

# BÜYÜK DAMAR VASKÜLİTLERİNDE GÜNCEL TEDAVİ

*Uz. Dr. Yasemin Şahinkaya - Doç. Dr. Sevil Kamalı*

*İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, İstanbul*

## ÖZET

Kortikosteroidler (KS), iskemik ve sistemik bulgulara yol açabilen büyük damar vaskülitlerinde (BDV) standart tedavi protokolü olarak kabul edilmektedir. BDV'de, uzun süreli remisyon sağlayabilen ve KS ihtiyacını azaltan veya ortadan kaldıran antiinflamatuvar ve immüno-supresif ilaçların etkinliğine ilişkin sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Bu derlemede, Metotreksat, Azatiyoprin, Mikofenolat Mofetil, İnfliksımab, Etanersept ile gerçekleştirilen tedavi çalışmaları ele alınarak, güncel tedavi yaklaşımları değerlendirilmiştir.

## ABSTRACT

Corticosteroids have been regarded as a standart treatment regime in the large vessel vasculitides (LVV) ensuing to ischemic and systemic symptoms. There is a limited number of studies in relation to efficacy of antiinflammatory and immunosuppressive drugs capable of inducing long term remission and giving the clinician a chance to reduce or stop the corticosteroids in LVV. In this review, current treatment regimes that consist of Methotrexate, Azathioprin, Mycophenolate Mofetil, Infliximab and Etanercept are evaluated.

## GİRİŞ

Büyük damar vaskülitleri (BDV), aort ve dallarında granülomatöz inflamasyonun yol açtığı iskemik bulgular ve eşlik edebilen sistemik semptomlarla seyredabilen bir vaskülit grubudur. Hastalık başlangıç yaşı ve sık tutulan damarlar dikkate alınarak, 1990'da American College of Rheumatology (ACR) tarafından, dev hücreli (temporal) arterit (DHA) ve Takayasu arteriti (TA) olarak sınıflandırılma kriterleri oluşturulmuştur (1). DHA, 50 yaş üzerinde, orta ve büyük çaplı damarlarda, sıklıkla a. carotis externa'nın dalı olan temporal arterin tutulumu ile ortaya çıkmaktadır. Konstitüsyonel semptomlar, yeni başlangıçlı baş ağrısı, çene klodikasyonu, saçlı deride hassasiyet, görme bozukluğu ve merkezi sinir sistemi semptomlarına yol açabilmektedir. Ekstrakraniyal tutulumlu DHA'lı olgularda, aortik ark sendromu, üst ekstremitelerde iskemisi ve nabızsızlık görülebilmektedir. TA, genellikle doğurganlık çağındaki genç kadınlarda, kronik, ilerleyici özellikte seyretmektedir. Konstitüsyonel semptomlara ek olarak, ekstremitelerde arasında arteriyel tansiyon farkı, nabızsızlık, vasküler üfürümler, karotidini, ekstremitelerde klodikasyonu ve hi-

pertansiyon ile ortaya çıkabilmektedir. TA'lı olgularda böbrek, merkezi sinir sistemi, mezenter, retina, kalp ve akciğer iskemisi ile ilişkili klinik tablolarla karşılaşılabilir (2).

Bu derlemede, BDV'lerin standart tedavi protokolleri ve dirençli olgularda kullanılan tedavi seçenekleri gözden geçirilmiştir.

## BÜYÜK DAMAR VASKÜLİTLERİNDE STANDART TEDAVİ REJİMLERİ

BDV'nin standart tedavi protokolünde kortikosteroidler (KS) yer almaktadır (3) (Tablo1). Orta ve küçük çaplı damar vaskülitlerinden farklı olarak siklofosfamid etkisi kanıtlanmış bir tedavi seçeneği değildir. The European League Against Rheumatism (EULAR) tavsiye kararlarında, DHA'da erken dönemde yüksek doz KS tedavinin önemi vurgulanmaktadır. Göz bulguları ile başvuran olgularda pulse KS infüzyonları önerilmektedir. KS tedavi protokolü, en az 1 ay süreyle 1 mg/kg/gün (60 mg/gün) prednizolon ardından, ilk 3 ay 10-15 mg/gün altındaki dozlara düşmemek üzere, uzun süre günlük düşük doz tedavi şeklinde sürdürülmelidir (4).

Tablo1. Damar çapı ile tedaviye yanıt arası ilişki

| Tutulmuş Damar               | Kortikosteroid | Siklofosfamid<br>(+) Kortikosteroid | Diğer |
|------------------------------|----------------|-------------------------------------|-------|
| Büyük çaplı arterler         | +++            | -                                   | +     |
| Orta çaplı arterler          | +              | ++                                  | ++*   |
| Küçük ve orta çaplı arterler | +              | +++                                 | -     |
| Küçük çaplı arterler         | +              | -                                   | ++    |

\*Plazmaferez, Hepatit B ile ilişkili vaskülitte antiviral tedavi ve Kawasaki hastalığında immunoglobulin tedavisi gibi tedaviler dahil

+++ , en iyi yanıt; ++, olumlu yanıt; +, kısmi yanıt; -, sıklıkla kullanılmayan

Nükslerin ve kronik, sinsi hastalık aktivitesinin söz konusu olabildiği BDV'lerde, KS kullanımını sınırlamak ve remisyonu sürdürülebilmek için temel etkili antiinflamatuvar tedavi seçenekleri kullanılmıştır. Çok merkezli, randomize, plasebo kontrollü, çift kör bir çalışmada metoreksat(MTX), KS tedavi ile birlikte kullanıldığında, KS ihtiyacını azaltma ve hastalık aktivitesinin kontrolünde plasebodan üstün bulunmamıştır (5). Bununla birlikte, üç farklı randomize plasebo kontrollü çalışmanın ele alındığı bir meta-analizde, DHA'da, MTX'in 10-15 mg/hafta dozunda nüks oranı ve kümülatif KS ihtiyacını azalttığı sonucuna varılmıştır (6). DHA'da remisyondaki indüksiyonunda İnfliksımab (INF) uygulanan iki olguda, ilk infüzyonları takiben gözlenen olumlu yanıtın 3. infüzyon sonrasında devam etmediği bildirilmiştir (7). DHA'lı, yeni tanı konulan 44 olgu, KS eşliğinde tek doz INF (5 mg/kg) veya plasebo infüzyonları ile 22 hafta süreyle izlenmiş ve nüks oranlarında farklılık gözlenmemiştir (%43 ve %50). INF grubunda %70, plasebo grubunda %51 enfeksiyonla karşılaşmıştır(8). INF tedavisinin, serum TNF-alfa seviyeleri yüksek, KS'lere dirençli, nüks eden bir DHA alt grubunda etkili olabileceği görüşü savunulmuştur (9). INF ve KS'nin birlikte uygulanmasının tek başına KS kullanımına oranla nüksü azalttığı gösterilemediğinden, EULAR tavsiye kararlarında DHA'da standart tedavi seçeneği olarak önerilmemiştir (4). DHA, kardiyovasküler ve serebrovasküler komplikasyonlar açısından yüksek riskli bir hastalık olarak kabul edilmektedir (10, 11). Tüm DHA'lı olgulara, kontrendikasyon olmaması halinde düşük doz aspirin (75-150 mg/gün) başlanması önerilmektedir (12, 13). Bununla birlikte, antiinflamatuvar etkinliği bilinmekle beraber, statin tedavisinin dev hücreli arteritte klinik profili ve KS ihtiyacını etkilemediği vurgulanmaktadır (14, 15).

TA'da remisyondaki indüksiyonunda temel etkili antiinflamatuvar ve immünoşüpresif tedavi etkinliğine ilişkin kontrollü çalışma mevcut değildir. Farklı ülkelerin TA serilerinde, MTX ve Azatiyoprin (AZA) ile KS ihtiyacının azaltıldığı ve remisyondaki sürdürülebildiğine ilişkin olumlu sonuçlar bildirilmiştir (16, 17, 18).

## DİRENÇLİ BÜYÜK DAMAR VASKÜLİTLERİNDE TEDAVİ SEÇENEKLERİ

BDV'de dirençli vaskülit tanımı yapılmamış olmakla beraber, farklı çalışmalarda nükslerle seyreden, remisyondaki sürdürmede yüksek doz KS ihtiyacı devam eden veya ilaç intoleransı olan olgular dirençli kabul edilerek, KS dışı tedavi seçenekleri denenmiştir.

Dirençli DHA'da, TNF antagonistleri ile olumlu sonuçlar elde edilen olgu sunumları bildirilmiştir. Orta dozda günlük KS ihtiyacı devam eden 4 DHA'lı olgu, 0, 2 ve 6. haftalarda olmak üzere 3 mg/kg INF infüzyonu ile toplam 5 ay izlenmiştir. Üç olguda, 5. ayın sonunda KS ihtiyacı olmadan remisyondaki sürdürülebildiği görülmüştür (19). KS dozu azaltıldığına diğer bir DHA'lı olgu 25 mg/haftada iki gün dozunda Etanersept (ETA) ve 20 mg/gün KS ile izlenmiştir. Altıncı ayın sonunda ETA 25 mg/haftada bir ve KS 5-7.5 mg/gün alterne dozlarına azaltılabilmektedir (20). Çift kör, randomize, plasebo kontrollü bir çalışmada, 17 olgu, 25 mg/haftada iki gün ETA (8 olgu) veya plasebo (9 olgu) ile 12 ay süreyle izlenmiştir. Takip süresinin sonunda, ETA grubunda %50, plasebo grubunda %22 KS tedavisi olmaksızın aktivite kontrolü sağlanabilmiştir (21). Dirençli DHA'lı 1 olgu ile diğer immünoşüpresiflerin kullanılmadığı diğer bir olguda Rituxımab ile başarılı sonuç elde edildiği bildirilmiştir (22, 23).

KS'ye dirençli veya nükslerle seyreden TA olgularında, MTX ile başarılı sonuç elde edildiği bildirilmiştir (24). Düşük doz KS altında nüks eden (5 olgu) ve MTX, AZA tedavilerine dirençli (5 olgu) TA'da, Mikofenolat Mofetil (MMF) (2 g/gün) ile ortalama 23 ay takip sonuçları bildirilmiştir. İlaça devam edemeyen bir olgu dışında, tüm olgularda Kerr kriterlerine göre (25) remisyon sağlanmıştır. Tedavi sonrasında, günlük KS ihtiyacı ortalama 24. 5 mg/gün dozundan 5. 8 mg/gün'e azaltılabilmemiş, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ortalama 24. 7 mm/saat düzeyinden 12. 8 mm/saat'e, CRP ortalama 24 mg/l düzeyinden 11. 2 mg/l düzeyine gerilemiştir (26). KS (21 olgu) ve AZA (10 olgu) altında hastalık aktivasyonu saptanan 21 TA'lı olgunun MMF (2 g/gün) ile ortalama 9. 6 ay takibi sonrasında, tedaviyi devam ettirebilen 20 hastada "Indian Takayasu's Arteritis Score" (ITAS) ortalama 7 değerinden 1'e, ESH= 68 mm/saat değerinden 43 mm/saat değerine, CRP= 31 mg/l'de 17 mg/l değerine gerilemiştir. Başlangıçta uygulanan KS dozu ortalama 36 mg/gün dozundan 19 mg/gün dozuna gerilemiştir (27).

Nüks eden 15 TA'lı olgu, ETA (7 olgu) ve INF (8 olgu) tedavileri ile 1-3. 3 yıl süre ile izlenmiştir. On olguda KS olmaksızın tam remisyon, 4 olguda KS dozunda %50 azalma ile kısmi remisyon sağlanabilmiş, 2 olgunun nüks ettiği gözlenmiştir (28). Diğer bir çalışmada, dirençli 25 TA'lı olgu ortalama 28 ay süreyle ETA (25 mg/haftada iki gün) ve INF infüzyonu ile izlenmiştir. Onbeş olguda (%60) KS tedavi kesilebilirken, 7 olguda (%28) KS dozu <10 mg/gün düzeyine azaltılabilmıştır. Ek immünoşüpresif tedavi olguların yarısında kesilebilmiştir. Uzun süreli takip sonrasında, 4 olguda nüks, 1 olguda fırsatçı enfeksiyon, 1 olguda meme kanseri geliştiği bildirilmiştir (29). KS ve MTX tedavilerine dirençli TA'da 3 mg/kg INF infüzyonu ile olumlu yanıtın gösterildiği olgu bildirileri de mevcuttur (30, 31).

BDV'de, özellikle TA'da, standart bir remisyon tanımı mevcut değildir. Tedavi etkinliğinin klinik bulgular ve akut faz yanıtları ile değerlendirilmesi, özellikle TA'lı olgularda subklinik, laboratuara yansımayan hastalık aktivitesinin değerlendirilmesini güçleştirmektedir. Bu durum, tedavi etkinliğinin değerlendirildiği çalışmalarda önemli bir sorun teşkil etmektedir. BDV'lerde nadir görülen diğer hastalıklarda olduğu gibi, yeterli sayıda homojen hasta grupları oluşturulamamaktadır. Bu nedenle, aynı hastalığın farklı alt gruplarında standart doz ve sürede uygulanan tedavi rejimlerinin etkinlik sonuç-

larını değerlendirmede de güçlükler söz konusu olabilmektedir.

## KAYNAKLAR

- 1- Hunder GG, Bloch DA, Michael BA et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for giant cell arteritis. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 1122-1128
- 2- Gelber AC. Classification and epidemiology of inflammatory vascular disease. In Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, et al. eds. *Rheumatology*, 4th ed. USA: Elsevier& Mosby; 2008. p. 1489-97
- 3- Scott DGI and Watts RA. Classification and epidemiology of systemic vasculitis. *Br J Rheumatol* 1994; 33: 897-900
- 4- Mukhtyar C, Guillevin L, Cid M C et al. EULAR recommendations for the management of large vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 318-323
- 5- Hoffman GS, Cid MC, Hellmann DB, et al. International Network for the Study of Systemic Vasculitides. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of adjuvant methotrexate treatment for giant cell arteritis. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 1309-18
- 6- Hernandez-Garcia C, Fernandez-Gutierrez B, Lavalley MP et al. Adjunctive methotrexate for treatment of giant cell arteritis: An individual patient data meta-analysis. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 2789-97.
- 7- Andonopoulos AP, Meimans N, Daoussis D et al. Experience with infliximab (anti-TNF alpha monoclonal antibody) as monotherapy for giant cell arteritis. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 1116.
- 8- Hoffman GS, Cid MC, Rendt-Zagar KE et al. Infliximab-GCA Study Group. Infliximab for maintenance of glucocorticosteroid-induced remission of giant cell arteritis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007; 146: 621-30
- 9- Salvarani C, Hunder G. Tumour necrosis factor-blocking agents in polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis. *Ann Intern Med* 2008; 148: 167-168
- 10- Ray JG, Mamdani MM, Geerts WH. Giant cell arteritis and cardiovascular disease in older adults. *Heart*. 2005; 91: 324-8.
- 11- Le Page L, Duhaut P, Seydoux D et al. Incidence of cardiovascular events in giant cell arteritis: preliminary results of a prospective double cohort study (GRACC). *Rev Med Interne* 2006; 27: 98-105.
- 12- Lee MS, Smith SD, Galor A, Hoffman GS. Antiplatelet and anticoagulant therapy in patients with giant cell arteritis. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 3306-9.
- 13- Neshar G, Berkun Y, Mates M et al. Low-dose aspirin and prevention of cranial ischemic complications in giant cell arteritis. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 1332-7.
- 14- Narvaez J, Bernad B, Nolla JM, Valverde J. Statin therapy does not seem to benefit giant cell arteritis. *Semin Arthritis Rheum* 2007; 36: 322-7.
- 15- Garcia-Martinez A, Hernandez-Rodriguez J, Grau JM, Cid MC. Treatment with statins does not exhibit a cli-

- nically relevant corticosteroid-sparing effect in patients with giant cell arteritis. *Arthritis Rheum* 2004; 51: 674-8.
- 16- Park MC, Lee SW, Park YB, Chung NS, Lee SK. Clinical characteristics and outcomes of Takayasu's arteritis: analysis of 108 patients using standardized criteria for diagnosis, activity assessment, and angiographic classification. *Scand J Rheumatol.* 2005; 34: 284-92.
  - 17- Valsakumar AK, Valappil UC, Jorapur V et al. Role of immunosuppressive therapy on clinical, immunological, and angiographic outcome in active Takayasu's arteritis. *J Rheumatol* 2003; 30: 1793-8.
  - 18- Bicakcigil M, Aksu K, Kamali S et al. Takayasu's arteritis in Turkey - clinical and angiographic features of 248 patients. *Clin Exp Rheumatol.* 2009; 27: 59-64.
  - 19- Cantini F, Niccoli L, Salvarani C, Pachula A, Olivieri I. Treatment of longstanding active giant cell arteritis with infliximab: report of four cases. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 2933-5.
  - 20- Tan A, Holdsworth J, Pease C, Emery P, McGonagal D. Successful treatment of resistant giant cell arteritis with etanercept. *Ann Rheum Dis* 2000; 62: 373-4.
  - 21- Martinez-Taboada VM, Rodríguez-Valverde V, Carreño L, Lopez-Longo J et al. A double-blind placebo controlled trial of etanercept in patients with giant cell arteritis and corticosteroid side effects. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 625-630
  - 22- Bhatia A, Ell P J, Edwards J C W . Anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab) as an adjunct in the treatment of giant cell arteritis. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 1099-1100
  - 23- Mayrbaeurl B, Hinterreiter M, Burgstaller S, Windpessl M, Thaler J. The first case of a patient with neutropenia and giant-cell arteritis treated with rituximab. *Clin Rheumatol.* 2007; 26: 1597-8
  - 24- Hoffman GS, Leavitt RY, Kerr GS et al. Treatment of glucocorticoid-resistant or relapsing Takayasu arteritis with methotrexate. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 578-82
  - 25- Kerr GS, Hallahan CW, Giordano J et al. Takayasu arteritis. *Ann Intern Med* 1994 ; 120: 919-29
  - 26- Samuel K, Shinjo, Rosa M R et al. Mycophenolate mofetil reduces disease activity and steroid dosage in Takayasu arteritis *Clin Rheumatol* 2007; 26: 1871-1875
  - 27- Goel R, Danda D, Mathew J, Edwin N. Mycophenolate mofetil in Takayasu's arteritis. *Clin Rheumatol.* 2010 [Epub ahead of print]
  - 28- Hoffman GS, Merkel PA, Brasington RD et al. Anti-tumor necrosis factor therapy in patients with difficult to treat Takayasu arteritis. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 2296-2304.
  - 29- Molloy E S, Langford C A, Clark T M, Gota C E, Hoffman G S. Anti-tumour necrosis factor therapy in patients with refractory Takayasu arteritis: long-term follow-up. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 1567-1569
  - 30- Tanaka F, Kawakami A, Iwanaga N et al. Infliximab is effective for Takayasu arteritis refractory to glucocorticoid and methotrexate. *Intern Med.* 2006; 45: 313-6.
  - 31- Maffei S, Di Renzo M, Santoro S, Puccetti L, Pasqui AL. Refractory Takayasu arteritis successfully treated with infliximab. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2009; 13: 63-5.