Romatoid Artritli Hastalarda Tofasitinib: Tek Merkez Deneyimi

Romatoid Artrit ve Tofasitinib

Tofacitinib in Patients with Rheumatoid Arthritis: Single-center Experience Rheumatoid Arthritis and Tofacitinib

İD Müçteba Enes Yayla, İD Didem Şahin, İD Murat Torgutalp, İD Serdar Sezer, İD Ayşe Bahar Keleşoğlu Dinçer, İD Emine Güzde Aydemir Gülöksüz, İD Mehmet Levent Yüksel, İD Aşkın Ateş, İD Tahsin Murat Turgay, İD Gülay Kınıklı

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Romatoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Öz

Amaç: Çalışmamızda romatoid artrit (RA) nedeni ile tofasitinib kullanan hastaların klinik, laboratuvar ve demografik özelliklerini belirlemek ve ilaçta kalım oranlarını saptamak amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Mayıs 2016–Temmuz 2019 tarihleri arasında tofasitinib reçete edilmiş 78 RA hastası retrospektif olarak incelenerek çalışmaya dahil edildi. Hastaların klinik, laboratuvar ve demografik verileri kaydedildi. İlaçta kalım hızları Kaplan–Meier sağ kalım analizi kullanılarak incelendi. $P<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Tüm hastaların 62’si (%79,4) kadın olup, ortalama yaşları $58,6\pm 11,3$ yıldır. Tofasitinib öncesi biyolojik konvansiyonel hastalık modifiye edici ilaç (kHMEİ) kullanımı olan hasta sayısı 36 (%46,1) idi. Yirmi sekiz (%35,9) hastanın takiplerinde tedavisi sonlandırılmıştı. Tofasitinib kullanımı devam edenler ile ilaç kullanımı sonlandırılmış olan hastaların özellikleri karşılaştırıldığında tofasitinib kesilen grupta başlangıç SDAI skorunun istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu görüldü ($p=0,028$). Diğer özellikler gruplar arasında benzerdi. Takiplerinde monoterapi olarak tofasitinib kullanan hastalarda ilaçta kalımın anlamlı fazla olduğu saptandı ($p=0,012$).

Sonuç: RA tedavisinde kHMEİ ile remisyona giremeyen hastalarda, tofasitinib etkili bir tedavi ajanı olarak düşünülebilir.

Anahtar Kelimeler: Romatoid Artrit, Tofasitinib, İlaçta Kalım

Abstract

Objectives: In this study, we aimed to determine the clinical, laboratory and demographic characteristics of patients with rheumatoid arthritis (RA) using tofacitinib, and the drug survival rates.

Materials and Methods: A total of 78 RA patients who were prescribed tofacitinib between May 2016 and July 2019 were retrospectively evaluated and included in the study. The clinical, laboratory and demographic features of the patients were recorded. Drug survival rates were analyzed using Kaplan–Meier survival analysis. $P<0.05$ was considered statistically significant.

Results: The mean age of all patients was 58.6 ± 11.3 years and 62 (79.4%) were female. Thirty-six (46.1%) of the patients had used biological disease modifying drug (DMARD) prior to the use of tofacitinib. In 28 (35.9%) patients, tofacitinib treatment was discontinued. When the characteristics of the patients were compared according to the continuation of tofacitinib, the initial SDAI score was significantly higher in the group in which tofacitinib was discontinued ($p=0.028$). Other features were similar between the groups. Drug survival was significantly higher in patients who underwent tofacitinib monotherapy at follow-up ($p=0.012$).

Conclusion: Tofacitinib may be considered as an effective treatment agent in patients who cannot undergo remission with conventional DMARDs in the treatment of RA.

Key Words: Rheumatoid Arthritis, Tofacitinib, Drug Survival

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Öğr. Gör. Müçteba Enes Yayla,
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Romatoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye
Tel.: +905074883228 E-posta: enesyayla@hotmail.com ORCID: orcid.org/0000-0002-5998-6703
Geliş/Received: 22.10.2019 Kabul/Accepted: 10.12.2019

©Telif Hakkı 2020 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.
Yayınlanan tüm içerik CC BY-NC-ND lisansı altındadır.

Giriş

Romatoid artrit (RA) sinovyal hipertrofi ve enflamasyon ile birlikte, ilerleyici eklem ve kıkırdak hasarına sebep olabilen kronik sistemik otoimmün bir hastalıktır (1). RA tedavisinde temel amaç eklemdaki enflamasyonun kontrol altına alınmasıdır. Tedavide birinci basamakta, konvansiyonel hastalık modifiye edici ilaçlar (kHMEİ) olarak tanımlanan, metotreksat (MTX), leflunomid (LEF) ve sulfasalazin (SLZ) gibi ilaçlar kullanılmaktadır. Erken ve etkili tedavi RA'da eklem harabiyetini önleyebilmektedir. Bundan dolayı tedavide düşük hastalık aktivitesi ya da remisyona ulaşma hedeflenmektedir (2). MTX, LEF ve SLZ bu amaçla tekli ya da kombine tedavi olarak kullanılabilen, fakat bazı durumlarda istenilen tedavi yanıtı elde edilememektedir. Bu aşamada hedefe yönelik sentetik tedavi ajanları ya da biyolojik tedavi ajanları devreye girmektedir (2).

Tofasitinib bir janus kinaz inhibitörüdür. Orta ya da şiddetli RA hastalarında, günde iki kez 5 mg dozunda, biyolojik konvansiyonel hastalık modifiye edici ilaç (kHMEİ) ile birlikte ya da tekli olarak kullanıldığında etkili ve güvenli olduğu randomize kontrollü çalışmalarda gösterilmiştir (3,4). Ülkemizde Mayıs 2015 tarihinden itibaren RA tedavisinde endikasyon almış olarak kullanılmaktadır.

Bu çalışmada merkezimizde en az bir kez tofasitinib reçete edilmiş RA hastalarının klinik ve laboratuvar özelliklerini, tedavi yanıtlarını ve tedavide kalım oranlarını ortaya koymayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Hastaların Seçimi

Çalışmamıza; Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı polikliniğinde Mayıs 2015-Temmuz 2019 tarihleri arasında RA tanısı ile başvurmuş ve en az bir kez tofasitinib 2x5 mg reçete edilmiş 78 hasta dahil edildi ve verileri geriye dönük olarak incelendi. Tüm RA hastaları 2010 RA sınıflandırma kriterlerine (5) uygun olarak seçildi. Çalışma için Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay alındı (karar no: İ3-84-19).

Klinik ve Laboratuvar Bulguların Değerlendirilmesi

Geriye dönük olarak hasta kayıtları incelendi. Hastalık başlangıç yaşı RA'ya bağlı ilk semptom ortaya çıkış tarihi olarak tanımlandı. Tofasitinib başlangıcı tarihi hastanın ilacın reçete edildiği tarih olarak belirlendi. Hastaların, tofasitinib kullanıma başlangıç anından son izlem anına kadar, altı aylık dönemlerdeki kontrollerinde kaydedilmiş hasta global değerlendirme, doktor global değerlendirme, hassas eklem ve şiş eklem sayısı, C-reaktif protein (CRP) ve eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) değerleri incelendi. Bu veriler ile hastaların 28 eklem hastalık aktivite

skoru-CRP (DAS28-CRP) ve basit hastalık aktivite skorları (SDAI) hesaplandı (6,7). Tofasitinib başlangıç anındaki ve takiplerindeki kullandığı biyolojik tedavi ajanları ve kHMEİ kayıt altına alındı. Hastaların laboratuvar kayıtlarından romatoid faktör ve anti siklik sitriline peptit (CCP) değerleri araştırıldı ve seropozitiflik varlığı kaydedildi. Takiplerinde tofasitinib tedavisini sonlandıran hastaların tedavi kesilme tarihi ve nedenleri kayıt altına alındı. Tedavi etkisizliği DAS28-CRP skoru ile orta ve yüksek aktivite varlığı olarak tanımlandı.

İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi SPSS versiyon 21 (SPSS, Chicago, ABD) yazılımı kullanılarak yapıldı. Kategorik veriler sıklık ve yüzde olarak verildi. Kantitatif veriler eğer normal dağılım gösteriyorlarsa ortalama $\pm$ standart sapma, normal dağılmıyorlarsa ortanca ve çeyrekler arası aralık (ÇAA) olarak ifade edildi.

İlaçta kalım hızları Kaplan-Meier sağkalım analizi kullanılarak incelendi. Aynı bir log rank analizi kullanılarak tofasitinib ile beraber kHMEİ kullanımı, önceki biyolojik HMEİ kullanımı, sigara kullanımı, cinsiyet, tofasitinib başlanma yaşı, hastalık süresi, seropozitif olmanın ve SDAI değerinin ilaç kesilmesi üzerine etkisi hesaplandı.

Hastalar; tofasitinib tedavisi devam eden ve tofasitinib tedavisi sonlandırılmış olarak iki gruba ayrıldı ve iki grup karşılaştırıldı. Kategorik veriler karşılaştırılırken ki-kare ya da Fisher's exact testten uygun olanı seçildi. Kantitatif veriler karşılaştırılırken Mann-Whitney U testi kullanıldı. P değerinin 0,05'in altında olduğu durumlar istatistiksel anlamlı olarak yorumlandı.

Bulgular

Tüm hastaların 62'si (%79,4) kadın olup, ortalama yaşları $58,6 \pm 11,3$ yıldır. Ortanca izlem süresi 150 [ÇAA 160,5] gündür. Altmış üç (%80,7)] hasta seropozitif RA tanılıydı. Tofasitinib öncesi biyolojik kHMEİ kullanımı olan hasta sayısı 36 (%46,2) idi. Hastaların demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri Tablo 1'de özetlendi. Takiplerinde tofasitinibi tekli tedavi olarak kullanan hasta sayısı 28 (%35,9) idi. Yirmi sekiz (%35,9) hastanın takiplerinde tedavisi sonlandırılmıştı.

İstenmeyen olay/yan etki nedeniyle sekiz (%10,2), etkisizlik nedeniyle sekiz (%10,2), kendi isteğiyle iki (%2,6), ilaç kullanım uyumsuzluğu nedeniyle bir (%1,3) ve takiplerine gelmemesi nedeniyle dokuz (%11,5) hastanın tedavisi sona erdirilmişti (Tablo 2). Ortanca ilaç kesilme süresi 6 [ÇAA 12,75] aydır. İzlem süresince hiperlipidemi tedavi ihtiyacı olan beş (%6,4) hasta oldu. Tofasitinib kullanan hastaların 36 aylık izlemdeki ortalama DAS28-CRP, SDAI, ESH ve CRP değerleri Şekil 1'de gösterildi.

Tofasitinib kullanımı devam edenler ile ilaç kullanımı sonlandırılmış olan hastaların özellikleri karşılaştırıldı. Tofasitinib kesilen grupta başlangıç SDAI skorunun istatistiksel

olarak anlamlı yüksek olduğu görüldü ($p=0,028$). Diğer özellikler gruplar arasında benzerdi (Tablo 3).

İlaçta kalım hızları Kaplan-Meier sağkalım analizi ile değerlendirildi. Tofasitinib ile beraber kHMEİ kullanımı, önceki biyolojik kullanımı, sigara kullanımı, cinsiyet, tofasitinib başlanma yaşı, hastalık süresi, seropozitiflik ve SDAI seviyesinin ilaç kesilmesi üzerine etkisi hesaplandı, sadece monoterapi olarak tofasitinib kullananlarda ilaçta kalımın istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek olduğu saptandı ($p=0,012$) (Şekil 2).

Tartışma

RA tedavisinde MTX, LEF, SLZ ve hidroksiklorokin başlıca kHMEİ grubunu oluşturmaktadır. Ülkemiz sağlıkta uygulamalar

Tablo 1: Hastaların demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri

	n=78
Cinsiyet, kadın (%)	62 (79,4)
Yaş, yıl $\pm$ SS	58,6 $\pm$ 11,3
RA hastalık süresi, yıl*	12,5 (13,2)
Tofasitinib başlangıç yaşı, yıl $\pm$ SS	55 $\pm$ 11,4
İzlem süresi, gün*	150 (160,5)
Seropozitiflik (%)	63 (80,8)
RF pozitifliği (%)	57 (73,1)
Anti-CCP pozitifliği (%)	57 (73,1)
Sigara kullanım öyküsü (%)	17 (21,8)
Tofasitinib başlangıç anındaki klinik ve laboratuvar bulguları	
Hassas eklem sayısı*	8 (4)
Şiş eklem sayısı*	3 (3)
Hasta global değerlendirme*	7 (2)
Doktor global değerlendirme*	5 (1)
CRP, mg/L*	16,1 (24)
ESH, mm/saat*	30 (31)
DAS28-CRP	5,28 (0,37)
SDAI	26,3 (6,5)
kHMEİ kullanımı, n (%)	
Metilprednizolon/prednizolon	60 (76,9)
Metotreksat	28 (35,9)
Leflunomid	31 (39,7)
Sulfasalazin	19 (24,4)
Hidroksiklorokin	27 (34,6)
Tofasitinib öncesi biyolojik HMEİ kullanımı, n (%)	
1 biyolojik HMEİ kullanımı	20 (25,6)
2 biyolojik HMEİ kullanımı	9 (11,5)
3 biyolojik HMEİ kullanımı	2 (2,6)
4 biyolojik HMEİ kullanımı	5 (6,4)

CCP: Siklik sitriline peptit, CRP: C-reaktif protein, DAS28: Hastalık aktivite skoru-28, ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı, kHMEİ: Konvansiyonel hastalık modifiye edici ilaçlar, RA: Romatoid artrit, SS: Standart sapma, RF: Romatoid faktör, SDAI: Basitleştirilmiş hastalık aktivite skoru, n: Hasta sayısı

*Veriler ortanca ve çeyrekler arası aralık olarak verildi

tebliğine göre, hastalarda biri MTX olmak üzere en az üç farklı kHMEİ, en az üçer ay kullanılmış olmasına rağmen hastalık aktivitesi kontrol altına alınamıyorsa, bu hastalara hedefe yönelik sentetik HMEİ (tofasitinib) ya da biyolojik HMEİ (adalimumab, etanercept, sertolizumab, golimumab, infliksimab, ritüksimab, abatacept) kullanılmasına izin verilmektedir. Tofasitinib bir janus kinaz inhibitörüdür ve yüksek aktiviteye sahip RA hastalarında tedavide kullanılmaktadır (3). Biz bu çalışmada kendi merkezimizde tofasitinib tedavisi vermiş olduğumuz hastaların genel özelliklerini, tedavide kalım oranlarını, tedavide kalımlarını etkileyen faktörleri belirlemeyi amaçlamıştık.

Hastalarımızın genel özelliklerine baktığımızda %46,2 hastanın daha önceden biyolojik HMEİ tedavisi aldığını gördük. Bu oranın yüksekliğinin başlıca nedeni RA tedavisinde günümüzün gelişmiş ilaç teknolojilerine rağmen remisyona oranlarının düşük olmasıdır (8). Daha önce gelişmiş tedaviler alıp remisyona girmemiş hastalarda alternatif bir tedavi seçeneği olarak tofasitinib kullanılması bu oranın yüksekliğini açıklayabilir.

Biyolojik tedavi sonrası remisyona girmeyen hastalarda tedavi stratejisinin belirlenmesi önemli bir konuyu oluşturmaktadır. Hem anti-tümör nekroz faktör (TNF) hem de anti-TNF olmayan biyolojik HMEİ tedavisi alan hastalarda tofasitinibin etkin olduğu randomize kontrollü çalışmalarda gösterilmiştir (9,10). Elde ettiğimiz verilerde gördük ki; tofasitinib tedavisi devam edilmemiş olan hastalar ile tedavisi devam eden hastaları kıyasladığımızda önceden biyolojik tedavi alma oranları benzerdi. Ayrıca tofasitinib tedavisinde sağ kalım oranlarını istatistiksel olarak değerlendirdiğimizde daha önceden biyolojik

Şekil 1: Tofasitinib kullanıma devam eden hastaların 36 aylık izlemindeki hastalık aktivasyon göstergeleri a) ortalama DAS28-CRP, b) ortalama SDAI, c) ortalama C-reaktif protein değeri, d) ortalama eritrosit sedimentasyon hızı

DAS28-CRP: DAS28: Hastalık aktivite skoru-28, SDAI: SDAI: Basitleştirilmiş hastalık aktivite indeksi

tedavi alımının ilaçta kalım üzerine anlamlı etkisi olmadığını gördük.

ORAL Solo klinik çalışmasında tofasitinib monoterapisinin en az bir kHMEİ tedavisine dirençli hastalarda semptomları düzeltmede ve fiziksel fonksiyonu iyileştirmede etkin olduğu gösterilmiştir (11). Ayrıca ORAL Strategy çalışmasında MTX tedavisine dirençli hastalarda, tofasitinib monoterapisi, tofasitinib + MTX ve MTX + adalimumab kombine tedavileri ile karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada, tofasitinib + MTX tedavisinin adalimumab + MTX tedavisinden istatistiksel olarak etkinlikte aşağı kalır olmadığı gösterilmiş, aynı sonuç tofasitinib monoterapisi için ortaya konamamıştır, fakat remisyona giren hastaların sayısal değerlerine bakıldığında monoterapinin de etkin olduğu görülmüştür (3). Bizim çalışmamızda tofasitinib

başlanan hastaların izlemde 28'inin (%35,9) tofasitinib monoterapisi ile takip edildiğini gördük. Kaplan-Meier analizinde de monoterapi tofasitinib kullanan hastaların ilaçta kalımının daha fazla olduğunu tespit ettik ($p=0.012$) (Şekil 2). kHMEİ ve biyolojik/hedefe yönelik sentetik ilaçları kombine kullanan ve izlemde sürekli remisyona ulaşabilen hastalarda, hastaların ilaçlarını azaltmak klinik pratikte uygulanan bir yöntemdir. İlaç azaltılmasında, genellikle önce biyolojik ya da hedefe yönelik sentetik ilaçlarının azaltılması ya da kullanım aralıklarının açılması tavsiye edilmektedir (2). Fakat kHMEİ tedavisi altındaki hastalar bu ilaçlara bağlı istenmeyen etkiler nedeniyle ilaçları bırakma eğiliminde olabilmekteler. Bu yüzden klinik pratikte kHMEİ'nin daha önce sonlandırılması sık görülebilmektedir. Bizim hastalarımızda da izlemde kombine tedavi altında remisyonda

Tablo 2: Tofasitinib tedavisi sonlandırılan hastaların özellikleri

Yaş, cinsiyet	Hastalık süresi (yıl)	Önceden biyolojik HMEİ kullanımı	Monoterapi ya da kHMEİ kullanımı	İlk DAS28-CRP	İlk CRP (mg/L)	İlk ESH (mm/saat)	Seroloji	İlaç kesim süresi	İlaç kesilme nedeni
67, K	35	Var (2)	kHMEİ ile	5,48	12	42	RF (+), CCP (-)	19 ay	Yeni gelişimli AC nodülü
53, K	14	Var (1)	kHMEİ ile	6,12	65,9	88	RF (+), CCP (-)	3 ay	Etkisizlik
43, K	2,3	Var (3)	Monoterapi	6,11	131,7	101	RF (+), CCP (-)	3 ay	Etkisizlik
21, K	4	Var (4)	kHMEİ ile	5,23	30,2	13	RF (+), CCP (+)	3 ay	Etkisizlik
60, K	11	Var (1)	kHMEİ ile	5,55	202	29	RF (+), CCP (+)	3 ay	Etkisizlik
59, E	12	Var (4)	kHMEİ ile	5,29	10	20	RF (+), CCP (+)	6 ay	Etkisizlik
66, K	20	Yok	Monoterapi	5,47	27,7	35	RF (+), CCP (+)	6 ay	Etkisizlik
56, E	2	Yok	kHMEİ ile	5,11	3,5	6	RF (+), CCP (+)	11 ay	Etkisizlik
61, K	3	Var (1)	kHMEİ ile	5,18	10,7	28	RF (+), CCP (+)	3 ay	Etkisizlik
59, K	22	Var (2)	kHMEİ ile	5,46	47,8	54	RF (+), CCP (+)	3 ay	Takibi bıraktı
32, K	6	Yok	kHMEİ ile	5,48	3,1	18	RF (-), CCP (-)	7 ay	Takibi bıraktı
66, K	12	Yok	Monoterapi	5,59	13,7	22	RF (+), CCP (+)	11 ay	Takibi bıraktı
36, K	2	Yok	kHMEİ ile	5,22	8,2	51	RF (+), CCP (+)	3 ay	Takibi bıraktı
46, K	11	Yok	kHMEİ ile	5,24	12,2	31	RF (+), CCP (+)	3 ay	Takibi bıraktı
59, K	34	Yok	Monoterapi	5,24	11,2	23	RF (+), CCP (+)	20 ay	Takibi bıraktı
47, K	9	Yok	Monoterapi	5,59	6,4	19	RF (+), CCP (+)	10 ay	Takibi bıraktı
65, E	7	Var (1)	Monoterapi	5,43	5,8	18	RF (+), CCP (+)	24 ay	Takibi bıraktı
70, K	7	Yok	kHMEİ ile	5,23	40	17	RF (-), CCP (-)	3 ay	Takibi bıraktı
56, K	24	Yok	kHMEİ ile	5,27	23,6	29	RF (-), CCP (+)	6 ay	Sık farenjit
71, K	23	Yok	kHMEİ ile	5,39	0,7	16	RF (+), CCP (+)	23 ay	Tiroit Papiller CA
66, K	17	Yok	kHMEİ ile	5,37	7,1	16	RF (+), CCP (+)	3 ay	Lenfopeni
57, K	7	Yok	kHMEİ ile	5,28	5,4	23	RF (-), CCP (-)	23 ay	Kendi isteği
53, K	9	Yok	kHMEİ ile	6,14	13	36	RF (+), CCP (+)	5 ay	İlaç uyumsuzluğu
76, E	2	Yok	kHMEİ ile	5,25	5,5	13	RF (-), CCP (-)	12 ay	Hepatotoksiste
40, K	13	Yok	kHMEİ ile	5,2	-	-	RF (-), CCP (-)	26 ay	Kendi isteği
68, E	4	Yok	kHMEİ ile	6,57	7,1	36	RF (+), CCP (+)	1 ay	Bulantı, diyare
47, E	4	Yok	kHMEİ ile	5,2	56,3	17	RF (+), CCP (+)	7 ay	Bulantı
50, K	8	Var (2)	Monoterapi	5,57	15,1	30	RF (-), CCP (-)	17 ay	Baş ağrısı

CCP: Anti siklik sitrülüne peptid, CRP: C-reaktif protein, DAS28: Hastalık aktivite skoru-28, ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı, kHMEİ; Konvansiyonel hastalık modifiye edici ilaçlar, RF: Romatoid faktör, AC: Akciğer nodülü

olan hastalarda öncelikle kHMEİ' nin sonlandırıldığını gördük. Tedaviye iyi yanıt alınan hastalarda kHMEİ kesilerek tofasitinib monoterapisiyle devam edilmesi, Kaplan-Meier analizinde monoterapi alan hastaların ilaçta kalım oranlarının daha fazla olmasını açıklamaktadır.

Tofasitinib tedavisinin etkinliği, yan etki sıklığı ve hastaların toleransı birçok uzun dönem çalışmasında araştırılmıştır. Biyolojik HMEİ ile karşılaştırıldığında tofasitinib kullanan hastaların ilaca karşı toleranslarının benzer olduğu görülmüştür (12,13). Uzun dönem takiplerde nazofarınjit (%19,1), üst solunum yolu enfeksiyonları (%17,9), bronşit (%12,6) ve üriner sistem enfeksiyonları (%12,5) sıklıkla ortaya çıkabilen enfeksiyonlardır (12). Daha az sıklıkla ortaya çıkan ciddi olmayan yan etkiler arasında baş ağrısı (%4,5), diyare (%2,6) ve bulantı (%2,8) yer almaktadır (14). Bizim çalışmamızda hastaların tedavisi sırasında ortaya çıkan yan etkiler irdelenmemiştir. Fakat tedaviyi sonlandırma nedenleri ortaya konmaya çalışılmıştır. Tofasitinib tedavisi sonlandırma nedenlerinin araştırıldığı bir uzun dönem izlem çalışmasında; 2 yıl sonunda ilaçta kalım %75, 7,5 yıl sonunda %49,4 olarak tespit edilmiştir. Hastaların %47,2'sinde yan etkiler ve %7,1'inde etkinlik kaybı nedeniyle ilaçların kesilmiş olduğu ortaya konmuştur. Yan etkiye bağlı ilaç bırakma nedenleri başlıca; %39,9 enfeksiyonlar, %19,1 laboratuvar anormallikleri, %15,4 benign ya da malign neoplaziler, %10,1 çalışmaya devam etmek istemeyen hastalar oluşturmaktadır (15). Bu çalışmada etkinlik kaybı oranı %7,1 olarak saptanmıştır, biyolojik HMEİ kullanan RA hastalarında tedavi yanıtı %8-23 arasında olabilmektedir (16-19). Bizim hasta serimizde 28 (%35,9) hastanın tedavisi sonlandırılmıştı (Tablo 2). Takipten çıkma nedeniyle %11,5, yan etkiler nedeniyle %10,2, etkinlik

kaybı nedeniyle %10,2 ve hastanın kendi isteğiyle %2,6 hastada tedavi sonlandırıldı. Bizim verilerimizde %10,2 olan etkinlik kaybı oranı biyolojik HMEİ tedavisi alan RA hastalarında beklenen değerler arasındaydı.

RA hastalarında biyolojik HMEİ kullanımının sonlandırılmasını öngördüren durumlar arasında kHMEİ kullanımı eksikliği, kadın cinsiyet, uzun hastalık süresi, birlikte glukokortikoid kullanımı

Şekil 2: Monoterapi olarak tofasitinib kullanan ve kHMEİ ile birlikte tofasitinib kullanan hastaların ilaçta kalım hızları
kHMEİ: kHMEİ; Konvansiyonel hastalık modifiye edici ilaçlar

Tablo 3: Tofasitinib kullanımı devam eden hastalar ile tofasitinib kullanımı sonlandırılan hastaların karşılaştırılması

	Tofasitinib kullanımı devam eden hastalar (n=50)	Tofasitinib kullanımı sonlandırılmış hastalar (n=28)	p
Yaş, yıl*	58,4 (16,9)	57,8 (19,1)	0,755
Cinsiyet, kadın	39 (78)	22 (78,6)	0,953
Hastalık süresi, yıl	14,5 (14)	10 (11)	0,203
Tanı yaşı, yıl	42,6 (18,7)	43,7 (16,3)	0,913
Önceden biyolojik kullanımı varlığı	26 (52)	10 (35,7)	0,166
Monoterapi kullanım	21 (42)	7 (25)	0,133
RF pozitifliği	36 (72)	21 (75)	0,774
Anti CCP pozitifliği	28 (76)	19 (67,9)	0,437
Sigara kullanımı	8 (18,2)	9 (32,1)	0,174
Başlangıç DAS28-CRP*	5,26 (0,5)	5,38 (0,33)	0,127
Başlangıç SDAI*	26 (6,7)	28,6 (7,9)	0,028
Başlangıç CRP*	18,1 (23,9)	12 (23,8)	0,130
Başlangıç ESH*	32,5 (35)	23 (19)	0,310

CCP: Anti siklik sitrülüne peptit, CRP: C-reaktif protein, DAS28: Hastalık aktivite skoru-28, ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı, kHMEİ; Konvansiyonel hastalık modifiye edici ilaçlar, RF: Romatoid faktör, SDAI: Basitleştirilmiş hastalık aktivite indeksi

*Değerler ortanca ve çeyrekler arası aralık olarak verilmiştir

olduğu önceki çalışmalarda gösterilmiştir (20). Tofasitinibte ilaçta kalımın araştırıldığı bir çalışmada, RF negatifliği, CCP negatifliği, TNF inhibitör tedavisine direnç, hipertansiyon ve diabetes mellitus varlığı gibi etmenler tofasitinib tedavisinin sonlandırılması ile ilişkili nedenler arasında yer almıştır (15). Çalışmamızda, tedavisi sonlandırılmış hastalar ile tedavisi devam eden hastaları karşılaştırdığımızda hastalık süresi, önceden biyolojik HMEİ kullanımı, RF pozitifliği, CCP pozitifliği, sigara kullanımı, bazal CRP ya da ESH gibi etmenlerin iki grup arasında benzer olduğunu gördük. Sadece başlangıç SDAI değerlerinin tedavi devam eden grupta istatistiksel olarak anlamlı düşük olduğunu saptadık ($p=0,028$) (Tablo 3). Tofasitinib tedavisi uzun dönem verilerinin artması, ilaçta sağ kalımı etkileyen faktörlerin belirlenebilmesine ışık tutacaktır.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamızın retrospektif bir olgu seri çalışması olması, hasta sayısının göreceli olarak az olması, izlem süresinin kısa olması gibi kısıtlayıcı yönleri bulunmakla beraber, Türkiye’de RA hastalarında tofasitinib deneyimine ait verileri göstermesi gibi güçlü bir yönü de mevcuttur.

Sonuç

Sonuç olarak RA tedavisinde kHMEİ ile remisyona giremeyen hastalarda, kHMEİ ile birlikte ya da monoterapi olarak tofasitinib etkili bir tedavi ajanı olarak düşünülebilir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Çalışmamız için Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu’ndan onay alınmıştır (Karar No: İ3-84-19).

Hasta Onayı: Retrospektif çalışma olduğu için hasta onamı ihtiyacı olmamıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulunun dışından olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Konsept: A.A., G.K., T.M.T., Dizayn: M.E.Y., D.Ş.E., M.T., Veri Toplama veya İşleme: M.E.Y., D.Ş.E., S.S., A.B.K.D., Analiz veya Yorumlama: M.E.Y., M.T., Literatür Arama: M.E.Y., E.G.A.G., M.L.Y., Yazan: M.E.Y.

Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Finansal Destek: Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

Kaynaklar

1. Strand V, Khanna D. The impact of rheumatoid arthritis and treatment on patients' lives. *Clin Exp Rheumatol*. 2010;28(3 Suppl 59):S32-40.
2. 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;76:960-977.

3. Fleischmann R, Mysler E, Hall S, et al. Efficacy and safety of tofacitinib monotherapy, tofacitinib with methotrexate, and adalimumab with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis (ORAL Strategy): a phase 3b/4, double-blind, head-to-head, randomised controlled trial. *Lancet*. 2017;390:457-468.
4. Van Vollenhoven RF, Fleischmann R, Cohen S, et al. Tofacitinib or adalimumab versus placebo in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2016;55:1031-1041.
5. 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;62:2569-2581.
6. van Gestel AM, Haagsma CJ, van Riel PL. Validation of rheumatoid arthritis improvement criteria that include simplified joint counts. *Arthritis Rheum*. 1998;41:1845-1850.
7. Smolen JS, Breedveld FC, Schiff MH, et al. A simplified disease activity index for rheumatoid arthritis for use in clinical practice. *Rheumatology*. 2003;42:244-257.
8. Nurmohamed MT, Dijkman BA. Are biologics more effective than classical disease-modifying antirheumatic drugs? *Arthritis Res Ther*. 2008;10:118.
9. Burmester GR, Blanco R, Charles-Schoeman C, et al. Tofacitinib (CP-690,550) in combination with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis with an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors: a randomised phase 3 trial. *Lancet*. 2013;381:451-460.
10. Kremer J, Li Z-G, Hall S, et al. Tofacitinib in Combination With Nonbiologic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs in Patients With Active Rheumatoid Arthritis: A Randomized Trial. *Ann Intern Med*. 2013;159:253-261.
11. Fleischmann R, Kremer J, Cush J, et al. Placebo-controlled trial of tofacitinib monotherapy in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2012;367:495-507.
12. Wollenhaupt J, Silverfield J, Lee EB, et al. Safety and efficacy of tofacitinib, an oral janus kinase inhibitor, for the treatment of rheumatoid arthritis in open-label, longterm extension studies. *J Rheumatol*. 2014;41:837-852.
13. Cohen SB, Tanaka Y, Mariette X, et al. Long-term safety of tofacitinib for the treatment of rheumatoid arthritis up to 8.5 years: integrated analysis of data from the global clinical trials. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:1253-1262.
14. European Medicines Agency. Xeljanz (tofacitinib): assessment report. 2017. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004214/WC500224913.pdf. Accessed 31 Oct 2017.
15. Pope JE, Keystone E, Jamal S, et al. Persistence of Tofacitinib in the Treatment of Rheumatoid Arthritis in Open-Label, Long-Term Extension Studies up to 9.5 Years. *ACR Open Rheumatol*. 2019;1:73-82.
16. Smolen JS, Kay J, Doyle MK, et al. Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis after treatment with tumour necrosis factor inhibitors (GO-AFTER study): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *Lancet*. 2009;374:210-221.
17. Klareskog L, Gaubitz M, Rodriguez-Valverde V, et al ; Etanercept Study 301 Investigators. Assessment of long-term safety and efficacy of etanercept in a 5-year extension study in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2011;29:238-247.
18. Weinblatt ME, Keystone E, Furst DE, et al. Long term efficacy and safety of adalimumab plus methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: ARMADA 4 year extended study. *Ann Rheum Dis*. 2006;65:753-759.
19. Westhovens R, Kremer JM, Emery P, et al. Long-term safety and efficacy of abatacept in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate: a 7-year extended study. *Clin Exp Rheumatol*. 2014;32:553-562.
20. Souto A, Maneiro JR, Gomez-Reino JJ. Rate of discontinuation and drug survival of biologic therapies in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis of drug registries and health care databases. *Rheumatology*. 2015;55:523-534.