rashidi SA, Mohammed RHA, Barbary A. Relapse rates after elective discontinuation of anti-TNF therapy in rheumatoid arthritis: a meta-analysis and review of literature. *BMC Rheumatol* 2019; doi: 10.1186/s41927-019-0058-7. (Equb ahead of print)
20. Henaux S, Ruysen-Witrand A, Cantagrel A, et al. Risk of losing remission, low disease activity or radiographic progression in case of BDMARD discontinuation or tapering in rheumatoid arthritis: systemic analysis of the literature and meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 2018; 77: 515-22.
21. Tanaka Y, Hirata S. Is it possible to withdraw biologics from therapy in rheumatoid arthritis? *Clin Ther* 2013; 35: 2028-35.
22. Tanaka Y, Hirata S. Intensive intervention can lead to a treatment holiday from biological DMARDs in patients with rheumatoid arthritis. *Drugs* 2014; 74 (18): 2129-39.
23. Schlager L, Loiskandl M, Alehata D, Radner D. Predictors of successful discontinuation of biologic and targeted synthetic DMARDs in patients with rheumatoid arthritis in remission or low disease activity: a systematic literature review. *Rheumatology (Oxford)* 2019; doi: 10.1093/rheumatology/kez276. (Equb ahead of print).