



## Ankilozan Spondilitli Hastalarda Etanercept Tedavisinin Etkinliği ve Güvenilirliği<sup>+</sup>

Gökhan Kalı\*, Yüksel Ersoy\*\*, Bekir Durmuş\*\*, Zuhâl Altay\*\*, Özlem Baysal\*\*, Yasemin Ersoy\*\*\*

\* Malatya Devlet Hastanesi, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Kliniği, Malatya

\*\* İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Malatya

\*\*\* İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Malatya

**Amaç:** Bu çalışmanın amacı; ankilozan spondilit (AS)'li hastalarda etanercept tedavisinin etkinliğini ve güvenilirliğini araştırmaktır.

**Gereç ve Yöntem:** 21 AS'li hasta tedavi öncesi ve 6 aylık tedaviden sonra klinik ve laboratuvar parametrelerle değerlendirildi. Tedavinin etkinliği ayrıca Uluslararası AS Çalışma Grubu (ASAS)'nin AS'te tedaviye yanıt kriterleri olan ASAS-20, ASAS-40, ASAS-5/6, ASAS parsiyel remisyon ve BASDAI-50 yanıtı ile belirlendi.

**Bulgular:** 6 aylık etanercept tedavisinden sonra klinik ve laboratuvar değerlendirme parametrelerinin tümünde istatistiksel olarak anlamlı iyileşme görüldü. Ayrıca 18 hastada ASAS-20, 16 hastada ASAS-40, 14 hastada ASAS-5/6, 10 hastada ASAS parsiyel remisyon ve 16 hastada BASDAI-50 yanıtları elde edildi. Ciddi yan etki nedeni ile tedaviyi bırakmak zorunda kalan hasta olmadı. 4 hastada enjeksiyon yeri reaksiyonu, 1 hastada eritem, 1 hastada bulantı-kusma şikayeti tespit edildi.

**Sonuç:** Bulgularımız, etanercept tedavisinin AS'li hastalarda etkili olduğunu ve güvenle kullanılabileceğini göstermektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Etanercept, Ankilozan Spondilit, Etkinlik, Güvenilirlik

### Efficacy and Safety of Etanercept in Patients with Ankylosing Spondylitis

**Objective:** The aim of this study was to evaluate efficacy and safety of etanercept in patients with ankylosing spondylitis (AS).

**Material and Methods:** 21 patients with AS were evaluated before and after 6 months of etanercept treatment based on the clinical and laboratory parameters. Clinical efficacy was determined using criteria defined by the assessment in AS (ASAS) International Working Group (ASAS-20 ASAS-40, ASAS-5/6, and ASAS partial remission) and BASDAI-50 responses.

**Results:** There were statistically significant improvements in all clinical and laboratory parameters after the six months of etanercept treatment ( $p < 0.001$ ). Additionally, ASAS-20 was achieved in 18 of 21 patients. ASAS-40, ASAS-5/6, ASAS partial remission and BASDAI-50 were achieved in 16, 13, 10 and 16 patients, respectively. None of the patients withdrew from etanercept treatment because of serious adverse effect. Injection site reaction in 4, erythema in 1, and nausea and vomiting in 1 patients were observed throughout of the study.

**Conclusion:** Our results demonstrated that etanercept treatment was safe and effective in AS patients.

**Key Words:** Etanercept, Ankylosing Spondylitis, Efficacy, Safety

+Bu çalışmanın özeti, 07-11 Nisan 2010 tarihinde Antalya'da yapılan "4. Türk Romatoloji Kongresi"nde poster olarak sunulmuştur.

Spondiloartropatilerin prototipi olan ankilozan spondilit (AS), kronik, enflamatuar romatizmal bir hastalıktır.<sup>1</sup> Primer olarak aksiyel iskeleti etkilemekle birlikte periferik eklem tutulumu da yapabilmektedir. Progresif seyreden AS'te ilk on yıl içinde, geri dönüşümü olmayan deformiteler ve fonksiyonel kayıplar görülebilmektedir.<sup>2</sup> Son yıllara kadar AS'li hastaların tedavisi; eğitim, düzenli bireysel ve grup egzersizleri, hidroterapi ve diğer fizik tedavi yöntemleri ile birlikte uygun dozlarda non-steroidal anti-inflamatuar ilaçlar (NSAI)'dan

oluşuyordu.<sup>3,4</sup> Tümör nekrotizan faktör  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )'yı bloke eden ajanların tedavi alanına girmesiyle birlikte farmakoterapötik tüm yöntemlerde dramatik değişimler meydana gelmeye başladı. İlk ortaya çıkan anti-TNF- $\alpha$  ajanlardan olan etanercept ve infliximab'ın AS'li hastalarda semptom ve bulguları düzeltmede oldukça etkili oldukları görüldü.<sup>3</sup> AS'li hastaların kan ve sinoviyal sıvılarında artmış olduğu gösterilen TNF- $\alpha$ ; AS patogenezinde ortaya çıkan enflamasyonun önemli bir parçası olarak rol oynamaktadır.<sup>5</sup>

Başvuru Tarihi: 19.04.2010, Kabul Tarihi: 27.04.2010

Bir rekombinant dimerik füzyon proteini olan etanercept; iki solubl molekülün birleşimidir. Etanercept serumda dolaşan ve membrana bağlı her iki TNF- $\alpha$ 'yı da bağlayarak biyolojik aktivitesini bloke etmektedir. TNF- $\alpha$  makrofajlar başta olmak üzere diğer bazı hücrelerde enflamatuvar, immün, enfeksiyöz ve diğer zararlı stimullara cevap olarak salınan proenflamatuvar bir sitokindir. TNF- $\alpha$ 'nın romatolojik hastalıkların patogenezinde anahtar rol oynadığı düşünülmektedir.<sup>6</sup>

Kontrollü klinik çalışmalar TNF- $\alpha$ 'yı bloke edici ajanların AS'te güvenli ve etkili bir şekilde kullanılabileceğini göstermektedir.<sup>2,7-9</sup> Aynı zamanda hastaların yaşam kalitesinde de belirgin düzelmeye yol açmaktadır.<sup>10</sup> Tamamıyla insan kaynaklı bir TNF- $\alpha$  reseptör antagonisti olan etanercept'in AS'li hastalar tarafından iyi tolere edilen bir ajan olduğu randomize kontrollü klinik çalışmalarla gösterilmiştir.<sup>1,11</sup> Bu çalışmanın amacı; kliniğimiz tarafından düzenli olarak takip edilen AS'li hastalarda etanercept tedavisinin etkinliğini ve güvenilirliğini araştırmaktır.

## Gereç ve Yöntem

Bu çalışmaya, İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı'na 2006-2008 tarihleri arasında başvuran; 1984 Modifiye New York kriterlerine<sup>12</sup> göre AS tanısı konmuş hastalar alındı. Sulfasalazin ve en az iki NSAİ'ye 3 ay süreyle yanıtızlık ve/veya yan etki nedeniyle etanercept tedavisine geçilen 21 AS'li hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Bath AS Disease Activity Index (BASDAI) skoruna göre hastalık aktivitesi  $\geq 4$  olan hastalar çalışmaya dahil edildi. AS dışında romatizmal, ortopedik, nörolojik, kardiyovasküler ve enfeksiyöz hastalıklar gibi lokomotor sistem ve kan tablosunu etkileyebilecek hastalığı olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Hastalar; yaş, cinsiyet, kilo, boy, semptom süresi, hastalık süresi ve sabah tutukluğu süresi açısından sorgulandılar. Tedaviye başlamadan önce ve sonra klinik ve laboratuvar parametreler kaydedildi. Hastalar haftada iki kez subkutan olarak uygulanan 25 mg etanercept ile 6 ay süre ile tedavi edildiler.

## Klinik ve laboratuvar değerlendirmeler

Ağrı, doktorun global değerlendirmesi (DrGD) ve hastanın global değerlendirmesi (HGD) 100 mm'lik vizüel analog skala (VAS) ile değerlendirildi.<sup>13</sup> Laboratuvar analizlerinden eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) (mm/saat) Westergreen yöntemi ile C-reaktif protein (CRP) (mg/dl) ise nefelometrik yöntemle bakıldı.

Hastalık aktivitesi; BASDAI<sup>14</sup> fonksiyonel kısıtlılık; Bath AS Functional Index (BASFI)<sup>15</sup> ve Health Assessment Questionnaire for Spondyloarthropathies (HAQ-S)<sup>16</sup>, spinal mobilite; Bath AS Metrology Index (BASMI)<sup>17</sup>, yaşam kalitesi; AS Quality of Life (ASQoL)<sup>18</sup> ve entezit varlığı, Maastricht AS Enthesitis Score (MASES)<sup>19</sup> ile değerlendirildi.

Etanercept tedavisinin etkinliğini değerlendirmede ayrıca Uluslararası Spondiloartropati Çalışma Grubu (ASAS) tarafından belirlenen ASAS-20, ASAS-40, ASAS-5/6, ASAS parsiyel remisyon ve BASDAI-50 yanıtları kullanıldı.<sup>20</sup>

İstatistiksel analizler; SPSS versiyon 16.0 istatistik yazılımı (SPSS, Chicago, IL, USA) kullanılarak yapıldı. Parametrik veriler ortalama $\pm$ standart sapma olarak, nonparametrik veriler sayı (n) olarak ifade edildi. Verilerin normal dağılım gösterip göstermedikleri Kolmogorov-Smirnov testiyle belirlendi. Verilerin normal dağılım göstermesi nedeniyle tedavi öncesi ve tedavi sonrası parametrelerin karşılaştırılmasında eşleştirilmiş iki grup t-testi kullanıldı.  $p < 0.05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## Bulgular

Çalışmaya alınan hastaların demografik özellikleri Tablo 1'de gösterildi.

**Tablo 1.** Ankilozan spondilitli hastaların demografik özellikleri.

	Ortalama $\pm$ SS (min-maks)
Yaş, yıl	35.95 $\pm$ 9.70 (22-48)
Boy, cm	171.76 $\pm$ 10.27 (145-190)
Kilo, kg	68.80 $\pm$ 14.57 (44-90)
VKİ, kg/m <sup>2</sup>	23.13 $\pm$ 3.30 (17.63-29.06)
Semptom süresi, yıl	11.71 $\pm$ 7.43 (3-30)
Hastalık süresi, yıl	5.90 $\pm$ 5.12 (1-18)

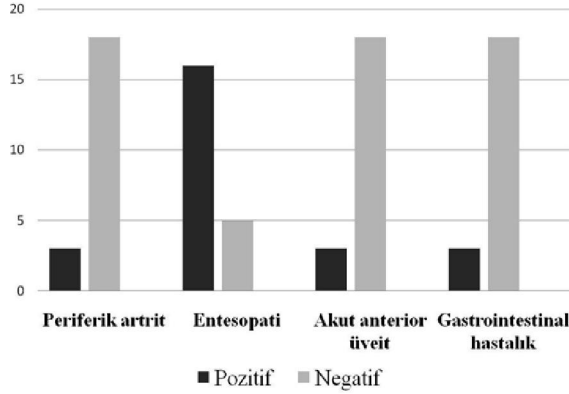
SS, standart sapma; VKİ, vücut kitle indeksi

Hastaların yaş ortalaması 35.95 $\pm$ 9.70 (22-48) idi. 21 hastanın 2'si kadın 19'u erkek idi. Üç hastada periferik artrit, 16 hastada entesopati, 3 hastada akut anterior üveit ve 3 hastada AS'ye bağlı gastrointestinal hastalık gözlemlendi (Şekil 1).

Hastaların 18'inde HLA-B27 ve 5'inde ise aile öyküsü pozitif idi. Şikayetlerin başlama süresi ortalama 11.71 $\pm$ 7.43 (3-30) yıl, tam süresi ortalama 5.90 $\pm$ 5.12 (1-18) yıl olarak bulundu. Olguların hiçbirinde geçirilmiş veya aktif tüberküloz öyküsü yok iken, 2 hastanın ailesinde tüberküloz öyküsü mevcuttu. Yapılan PPD testlerine göre 21 hastanın 17'si 5 mm ve üzerinde değerlendirildi ve izoniasid (INH) profilaksisi uygulandı.

## Ankilozan Spondilitli Hastalarda Etanercept Tedavisinin Etkinliği ve Güvenilirliği

Dört hastada; 5 mm'nin altında değerlendirildi ve profilaksiye gerek duyulmadı.



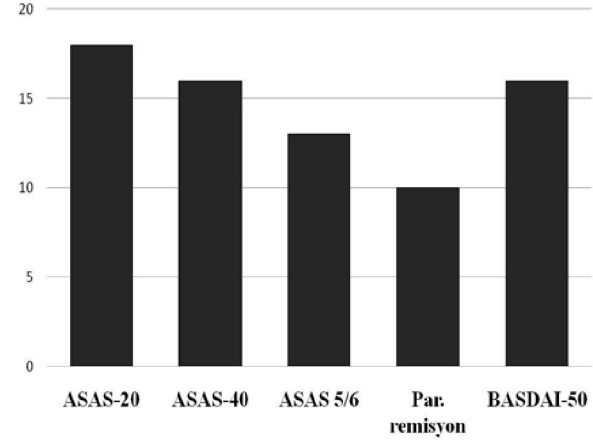
Şekil 1. AS'li hastalarda görülen ekstraartiküler bulgular.

Tedavi öncesi ve tedavi sonrası hastalık aktivite kriterleri ve fonksiyonel kısıtlılık, spinal mobilite, yaşam kalitesi ve entezit skorlarının sonuçları Tablo 2'te özetlendi.

Hastalar tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırıldığında ağrı, HGD, DrGD, sabah tutukluğu, ESH ve CRP düzeyleri açısından istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı iyileşme elde edildi ( $p < 0.001$ ). Hastaların tedavi öncesi ve sonrası BASDAI, BASFI, HAQ-S, BASMI, ASQoL ve MASES skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ( $p < 0.001$ ).

ASAS çalışma grubu tarafından oluşturulan ASAS-20, ASAS-40, ASAS-5/6 ve ASAS parsiyel remisyon kriterleri ve BASDAI-50 yanıtına göre çalışmadaki 18 hastada ASAS-20 yanıtı elde edilirken, 16 hastada ASAS-40 yanıtı, 13 hastada ASAS-5/6 yanıtı ve 10 hastada ise ASAS parsiyel remisyon yanıtı elde etti. 16

hastada BASDAI-50 yanıtı elde edildi (Şekil 2).



Şekil 2. 6 aylık etanercept tedavisi sonunda elde edilen ASAS yanıtları.

Etanercept tedavi edilen hastalar tarafından iyi tolere edildi. Altı aylık tedavi periyodunda sadece 6 hastada yan etki görüldü. Dört hastada enjeksiyon yeri reaksiyonu, 1 hastada döküntü ve 1 hastada bulantı-kusma meydana geldi. Hiçbir hastada tedavinin bırakılmasına yol açacak kadar ciddi yan etki görülmedi.

### Tartışma

AS'li hastaların tedavisinde NSAİ önemli bir yer tutmaktadır. Ancak bu ilaçların hastalığı kontrol altına alabilme etkileri yoktur. Sülfasalazin gibi hastalığı modifiye edici uzun etkili ilaçların etkilerinin ise son dönemde yapılan araştırmalarda periferik semptomlar üzerinde etkilerinin kısıtlı olduğu ve aksiyel bulgularda

Tablo 2. Tedavi öncesi ve sonrası klinik değerlendirme parametrelerinin karşılaştırılması.

	Tedavi öncesi Ortalama±SS (min-maks)	Tedavi sonrası Ortalama±SS (min-maks)	P
Ağrı, 0-100mm	73.80±18.56 (50-100)	19.04±15.78 (0-50)	< 0.0001
HGD, 0-100mm	72.38±14.80 (50-100)	20.00±15.16 (0-60)	< 0.0001
DrGD, 0-100mm	62.38±14.80 (30-80)	20.47±9.73 (0-40)	< 0.0001
Sabah tutukluğu, dk	75.71±51.94 (20-180)	11.42±7.60 (0-30)	< 0.0001
ESH, mm/saat	48.76±32.73 (3-120)	13.33±10.40 (2-44)	< 0.0001
CRP, mg/dl	30.22±37.61 (3.2-133)	6.32±4.78 (3-17.4)	< 0.0001
BASDAI	5.83±1.54 (4.1-8.3)	1.73±1.23 (0-4.4)	< 0.0001
BASFI	5.40±1.83 (1.8-7.6)	2.33±1.73 (0.4-6.0)	< 0.0001
BASMI	3.95±2.97 (0-9)	2.66±2.57 (0-8)	0.001
ASQoL	11.08±6.10 (0.8-18)	3.50±4.10 (0-15)	< 0.0001
HAQ-S	1.29±0.56 (0.4-2.22)	0.52±0.39 (0-1.30)	< 0.0001
MASES	4.47±6.10 (0-11)	1.23±1.51 (0-5)	< 0.0001

HGD, hastanın global değerlendirmesi; DrGD, doktorun global değerlendirmesi; ESH, eritrosit sedimentasyon hızı; CRP, C-reaktif protein; BASDAI, Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; BASFI, Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index; BASMI, Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index; HAQ-S, Health Assessment Questionnaire for Spondyloarthropathies; ASQoL, Ankylosing Spondylitis Quality of Life; MASES, Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score

etkili olmadığı belirlenmiştir. Son yıllarda TNF- $\alpha$  blokerlerinin romatoid artrit (RA) gibi AS'de de kullanımı gün geçtikçe artmaktadır. Yapılan çalışmalarda TNF- $\alpha$  blokerlerinden olan etanercept'in AS'li hastaların tedavisinde oldukça hızlı ve anlamlı iyileşme sağladığı görülmüştür.<sup>1,11,21-23</sup>

Biz bu çalışmada; kliniğimizde düzenli olarak takip edilen 21 AS'li hastada etanercept tedavisinin ilk 6 ay sonunda; hastalık aktivitesi, fonksiyonel durum, mobilite, yaşam kalitesi açısından etkinliğini ve yan etki profilini araştırdık. Ayrıca ASAS tarafından belirlenen tedavi yanıtı kriterlerinden ASAS-20, ASAS-40, ASAS-5/6, ASAS parsiyel remisyon ve BASDAI-50 yanıtı da etanercept tedavisinin etkinliğini değerlendirmek amacıyla kullanıldı. Çalışma sonucunda; ağrı, HGD, DrGD ve sabah tutukluğunda belirgin bir düzelme saptandı. Hastalık aktivitesi (BASDAI), fonksiyonel durum (BASFI ve HAQ-S), spinal mobilite (BASMI) ve entezopati (MASES) değerlerinde belirgin iyileşme saptandı. Laboratuvar parametrelerinde ESR ve CRP değerlerinde belirgin derecede azalma kaydedildi. Hastaların 18'inde ASAS-20 yanıtı, 16'sında ASAS-40 yanıtı, 13'ünde ASAS-5/6 yanıtı ve 10'unda ASAS parsiyel remisyon yanıtı elde edildi. 16 hastada ise BASDAI-50 yanıtı elde edildi. Hastaların hiçbirinde tedaviyi bırakıracak düzeyde ciddi bir yan etkiye rastlanmadı.

Çalışmamızda yer alan hasta sayısı az olmasına rağmen demografik ve klinik özellikler açısından Bodur ve arkadaşlarının Türk toplumunda yaptıkları çalışma ile uyumlu bulundu.<sup>24</sup> Hastalarımızın yaş ortalaması 35.95 $\pm$ 9.70 yıl, hastalık başlangıç süresi 11.76 $\pm$ 7.27 yıl ve tanı süresi ise ortalama 5.90 $\pm$ 5.12 yıl idi. Çalışmamızda yer alan hastaların %23.4'ünde aile öyküsü mevcuttu ve %85.7'sinde HLA-B27 pozitif olarak bulundu. Çalışmamızda hastaların %14.3'ünde periferik artrit, %76.2'sinde entezopati, %14.3'ünde göz tutulumu, %14.3'ünde gastrointestinal sistem tutulumu mevcuttu. Yukarıda bahsedilen Bodur ve arkadaşlarının<sup>24</sup> aynı çalışmasında, AS'li hastaların ortalama yaşları 38.1 $\pm$ 10.6 yıl, hastalık süresi 11.5 $\pm$ 7.9 yıl ve tanı süresi 8.9 $\pm$ 6.4 yıl olarak bildirilmiştir. Hastaların %91'inde HLA-B27 pozitifliği, %29.4'ünde periferik artrit, %59.4'ünde entezopati, %12.6'sında göz tutulumu ve %3.3'ünde gastrointestinal sistem tutulumu olduğu rapor edilmiştir. Bizim çalışmamızda entezopati sıklığı yüksek, periferik eklem tutulumu düşük bulunmuştur. Bu durum çalışmaya alınan sayısının az olmasına bağlandı.

Çalışmamızın sonuçları etanercept ve diğer anti-TNF ajanlarla yapılan AS tedavi çalışmalarının sonuçları ile benzerlik göstermekteydi.<sup>22,23,25,26</sup> Lee ve arkadaşları bizim çalışmamızda olduğu gibi 6 ay süreyle tedavi ettikleri Kore'li hastalarda 25 mg etanercept dozunun

AS tedavisinde yeterli olduğunu belirtmişlerdir.<sup>26</sup> Yine Kore'de yapılan bir çalışmada Choi ve arkadaşları 3 ay gibi daha kısa süreli etanercept tedavisinin etkinliğini ve güvenilirliğini değerlendirdikleri araştırmalarında; ASAS-20, 40 ve 5/6 cevabında sırasıyla %79.8, %58.5 ve %62.8 düzelme bulmuşlardır. Üçüncü ayın sonunda BASDAI, BASFI, BASMI ve SF-36 skorlarında anlamlı iyileşme saptamışlar ve tedavi edilen hastalarda tüberküloz da dahil hiçbir ciddi yan etki gelişmediğini ifade etmişlerdir.<sup>22</sup> Kırk aktif AS'li hastada haftada iki kez 25 mg subkutan etanercept tedavisinin etkinliğini plasebo ile karşılaştıran bir çalışmada; sabah tutukluğu, spinal ağrı, fonksiyonel durum, HGD ve eklem şişliğindeki %20 düzelme iyileşme kriteri olarak belirlenmiş ve 4. ayın sonunda hastaların %80'inde hızlı ve kalıcı iyileşme saptanmıştır.<sup>25</sup> Brandt ve arkadaşlarının yaptığı kısa süreli etanercept tedavisinin ilk 6 haftasında hastaların %57'sinde BASDAI-50 yanıtında düzelme tespit edilirken, plasebo alanların sadece %6'sı bu yanıtı ulaşabilmiştir.<sup>1</sup>

Şimdiye kadar üzerinde durduğumuz çalışmalar 6 ay ve daha kısa süreli çalışmalardan oluşuyordu. Bir yıl ve daha uzun süreli çalışmalarda da etanercept'in etkinliği ve güvenilirliği ile ilgili bir çok araştırma yapılmıştır. Çok merkezli bir çalışmada 229 AS'li hastada etanercept ve infliximab tedavisinin etkinliği araştırılmış ve ağrı, sabah tutukluğu, BASDAI, ESH ve CRP değerlerinde anlamlı iyileşmeler kaydetmişlerdir. Etanercept ile tedavi edilen hastaların %79'unda, ASAS-20 ve %60'ında ise BASDAI-50 yanıtı elde etmişlerdir.<sup>23</sup> Davis ve arkadaşlarının yaptığı, çok merkezli, plasebo kontrollü iki yıllık tedavi sürecinin olduğu hastalık düzeyi orta ve şiddetli olan 277 AS'li hastadan oluşan çalışmada; 12. haftada %59 hastada, 24. haftada %57 hastada ASAS-20 yanıtı elde etmişlerdir. Ağrı, global değerlendirme, fonksiyon ve enflamasyondan oluşan ASAS komponentlerinin tümünde anlamlı iyileşme sağlamışlardır. Güvenilirlik profilini de RA ve psöriyatik artritli hastalarda yapılan çalışmalara benzer bulmuşlardır.<sup>11</sup> Yine çok merkezli randomize çift kör ve 356 hasta ile yapılan bir çalışmada etanercept'in farklı dozlarının etkinliği değerlendirilmiştir. Hastalar üç gruba ayrılmış; 1. gruba haftada bir kez etanercept 50 mg, 2. gruba haftada iki kez etanercept 25 mg ve 3. gruba ise plasebo uygulanmıştır. Etanercept 25 mg alan grupta BASDAI ve BASFI'de sırasıyla %40.8 ve %43'lük iyileşme sağlandığı bildirilmiştir. Etanercept 25 mg alan gruptaki hastaların %71.3'ünde ASAS 20, %53.3'ünde ASAS 40 ve %72'sinde ise ASAS 5/6 yanıtı elde ettiği bildirilmiştir.<sup>27</sup> TNF- $\alpha$ 'nın immun sistem yanıtında kritik bir medyatör olması ve konakçı savunma sisteminde önemli bir rol alması nedeniyle, TNF- $\alpha$ 'nın bloke edilmesinin ciddi enfeksiyöz reaksiyonlara ve immun yetmezlikle ilişkili komplikasyonlara yol açacağı konusunda önemli endişeler vardır.<sup>28,29</sup> Ancak özellikle RA'da uzun dönemden beri kullanılması nedeniyle elde

## Ankilozan Spondilitli Hastalarda Etanercept Tedavisinin Etkinliği ve Güvenilirliği

edilen verilerde, yan etkilere bağlı tedaviye son verme oranlarının oldukça düşük olduğu bildirilmiştir. Uzun süreli etanercept kullanımı ile ilgili nadir olarak tüberküloz gibi ciddi enfeksiyon, malignite, otoimmün ve demiyelinizan hastalık gelişen olgular bildirilmiştir. Ancak gelişen bu olayların etanercept tedavisi ile ilgisi hala belirsizliğini korumaktadır. Etanercept kullanan hastalarda görülen bu ciddi yan etkilerin insidansı etanercept almayan kontrol popülasyonu ile benzer bulunmuştur.<sup>6</sup>

Etanercept'in AS'te kullanımı ile ilgili randomize kontrollü bir çok çalışmada, ilacın genellikle iyi tolere edildiği bildirilmiştir. En sık görülen yan etkilerin; enjeksiyon yeri reaksiyonu, ekimoz, enfeksiyon (sıklıkla üst solunum yolu enfeksiyonu), baş ağrısı, asteni, diyare ve bulantı-kusma olduğu belirtilmiştir.<sup>1,11,25</sup> Az sayıda ciddi hastalık ve yan etki nedeni ile tedaviyi kesme olayları bildirilmiştir.<sup>6,11</sup>

Davis ve arkadaşları<sup>11</sup> çok merkezli randomize plasebo kontrollü 277 hastalık çalışmalarında; 24 haftalık tedavi sonunda etanercept tedavisi alan grupta 53 (%21) hastada enjeksiyon yeri reaksiyonu, 39 (%15) hastada baş ağrısı, 32 (%12) hastada diyare, 30 (%12) hastada karın ağrısı ve 28 (%11) hastada ise cilt kızanklığı ve döküntü gibi yan etkiler bildirmişlerdir. Calin ve arkadaşları<sup>30</sup> tarafından yapılan çok merkezli randomize çift-kör plasebo kontrollü çalışmada; etanercept alan grupta 15 (%33) hastada enjeksiyon yeri reaksiyonu, 8 (%18) hastada enjeksiyon yerinde kanama, 6 (%13) hastada baş ağrısı, 3 (%7) hastada bulantı, 2 (%4) hastada diyare, 2 (%4) hastada kaşıntı, 1 (%2) hastada karın ağrısı ve 1 (%2) hastada parestezi tespit etmişlerdir.

Bizim çalışmamızda; etanercept tedavisi alan 21 hastanın 6 aylık tedavi süreci boyunca sadece 6'sında yan etki görüldü. Daha önce yapılmış çalışmalarla kıyaslandığında yan etkiler benzer düzeydeydi ve ciddi yan etki tespit edilmedi. Dört hastada enjeksiyon yeri reaksiyonu, 1 hastada döküntü ve 1 hastada ise bulantı-kusma meydana geldi. Ancak bu yan etkiler hiçbir hastamızda tedaviyi bırakıracak boyutta değildi ve kısa sürede tamamen düzeldi.

Hasta sayısının az olması, kontrol grubunun olmaması, takip süresinin kısa olması ve çalışmanın çok merkezli olarak yapılamaması çalışmamızın başlıca eksiklikleridir.

Bulguları özetlemek gerekirse; 6 aylık etanercept tedavisi sonunda AS'li hastalarda ağrı, fonksiyonel durum, spinal mobilite, günlük yaşam aktiviteleri, entezit gibi hastalık aktivite ve şiddetini gösteren parametrelerde olduğu kadar; ESH ve CRP gibi laboratuvar parametrelerde de dramatik iyileşme görülmüştür. Ortaya çıkan yan etkiler göz önüne alındığında hastalarda hafif allerjik reaksiyon

ve bulantı-kusma gibi gastrointestinal şikayetler dışında ciddiye arz eden herhangi bir yan etki görülmemiştir.

Sonuç olarak; AS'li hastalarda haftada iki kez uygulanan 25 mg subkutan etanercept etkin ve güvenilir bir tedavi seçeneğidir. Anti-TNF- $\alpha$  ajanların AS'li hastaların tedavisinde daha çok tercih edilmesi gerekmektedir.

### Kaynaklar

1. Brandt J, Khariouzov A, Listing J, et al. Six-month results of a double-blind, placebo-controlled trial of etanercept treatment in patients with active ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2003;48:1667-75.
2. Davis JC, van der Heijde DM, Braun J, et al. Sustained durability and tolerability of etanercept in ankylosing spondylitis for 96 weeks. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1557-62.
3. Landewe R, Rump B, van der Heijde D, et al. Which patients with ankylosing spondylitis should be treated with tumour necrosis factor inhibiting therapy? A survey among Dutch rheumatologists. *Ann Rheum Dis* 2004;63:530-4.
4. van der Linden S, van Tubergen A, Hidding A. Physiotherapy in ankylosing spondylitis: what is the evidence? *Clin Exp Rheumatol* 2002;20(6 Suppl 28):60-4.
5. Francois RJ, Neure L, Sieper J, et al. Immunohistological examination of open sacroiliac biopsies of patients with ankylosing spondylitis: detection of tumour necrosis factor alpha in two patients with early disease and transforming growth factor beta in three more advanced cases. *Ann Rheum Dis* 2006;65:713-20.
6. McCormack PL, Wellington K. Etanercept: in ankylosing spondylitis. *BioDrugs* 2004;18:199-205; discussion 206.
7. van der Heijde D, Kivitz A, Schiff MH, et al. Efficacy and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2006;54:2136-46.
8. Brandt J, Listing J, Haibel H, et al. Long-term efficacy and safety of etanercept after readministration in patients with active ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford)* 2005;44:342-8.
9. Inman RD, Clegg DO, Davis JC, et al. Etanercept in adult patients with early onset ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 2006;33:1634-6.
10. Davis JC, van der Heijde D, Dougados M, et al. Reductions in health-related quality of life in patients with ankylosing spondylitis and improvements with etanercept therapy. *Arthritis Rheum* 2005;53:494-501.
11. Davis JC, Jr., Van Der Heijde D, Braun J, et al. Recombinant human tumor necrosis factor receptor (etanercept) for treating ankylosing spondylitis: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum* 2003;48:3230-6.
12. 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.
13. Temekonidis TI, Alamanos Y, Nikas SN, et al. Infliximab therapy in patients with ankylosing spondylitis: an open label 12 month study. *Ann Rheum Dis* 2003;62:1218-20.
14. Akkoc Y, Karatepe AG, Akar S, et al. A Turkish version of the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index: reliability and validity. *Rheumatol Int* 2005;25 280-4.
15. Karatepe AG, Akkoc Y, Akar S, et al. The Turkish versions of the Bath Ankylosing Spondylitis and Dougados Functional Indices: reliability and validity. *Rheumatol Int* 2005;25:612-8.
16. Daltroy LH, Larson MG, Roberts NW, et al. A modification of the Health Assessment Questionnaire for the spondyloarthropathies. *J Rheumatol* 1990;17:946-50.

## Kalı ve ark.

17. Jenkinson TR, Mallorie PA, Whitelock HC, et al. Defining spinal mobility in ankylosing spondylitis (AS). The Bath AS Metrology Index. *J Rheumatol* 1994;21:1694-8.
18. Doward LC, Spoorenberg A, Cook SA, et al. Development of the ASQoL: a quality of life instrument specific to ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2003;62:20-6.
19. Heuft-Dorenbosch L, Spoorenberg A, van Tubergen A, et al. Assessment of enthesitis in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2003;62:127-32.
20. van der Heijde D, Pangan AL, Schiff MH, et al. Adalimumab effectively reduces the signs and symptoms of active ankylosing spondylitis in patients with total spinal ankylosis. *Ann Rheum Dis* 2008;67:1218-21.
21. Cohen JS. Clinical and laboratory improvement in ankylosing spondylitis after treatment with etanercept: a case report. *J Clin Rheumatol* 2000;6:221-4.
22. Choi CB, Kim TJ, Park HJ, et al. Safety and clinical responses in ankylosing spondylitis after three months of etanercept therapy. *J Korean Med Sci* 2008;23:852-6.
23. Kontinen L, Tuompo R, Uusitalo T, et al. Anti-TNF therapy in the treatment of ankylosing spondylitis: the Finnish experience. *Clin Rheumatol* 2007;26:1693-700.
24. Bodur H, Ataman S, Akbulut L, et al. Characteristics and medical management of patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol* 2008;27:1119-25.
25. Gorman JD, Sack KE, Davis JC, Jr. Treatment of ankylosing spondylitis by inhibition of tumor necrosis factor alpha. *N Engl J Med* 2002;346:1349-56.
26. Lee SH, Lee YA, Hong SJ, et al. Etanercept 25 mg/week is effective enough to maintain remission for ankylosing spondylitis among Korean patients. *Clin Rheumatol* 2008;27:179-81.
27. Braun J, McHugh N, Singh A, et al. Improvement in patient-reported outcomes for patients with ankylosing spondylitis treated with etanercept 50 mg once-weekly and 25 mg twice-weekly. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46:999-1004.
28. Bresnihan B, Cunnane G. Infection complications associated with the use of biologic agents. *Rheum Dis Clin North Am* 2003;29:185-202.
29. Weisman MH. What are the risks of biologic therapy in rheumatoid arthritis? An update on safety. *J Rheumatol Suppl* 2002;65:33-8.
30. Calin A, Dijkmans BA, Emery P, et al. Outcomes of a multicentre randomised clinical trial of etanercept to treat ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2004;63:1594-600.

### İletişim Adresi: Yrd.Doç.Dr. Bekir DURMUŞ

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, MALATYA  
Cep tel: 0 533 647 00 56  
İş tel: 0 422 341 06 60 (iç hat: 36 03)  
e-mail: durmusbekir@yahoo.com