



Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı

Çocuk Romatoloji Bölümü

8 Mayıs 2024 Çarşamba

Uzm.Dr.Betül ÖKSEL

DOÇ.DR.HAFİZE EMİNE SÖNMEZ

DOÇ.DR.NİHAL ŞAHİN



KOLŞİSİN DİRENÇLİ AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ HASTALIĞI: TEK MERKEZ DENEYİMİ



GİRİŞ

- Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA); tekrarlayan ateş ve serözit (peritonit, plörit, akut sinovit) ataklarıyla karakterize, kendini sınırlayan otoinflamatuvar kalıtsal bir hastalıktır.
- AAA'nın temel tedavisi kolşisinidir. Kolşisin, Güz Çiğdemi (*Colchicum autumnale*) çiçeğinden elde edilen, bitkisel bir antiinflamatuvar ajandır.



GİRİŞ

- Tedavide amaç;
 - Atak sıklığını azaltarak hastaların yaşam kalitesini arttırmak
 - Kronik inflamasyonu baskılamak
 - Sekonder amiloidozu önlemek
- Yapılan çalışmalarda kolşisin tedavisinin hem klinik atakları hem de sekonder amiloidozu önlemede etkili olduğu gösterilmiştir.

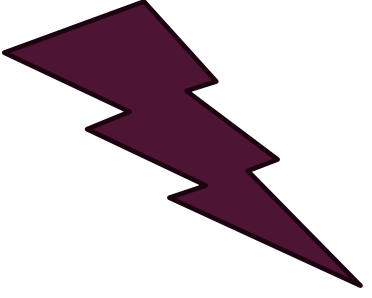
GİRİŞ

- Kolşisin ile tedavi edilen hastaların yaklaşık üçte biri kısmi remisyona girmekte; hastaların % 5-10'u ise tedaviye yanıt vermemektedir. Ayrıca hastaların % 2-5'i de ishal, bulantı gibi çeşitli gastrointestinal sistem yan etkileri sebebiyle tedaviyi tolere edememektedir.
- Kolşisin direncini belirlemek için farklı görüşler vardır.
 - **Hentgen ve ark.**¹ kolşisin direncini yılda 6'dan fazla atak veya son 4-6 ayda 3'den fazla atak
 - **Özen ve ark.**² ise 6 ay boyunca maksimum tolere edilen kolşisin dozuna rağmen ayda birden fazla atak
- Son yıllarda kolşisin dirençli AAA hastalarında anti-interlökin (IL)-I ajanlar tedavi alternatifi haline gelmiştir.Yapılan çalışmalar bu tedavilerin klinik ve laboratuvar iyileşme sağladığını kanıtlamıştır.

1.Hentgen V, Grateau G, Kone-Paut I, et al. Evidence-based recommendations for the practical management of Familial Mediterranean Fever. *Semin Arthritis Rheum.* 2013;43(3):387-391.

2.Ozen S, Demirkaya E, Duzova A, et al. FMF50: a score for assessing outcome in familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(5):897-901. doi:10.1136/annrheumdis-2013-204719.

AMAÇ



Çalışmamızda yerli kolşisin tedavisine dirençli AAA hastalarının

- ✓ klinik ve laboratuvar özellikleri ve
- ✓ tedavi yanıtlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

YÖNTEM

- Ağustos 2020-Eylül 2023 arasında Kocaeli Üniversitesi Romatoloji Bilim Dalı'nda AAA tanısı ile takip edilen, ülkemizdeki kolşisin preparatlarına dirençli olan ve 0-18 yaş arası tanı alan hastalar dahil edildi.
- Kocaeli Üniversitesi Etik Kurulu'ndan çalışma için onay alındı. (Onay numarası ve tarihi: GOKAEK-2023/17.11, E-80418770-020-490038 sayılı, 23.10.2023)
- Ailevi Akdeniz Ateşi tanısı pediatrik AAA sınıflama kriterlerine göre belirlendi.

YÖNTEM

- Hastaların verileri elektronik dosyalardan geriye dönük olarak taranarak kaydedildi.
 - Demografik veriler
 - Aile hikayesi
 - Klinik bulguları (ateş, karın ağrısı, kabızlık, ishal, göğüs ağrısı, perikardit, artralji, artrit, egzersizle ilişkili bacak ağrısı, miyalji, uzamış febril miyalji, erizipel benzeri döküntü, erizipel dışı döküntü, orşit)
 - Laboratuvar bulguları (beyaz küre sayısı, hemogloblin değeri, eritrosit sedimentasyon hızı ve C-reaktif protein düzeyi)
 - MEFV (MEditerranean FeVer) gen analiz sonuçları

YÖNTEM

- Maksimum tolere edilebilen kolşisin dozuna rağmen son 6 ay içinde ayda bir ya da daha fazla AAA atağı geçiren veya 4-6 aylık bir dönemde ≥ 3 atak varlığı veya inkomplet ataklarda akut faz reaktanlarından iki veya daha fazlasının yükselmesi veya ataklar arası dönemde subklinik inflamasyon kanıtı olan (atak olmaksızın akut faz yüksekliği) hastalar kolşisin dirençli kabul edildi.
- İthal (diğer adı ile sıkıştırılmış tablet formu) kolşisin, yerli kolşisin ile benzer dozlarda hastalara verildi.

BULGULAR

- 629 hastanın **29'unda (%4,6)** kolşisin direnci vardı.
- Hastaların %51,7'si kız, %48,3'ü erkekti, ortanca tanı yaşı 5,5 (1,5-17) yılı.
- Ataklarında tüm hastalarımızda karın ağrısı şikayeti olup ateş (%89,7) ve artralji (%72,4) sık görülen diğer şikayetlerdi.
- Hastalarımızın %48,3'ünde ailede AAA öyküsü ve %41,2'sinde M694V homozigot mutasyonu mevcuttu.

Perikardit, n=0



Ateş, n=26



Plörit, n=8



İshal, n =5
Kabızlık, n=0



Karın ağrısı, n=29



Miyalji, n=4
Egzersiz ilişkili
bacak ağrı, n= 4



Artralji, n=21
Artrit, n=6



ELE, n=3



HASTALARIN GENETIK MUTASYONLARI

Genetik mutasyon sonuçları	N	Genetik mutasyon sonuçları	N
M694V/M694V	12	M694V/-	3
M680I/V726A	1	M680I/-	2
M694V/M680I	2	E148Q/-	1
M694V/V726A	2	K695R/-	1
M694V/E148Q	1	Önemi bilinmeyen	1
P369S/-	2		

BULGULAR

- 27 hastaya (%93,1) ithal kolşisin preparatı başlandı.
- Hastaların ortanca ilaç başlama yaşı 7 (3-18) yılıdır. Tedavi sonrası atak sayıları anlamlı olarak azaldı.
- İthal kolşisin kullanan 27 hastanın %66,7'si ithal kolşisin tedavisine yanıt vermiş olup atak sayıları azaldı, %33,3'ünde ise tedaviye direnç nedeniyle biyolojik ajan tedavisine geçildi.

BULGULAR

- İthal kolşisin kullanan 27 hastadan; tedaviye yanıt vermeyen 9 hastaya biyolojik ajan tedavisi başlandı. İki hastamızda ise şiddetli atak nedeni ile direkt biyolojik ajan tedavisine geçildi.
- Biyolojik ajan başlama yaşı ortanca 11 (4-17) yılı. Bu hastalarda biyolojik ajan kullanırken yerli kolşisin tedavisine de devam edildi.
- Tüm hastalara öncelikle Anakinra (IL-1 reseptör antagonisti) tedavisi başlandı.

BULGULAR

- Anakinra tedavisi sonrası;
 - ❖ 6 hastada lokal alerjik reaksiyon
 - ❖ 4 hastada tedaviye yanıtızsızlık
 - ❖ 1 hastada enjeksiyon bölgesinde ağrı nedeni ile Kanakinumab (IL-1 β monoklonal antikoru) tedavisine geçildi.
- Anakinra kullanım sırasında sık atak geçirmeye devam eden 4 hasta tedaviye yanıtızsız olarak kabul edildi.

TEDAVİ ÖNCESİ VE SONRASI ATAK SIKLIĞI VE LABORATUVAR VERİLERİ

	İthal kolşisin preparatı öncesi, (n=27)	İthal kolşisin preparatı sonrası, (n=27)	P değeri
Atak sayısı, yıl*	8 (2-15)	5 (2-12)	0,01
Beyaz küre sayısı, mm ³ *	9350 (4050-20000)	9860 (4700-15520)	0,008
Hemoglobin değeri, g/dL*	11 (9-16)	11 (9-14)	0,317
ESH, mm/saat*	32 (2-69)	20 (12-68)	0,953
CRP, mg/L*	29,5 (1-170)	29 (4-158)	0,515
	Biyolojik tedavi öncesi, (n=11)	Biyolojik tedavi sonrası, (n=11)	P değeri
Atak sayısı, yıl*	5 (2-12)	2 (0-3)	0,006
Beyaz küre sayısı, mm ³ *	9860 (4700-15520)	7590 (4640-17770)	0,038
Hemoglobin değeri, g/dL*	11 (9-14)	12 (9-16)	0,053
ESH, mm/saat*	20 (12-68)	12 (2-52)	0,075
CRP, mg/L*	29 (4-158)	2 (0,4-46)	0,036

BULGULAR

- Hastaların son kontrol yaşı ortanca 9 (4-19) yılıdır.
- Son kontrolde aylık geçirilen atak sayısı ortanca 0 (0-1) idi.
- En son kontrollerinde bakılan beyaz küre sayısı 7590 (4640-17770) mm³, hemoglobin değeri 12 (9-16) g/dL, ESH 12 (2-52) mm/saat ve CRP düzeyi 2 (0,4-46) mg/L olarak tespit edildi.
- Hastaların ortanca takip süresi 4,5 (0,9-16) yılıdır.

TARTIşMA

- Çalışmamızda kolşisin tedavisine dirençli pediatrik 29 AAA hastalarında; ithal tablete geçilmesinin atak sıklığını azalttığını ancak atak aralarında bakılan akut faz reaktanlarında (ESH, CRP) anlamlı dūřuře neden olmadığını bulduk.
- Biyolojik ajana geçilen hastalarımızın ise hem atak sayısı hem de ataksız dōnemde bakılan CRP dūzeyinde anlamlı ۆlde azalma mevcuttu.

TARTIŞMA

- Kolşisinin farklı farmasötik preparatlarına geçilmesinin atak sıklığını azaltmada etkili olabileceği gösterilmiştir. Bu durum Türkiye’de uygulanan yaygın bir uygulamadır.
- Kolşisin preparatlarının farklı biyofarmasötik ve farmakokinetik özelliklerinin olması klinik yanıtlardaki değişikliği açıklayabilir.
- Emmungil ve ark., kolşisin tedavisine dirençli 50 erişkin hastayı değerlendirmiş ve ithal kolşisin preparatına geçildiğinde atak sıklığının azaldığını göstermişlerdir.

> [Rheumatol Int.](#) 2020 Jan;40(1):129-135. doi: 10.1007/s00296-019-04432-3. Epub 2019 Aug 28.

Different pharmaceutical preparations of colchicine for Familial Mediterranean Fever: are they the same?

Hakan Emmungil ¹, Ufuk Ilgen ², Sezin Turan ¹, Samet Yaman ³, Orhan Küçükşahin ⁴

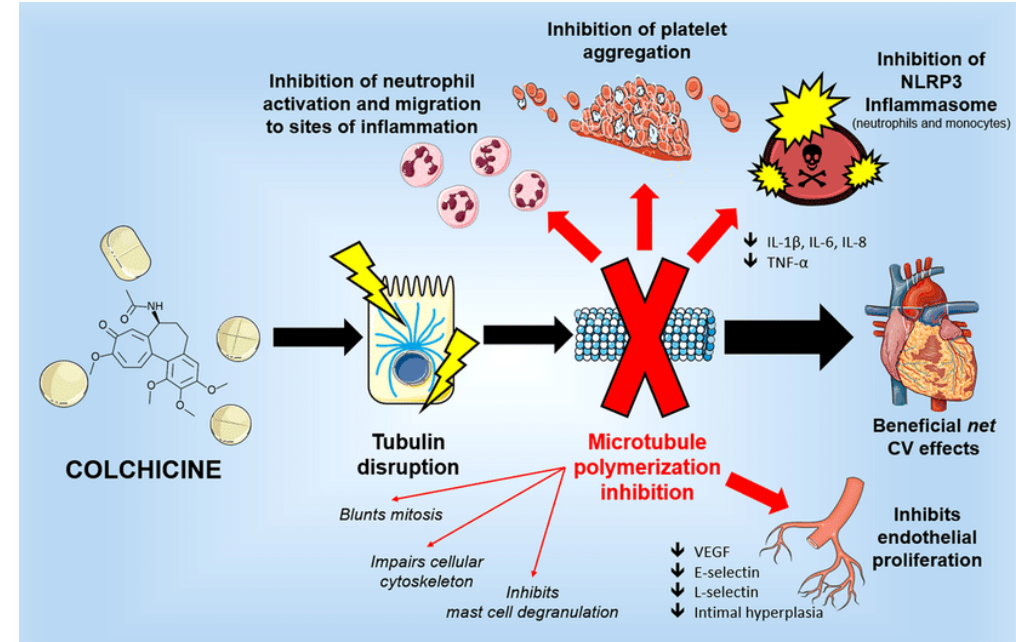
Brand	Colchicum-Dispert [®]	Kolsin [®]	Colchicine opocalcium [®]
Company, Country	Recordati, Turkey	İ.E. Ulagay, Turkey	Mayoly Spindler, France
Pharmaceutical form	Film-coated tablet	Sugar-coated tablet	Compressed tablet
Active ingredient	Colchicine	Colchicine	Colchicine
Dose per tablet (mg)	0.5	0.5	1
Excipients	Lactose Corn starch Talc Kollidon [®] VA64 Magnesium stearate Stearic acid Opadry [®] II red 85F250030 Ponceau 4R lake FD&C yellow #6 aluminum lake Polyvinyl alcohol Polyethylene glycol Titanium dioxide	Lactose Corn starch Sugar Talc Primojel [®] Magnesium stearate Ponceau 4R lake Titanium dioxide Gum Arabic Ewax	Lactose Sucrose Povidon Magnesium stearate Erythrosine aluminum lake

TARTIŞMA

- Bağlan ve ark. ise AAA tanılı 35 çocuğu incelemişlerdir. Bu hastalarda ithal kolşisin preparatı ile atak sıklığının azaldığını ve atak arası dönemde akut faz reaktanlarının gerilediğini ortaya koymuşlardır.
- Türkuçar ve ark.'nın 29 AAA tanılı hastada farklı farmasötik etkili kolşisin preparatlarını karşılaştırdıkları çalışmasında da ithal kolşisin ile atak sayısı ve süresi belirgin azalmıştır.
- Benzer şekilde bizim çalışmamızda da ithal kolşisin tedavisine geçildiğinde hastaların yıllık geçirdikleri atak sayısı belirgin olarak düşmüştür. Ancak atak arası dönemde bakılan akut faz reaktanları açısından bir fark bulunamamıştır.

TARTIŞMA

- Kolşisin; jejenum ve ileumdan emilir.
- Oral biyoyararlanımı hastadan hastaya değişmektedir.
- Kolşisinin taşınmasında P-glikoprotein çoklu ilaç taşıyıcısı (ABCBI), metabolize edilmesinde de Sitokrom p450 (CYP3A4) enzimi kritik rol oynamaktadır.
- Bu enzimdeki polimorfizmler de enzim ekspresyonu veya aktivitesinde değişikliklere yol açarak kolşisin etkinliğinde değişikliğe neden olabilir.
- ABCBI ve CYP3A4 ile etkileşime giren ilaçlar da kolşisin konsantrasyonunu değiştirip etkinliğini ve toksisitesini etkileyebilir.



TARTIŞMA

- Bayram ve ark. subklinik inflamasyonu olan ve olmayan AAA hastalarını karşılaştırmışlar ve artrit/artralji, miyalji, erizipel benzeri döküntü, amiloidoz ve M694V mutasyonunun subklinik inflamasyonu olan grupta anlamlı olarak daha fazla olduğunu bulmuşlardır.
- Ülkemizde kolşisin direncini öngörmek amacı ile yapılan bir çalışmada, tekrarlayan artrit, uzamış febril miyalji, erizipel benzeri döküntü, egzersizle ilişkili bacak ağrısı ve M694V homozigot mutasyon varlığı kolşisin direnci için risk faktörleri olarak belirlenmiştir.
- Çalışma grubumuzda da artralji şikayeti sık olarak görülmekte olup AAA'nın tanı kriterlerinde yer almayan bu şikayet, kolşisin direncini göstermede uyarıcı bir semptom olabilir, hastaların yakından takip edilmesi önemlidir.

TARTIşMA

- Kolşisin direnci olan 14 ocuk ve adölesanda yapılan çalışmada bir hasta dışında bütün hastalarda ekzon 10 homozigot veya birleşik heterozigot mutasyon saptanmıştır.
- Başka bir çalışmada da kolşisin direnci olan hastaların %66'sında M694V/M694V homozigot mutasyonu saptanmıştır.
- şahin ve ark.'nın kolşisin direncini tahmin etmeye yönelik yardımcı faktörleri belirlemek için yaptıkları çalışmada; kolşisin direnci olan grupta ekzon 10 homozigot mutasyonu (%97) anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.
- Bizim alışmamızda en sık saptanan mutasyon ekzon 10 homozigot (M694V/M694V) mutasyonu (n=12, %41,2) idi.

TARTIşMA

- Homozigot M694V mutasyonunun varlığının kolęisin tedavisine daha az yanıt verilmesi ve ciddi hastalık seyri ile yakından ilişkili bir faktör olduğu kabul edilmektedir.
- Omenttei ve ark. MEFV mutasyonlarının sayı ve penetrasyonunun artmasını daha yüksek IL-1 düzeyleri ile ilişkili olduğunu bulmuştur.
- Bu da homozigot M694V hastalarında kolęisin doz gereksiniminin artmasına ve kolęisin tedavisine yanıtırsızlığı açıklayabilmektedir. Bu hastalarda anti IL-1 tedavi etkili bir alternatiftir.

TARTIşMA

- Yeterli dozda kolşisin tedavisine rağmen atakları devam eden veya ataksız dönemlerde subklinik inflamasyonu olan hastalarda anti-IL-1 tedavisi uygulanmaktadır.
- İkinci ve ark.'nın çalışmasında Kanakinumab verilen AAA hastalarının atak sıklıklarının ve akut faz reaktanlarının (ESH, CRP) azaldığı gösterilmiştir.
- Ülkemizde erişkin ve pediatrik popülasyonda yapılan başka bir çalışmada biyolojik ajan tedavisine geçildikten sonra aylık ve yıllık atak sayısının azaldığı ve akut faz reaktanların tedavi sonrasında anlamlı olarak düştüğü bildirilmiştir.
- Bizim çalışmamızda diğer çalışmalara benzer şekilde biyolojik ajan sonrası hastaların atak sayısında anlamlı bir düşüş ve CRP düzeyinde anlamlı düzelme saptandı.

TARTIŞMA

- Her ne kadar IL-1 antagonistleri kolşisin dirençli AAA olgularında oldukça etkili olsa da bazı yan etkileri vardır.
- Örneğin Eroğlu ve ark. kolşisin direnci nedeniyle Anakinra verilen 14 hastanın 3'ünde ürtiker ve enjeksiyon bölgesinde ağrı nedeni ile Kanakinumab'a geçilmesi gerektiğini bildirmişlerdir. Lokal alerjik reaksiyonlar dışında IL-1 antagonistlerinin enfeksiyonlara da yatkınlık yarattığı bilinmektedir.
- Çetin ve arkadaşları kolşisin dirençli çocuk ve erişkin hastaları inceledikleri çalışmasında Anakinra tedavisi alan bir hastada ciddi Klebsiella pnömonisi görülmüş, ancak herhangi bir alerjik reaksiyon gözlenmemiştir.

TARTIŞMA

- Kolşisine dirençli AAA hastalarında Kanakinumab'ın uzun vadeli etkinlik ve güvenliğini inceleyen uluslararası bir çalışmada; tedavi ilişkili genelde hafif ve orta şiddette yan etkiler bildirilmiş olup üst solunum yolu enfeksiyonu sıklığında artış saptanmıştır. Altı hastada akut sinüzit, selülit, gastroenterit, enfeksiyöz kolit, peritonit ve üriner sistem enfeksiyonu gibi ciddi yan etki bildirilmiştir.
- Çalışmamızda; Anakinra tedavisi alan 6 hastamızda lokal alerjik reaksiyon, bir hastamızda enjeksiyon bölgesinde ağrı yan etkisi gözlemlendi ve Kanakinumab tedavisine geçildi. Biyolojik tedavi alan hastalarımızda tüberküloz dahil herhangi bir enfeksiyon sıklığında artış görülmedi, hastalarımız tedavilerine devam etmektedir.

KISITLILIKLAR

- Hasta sayısının az olması
- Retrospektif bir çalışma

SONUÇ

- AAA'de kolşisin temel tedavi ajanı olsa da atakların kontrol edilemediği hastalarda alternatif tedaviler gündeme gelmektedir.
- Özellikle tedaviye dirençli hastalarda biyolojik ajan kullanılmadan önce farklı farmasötik preparatlara geçilip tedavi yanıtı değerlendirilebilir.



DergiPark

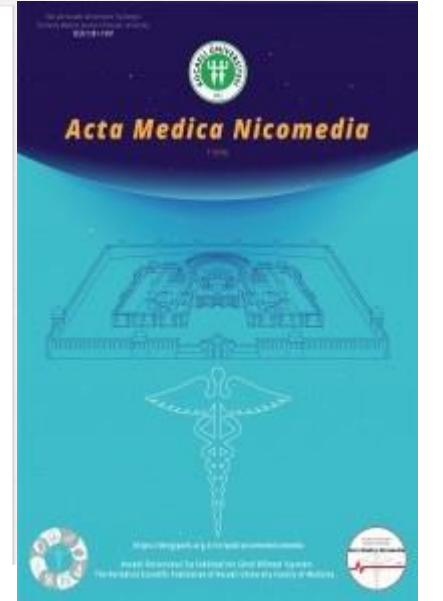
AKADEMİK

Sayın Betül ÖKSEL,

1389986 - "Kolşisin Dirençli Ailevi Akdeniz Ateşi Hastalığı: Tek Merkez Deneyimi" başlıklı makale için Tuğcan Korak tarafından kabul kararı işaretlenmiştir.

Sayın Betül ÖKSEL,

Karar: Kabul Edildi



KAYNAKLAR

- Hashkes PJ, Laxer RM, Simon A. *Textbook of autoinflammation*. 2019;Vol 10: Springer.
- Ben-Chetrit E, Levy MJTL. Familial mediterranean fever. *Lancet*. 1998;351(9103):659-664. doi: 10.1016/S0140-6736(97)09408-7.
- Ozkan E OO, Ekmekci A, Ozcan R, Tag T. A new approach to the treatment of periodic fever. *Med Bull Istanbul*. 1972.
- Eroglu FK, Beşbaş N, Topaloglu R, Ozen SJRi. Treatment of colchicine-resistant Familial Mediterranean fever in children and adolescents. *Rheumatol Int*. 2015;35:1733-1737.
- Kallinich T, Haffner D, Niehues T, et al. Colchicine use in children and adolescents with familial Mediterranean fever: literature review and consensus statement. *Pediatrics*. 2007;119(2):e474-e483.
- Tomokawa T, Koga T, Endo Y, Michitsuji T, Kawakami AJMR. Efficacy and safety of canakinumab for colchicine-resistant or colchicine-intolerant familial Mediterranean fever: A single-centre observational study. *Mod Rheumatol*. 2022;32(4):797-802.
- Yalçınkaya F, Özen S, Özçakar ZB, et al. A new set of criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever in childhood. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48(4):395-398. doi:10.1093/rheumatology/ken509.
- Ozen S, Demirkaya E, Erer B, et al. EULAR recommendations for the management of familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(4):644-651. doi:10.1136/annrheumdis-2015-208690.
- Kavrul Kayaalp G, Sozeri B, Sonmez HE, et al. Adherence to best practice consensus guidelines for familial Mediterranean fever: a modified Delphi study among paediatric rheumatologists in Turkey. *Rheumatol Int*. Jan 2022;42(1):87-94. doi: 10.1007/s00296-020-04776-1