

ÖZGÜN ARAŞTIRMA

Erişkin Still Hastalığında İnterlökin-1 İnhibitörü Tedavisinin Etkinlik ve Yan Etkilerinin Değerlendirilmesi

Tuğba OCAK¹, Burcu YAĞIZ², Belkis Nihan COŞKUN², Yavuz PEHLİVAN², Hüseyin Ediz DALKILIÇ²

¹ Bursa Şehir Hastanesi, Romatoloji Kliniği, Bursa, Türkiye.

² Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Romatoloji Bilim Dalı, Bursa, Türkiye.

ÖZET

Erişkin Still hastalığı (ESH) multigenik otoinflatuar bir hastalıktır. İnterlökin (IL)-1 inhibitörleri tedaviye dirençli ESH'de kullanılabilir. Çalışmamızda ESH'de IL-1 inhibitörlerinin etkinlik ve yan etkileri ile ilgili gerçek yaşam deneyimimizi sunmayı amaçladık. Hastanemiz romatoloji kliniğinde Ocak 2016-Mart 2024 tarihleri arasında ESH tanısı ile takip edilen 24 hastanın dosyası retrospektif olarak incelendi. Anakinra alan 22 hasta ve kanakinumab alan 5 hasta mevcuttu. Kanakinumab alan hastalardan 3 tanesi daha önce anakinra tedavisi almıştı. Çalışmaya dahil edilen hastaların ortalama tanı yaşı 29,7 (16,5-75,3) yılıdır. Hastaların 16'sı kadındır. Anakinra alan hastaların ortalama takip süresi 13,5 (0,8-92,5) ay saptandı. Hastaların anakinra başlangıç, 3. ay ve son ziyaretleri arasında ateş, boğaz ağrısı, döküntü, artrit, artralji, modifiye Pouchot skoru, ferritin, sedimentasyon ve C-reaktif protein parametrelerinde istatistiksel açıdan anlamlı fark mevcuttu ($p<0,001$, $p<0,001$, $p<0,001$, $p=0,001$, $p<0,001$, $p<0,001$, $p<0,001$ ve $p<0,001$, sırasıyla). Kanakinumab alan hastaların ortalama takip süresi 70,2±46,7 aydır. Kanakinumab başlangıcı, 3.ay ve son poliklinik ziyaretindeki döküntü, modifiye Pouchot skoru ve sedimentasyon değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptandı ($p=0,015$, $p=0,015$ ve $p=0,029$, sırasıyla). Anakinra tedavisi ile 1 hastada alerjik cilt döküntüsü, 1 hastada tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu, 1 hastada lökopeni ve nötropeni saptandı. Kanakinumab tedavisi ile yan etki görülmedi. IL-1 inhibitörleri geleneksel tedaviye yanıt vermeyen ESH hastalarında ilk basamak biyolojik ajan olarak düşünülebilir.

Anahtar Kelimeler: Anakinra. Erişkin Still Hastalığı. Kanakinumab.

Evaluation of the Efficacy and Side Effects of Interleukin-1 Inhibitor Therapy in Adult Still's Disease

ABSTRACT

Adult Still's disease (ASD) is a multigenic autoinflammatory disease. Interleukin (IL)-1 inhibitors can be used in treatment-resistant ASD. We aimed to present our experience with the efficacy and side effects of IL-1 inhibitors in ASD. The records of 24 patients who were treated in the rheumatology clinic of our hospital between January 2016 and March 2024 with a diagnosis of ASD were retrospectively analyzed. There were 22 patients who received anakinra and 5 patients who received kanakinumab. Three of the patients receiving kanakinumab had previously been treated with anakinra. The mean age at diagnosis was 29.7 (16.5-75.3) years. Sixteen of the patients were female. The median follow-up time of patients who received anakinra was 13.5 (0.8-92.5) months. There were statistically significant differences in fever, sore throat, rash, arthritis, arthralgia, modified Pouchot score, ferritin, erythrocyte sedimentation rate (ESR) and C-reactive protein between baseline anakinra, month 3 and the last visit ($p<0.001$, $p<0.001$, $p<0.001$, $p<0.001$, $p=0.001$, $p<0.001$, $p<0.001$, $p<0.001$ and $p<0.001$, respectively). The mean follow-up time of patients receiving kanakinumab was 70.2±46.7 months. There was a statistically significant difference between the rash, modified Pouchot score and ESR at baseline, month 3 and the last outpatient visit ($p=0.015$, $p=0.015$ and $p=0.029$, respectively). Allergic skin rash in 1 patient, recurrent urinary tract infections in 1 patient, leukopenia and neutropenia in 1 patient were observed with anakinra. No side effects were observed with kanakinumab. IL-1 inhibitors can be considered as first-line biologic treatment in patients with ASD who do not respond to conventional treatment.

Keywords: Anakinra. Adult Still disease. Canakinumab.

Geliş Tarihi: 02.Ekim.2024

Kabul Tarihi: 03.Kasım.2024

Dr. Tuğba OCAK
Bursa Şehir Hastanesi, Romatoloji Kliniği, Bursa, Türkiye.
Tel: 0507 011 89 08
E-posta: tugba@uludag.edu.tr

Yazarların ORCID Bilgileri:

Tuğba OCAK: 0000-0002-4560-1569
Burcu YAĞIZ: 0000-0002-0624-1986
Belkis Nihan COŞKUN: 0000-0003-0298-4157
Yavuz PEHLİVAN: 0000-0002-7054-5351
Hüseyin Ediz DALKILIÇ: 0000-0001-8645-2670

Erişkin Still hastalığı (ESH) çoğunlukla genç yaşta erişkinleri etkileyen nadir görülen multisistemik inflamatuvar bir hastalıktır. İnsidansı %0,0016-0,004 arasındadır¹. ESH klinik olarak, yüksek ateş, geçici makulopapüler deri döküntüsü, kas iskelet sistemi bulguları, boğaz ağrısı ve hepatosplenomegali ile karakterizedir². Genetik olarak yatkın bireylerde çeşitli enfeksiyöz ve çevresel faktörler otoinflatuar yanıtı tetiklemektedir^{3,4}. İnflamasyonda interlökin (IL)-1, IL-6, IL-18, tümör nekroz faktörü- α (TNF- α) ve interferon- γ (IFN- γ) gibi sitokin aracılıklı

yolakların etkili olduğu düşünülmektedir^{3,4}. IL-1 β ana proinflamatuvar sitokindir. IL-1 β 'nin artışı ateş, döküntü, artrit, hepatosplenomegali, lenfadenopati gibi bulgular ile akut faz reaktanlarında yükseklik ve nötrofiliden sorumludur². ESH klinik seyri monosiklik sistemik, polisiklik sistemik ve kronik artiküler tip olmak üzere üç farklı fenotipe göre sınıflandırılmıştır⁵.

ESH tedavisinde birincil hedef inflamasyonu azaltmak, organ hasarını ve mortalitesi yüksek olan hemafagositik lenfositosisi (HLH) önlemektir. Birinci basamakta non steroid anti inflamatuvar ilaçlar (NSAİİ), glukokortikoidler ve konvansiyonel sentetik hastalık modifiye edici anti-romatizmal ilaçlar (csDMARD) kullanılmaktadır. Hayatı tehdit edici durumlarda ve steroid bağımlı hastalarda ikinci basamak tedavi gerekir⁶. ESH tedavisinde uluslararası kabul görmüş bir tedavi önerisi bulunmamaktadır. ESH yönetimi ile ilgili az sayıda ülkeye özgü kılavuz yayınlanmıştır^{7,8}. ESH tedavisinde IL-1 inhibitörlerinin kullanımına yönelik öneriler 2019 yılında İtalyan uzman grubu tarafından geliştirilmiştir⁸. Hastaların büyük bir kısmında IL-1 inhibitörleri ile semptomlarda kalıcı remisyon ve inflamatuvar belirteçlerde düzelme olması nedeniyle IL-1 inhibitörlerinin olumlu etkisi önerilerde sunulmuştur⁸. Türkiye'de bulunan IL-1 inhibitörleri anakinra ve kanakinumabtır. Anakinra ESH sistemik ve eklem bulgularının tedavisinde etkinliği gösterilmiş ilk biyolojik ajandır⁹. Anakinra rekombinan glikozillenmiş bir insan IL-1 reseptör antagonistidir¹⁰. Kanakinumab seçici olarak IL-1 β 'yi hedefleyen bir insan monoklonal antikorudur¹¹.

ESH nadir bir hastalık olmakla birlikte inflamasyonun kontrol edilememesi durumunda mortalitesi yaklaşık %41 olan HLH tablosuna neden olabilir¹². ESH'de uygun tedavi ile inflamasyonun baskılanması oldukça önemlidir. Standart bir tedavi yaklaşımı olmayan bu hastalıkta IL-1 inhibitörlerinin etkinlik ve yan etkileri ile ilgili gerçek yaşam deneyimimizi sunmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Romatoloji Bilim Dalında Ocak 2016-Mart 2024 tarihleri arasında poliklinik kaydı olup Yamaguchi kriterlerine¹³ göre ESH tanısı olan IL-1 inhibitörü alan hastalar hastane elektronik sisteminden retrospektif olarak tarandı. Çalışmaya 24 hasta dahil edildi. Hastaların yaş, cinsiyet, tanı yaşı, ek hastalıkları, tanı anındaki klinik bulguları (ateş, boğaz ağrısı, döküntü, artralji, artrit, myalji, hepatomegali, splenomegali, kilo kaybı, halsizlik, lenfadenopati), aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), laktat dehidrogenaz (LDH), trigliserit, ferritin, D-dimer, fibrinojen, sedimentasyon, C-reaktif protein (CRP), prokalsitonin, lökosit, nötrofil, hemoglobin ve

trombosit sonuçları değerlendirildi. Tüm hastaların ESH için IL-1 inhibitörü öncesinde aldığı diğer tedaviler, anakinra ve kanakinumab tedavisinde kalma süreleri, ilaç kesilme nedenleri ve ilaç yan etkileri kayıt edildi. En az 3 ay süre ile anakinra ve/veya kanakinumab tedavisi alan hastaların tedavi başlangıcı, tedavinin 3. ayındaki ve son poliklinik vizitindeki klinik bulguları (ateş, boğaz ağrısı, döküntü, artrit, artralji), hastalık aktivitesi ile ferritin, sedimentasyon ve CRP sonuçları karşılaştırıldı. Hastalık aktivitesi için modifiye Pouchot skoru değerlendirildi¹⁴. Modifiye Pouchot skorunun 0 olması komplet remisyon olarak kabul edildi. Modifiye Pouchot skorunda hastalıkla ilgili 12 parametre değerlendirilmekte olup, her parametre bir puana karşılık gelmektedir. Değerlendirilen parametreler ateş, döküntü, boğaz ağrısı, myalji, artrit, plörit, pnömoni, perikardit, hepatomegali veya karaciğer fonksiyon testleri anormalliği, lenfadenopati, lökositoz ve yüksek serum ferritin düzeyidir¹⁴. Ateş 39 santigrat derece ve üzeri sıcaklık olarak tanımlandı. Deri döküntüsü, özellikle gövde ve ekstremitelerde somon benzeri maküler veya makulopapüler döküntü mevcutsa pozitif olarak kabul edildi. Plörit; plevral efüzyona bağlı plöritik ağrı, pnömoni; akciğer grafisi veya bilgisayarlı göğüs tomografisinde konsolide alanların olması, perikardit ise perikardiyal sürtünme sesi bulgusu ve ekokardiyografi ile kanıtlanmış efüzyon olarak tanımlandı. Hepatomegali, ultrason, bilgisayarlı tomografi veya manyetik rezonans görüntüleme ile kanıtlandı. Lökositoz 15000/mm³ ve üzeri, yüksek ferritin düzeyi 3000 ng/mL olarak değerlendirildi.

İstatiksel Analiz

İstatistiksel analiz, SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) software versiyon 26.0 kullanılarak yapıldı. Değişkenlerin normal dağılıma sahip olup olmadığını belirlemek için Shapiro-Wilk ve Kolmogorov-Smirnov testi kullanıldı. Nicel verilerden normal dağılım gösterenler ortalama \pm standart sapma ile, normal dağılım göstermeyenler ortanca (minimum-maksimum) olarak sunuldu. Tedavi başlangıcı, 3. ay ve son vizitteki nitel verilerin karşılaştırılmasında Cochran's Q testi, nicel verilerden normal dağılım gösterenler için Friedman testi, normal dağılım göstermeyenler için tekrarlı ölçümler varyans analizi kullanıldı.

Bulgular

Çalışmaya dahil edilen hastaların ortalama tanı yaşı 29,7 (16,5-75,3) yıldır. Hastaların 16'sı kadındır. IL-1 inhibitörü tedavisi alan tüm hastaların tanı anındaki klinik ve laboratuvar özellikleri Tablo I'de gösterilmiştir. En sık görülen klinik fenotip polisiklik sistemik formdu (n=20, %83,3). Polisiklik sistemik

Erişkin Still Hastalığı ve İnterlökin-1 İnhibitörleri

formda olan 13 hastada kronik artiküler tutulum mevcuttu. Tanı anında en sık görülen klinik bulgu ateş ve döküntü olup, hastaların hepsinde mevcuttu. Ortanca modifiye Pouchout aktivite skoru 5,5 (3-7), ortanca ferritin düzeyi 3720 (250-40000) µg/L, ortalama lökosit $13,74 \pm 5,51 \cdot 10^3/\text{mL}$, ortalama nötrofil $11,24 \pm 5,12 \cdot 10^3/\text{mL}$ saptandı. IL-1 inhibitörü öncesi hastaların tümü steroid, 17'si (%70,8) NSAİİ almıştı. En sık kullanılan csDMARD metotreksattı (n=21, %87,5). Hastaların 22'sinde ilk başlanan IL-1 inhibitörü anakinra, hastaların 2'sinde kanakinumabtı. Anakinra tedavisi alan 2 hastada yetersiz yanıt olması, 1 hastada da anakinra altında bisitopeni görülmesi nedeniyle kanakinumab tedavisine geçilmişti.

Anakinra Tedavisi Altında Hastaların Klinik ve Laboratuvar Özellikleri

Anakinra alan 22 hastanın ortanca takip süresi 13,5 (0,8-92,5) ay saptandı. Tedavisi 3 aydan uzun süren 18 hastanın tedavi başlangıcı, 3. ay ve son poliklinik vizitindeki klinik bulguları, hastalık aktivitesi ve laboratuvar değerleri karşılaştırıldı. Hastaların vizitleri arasında ateş, boğaz ağrısı, döküntü, artrit, artralji, modifiye Pouchot skoru, ferritin, sedimentasyon ve CRP parametrelerinde istatistiksel açıdan anlamlı fark mevcuttu ($p < 0,001$, $p < 0,001$, $p < 0,001$, $p < 0,001$, $p = 0,001$, $p < 0,001$, $p < 0,001$, $p < 0,001$ ve $p < 0,001$, sırasıyla) (Tablo II). Son vizitinde anakinra tedavisi alan hastaların %62,5'inde komplet remisyon sağlandı. Çalışmamızda 2 hastada HLH kliniği olması nedeniyle tedaviye anakinra 400 mg/gün dozunda başlanıp, tedricen azaltılarak 20 gün içinde 100 mg/gün dozuna düşüldü. HLH tanısı olan diğer 5 hastada ve HLH öyküsü olmayan hastalarda tedaviye 100 mg/gün başlandı. Anakinra alan 7 hastada takiplerde doz aralık süreleri uzatıldı. Çalışmamızda tedavisi kesilen hasta sayısı 10 olup, Şekil 1'de gösterilmiştir. 3 hastada remisyon gözlemlendiğinden anakinra tedavisi kesildi. Tedavisi kesilen hastaların anakinra alma süreleri, 1,03 ay, 8,1 ay ve 21,9 aydı. Anakinra altında takip süreleri 6,3 ay ve 16,7 ay olan hastaların ikisi tedaviye dirençli olduğu için anakinra kesildi. Bisitopeni gelişen 1 hastada tedavinin 9,8 ayında, tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu gelişen 1 hastada tedavinin 27,4 ayında, alerjik cilt reaksiyonu gelişen 1 hastada da tedavinin 1,03 ayında anakinra tedavisi kesildi. 1 hastada tedavinin 24. gününde HLH, 1 hastada tedavinin 2,9 ayında subaraknoid kanama nedeniyle ölüm gerçekleşti.

Tablo I. Erişkin Still Hastalığı ile takipli IL-1 inhibitörü tedavisi alan hastaların tanı anındaki klinik ve laboratuvar özelliklerinin değerlendirilmesi (n=24).

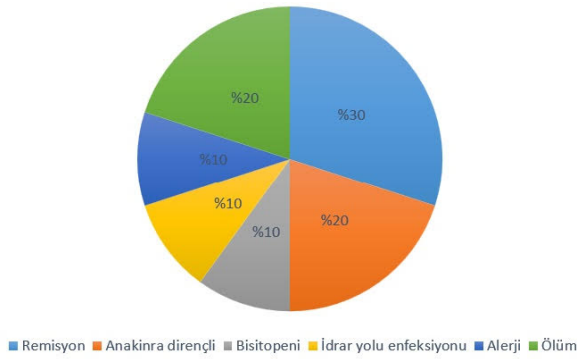
Tanı yaşı, yıl	29,7 (16,5-75,3)
Cinsiyet (Kadın/Erkek)	16/8
Ek hastalık, n (%)	7 (29,2)
Diyabet n (%)	2 (8,3)
Hipertansiyon, n (%)	2 (8,3)
Chron, n (%)	1 (4,2)
Kalp kapak hastalığı, n (%)	1 (4,2)
Polikistik böbrek hastalığı, n (%)	1 (4,2)
Semptomdan tanıya kadar geçen süre, ay	1,8 (0,2-8,2)
Monofazik sistemik form, n (%)	4 (16,7)
Polisiklik sistemik form, n (%)	20 (83,3)
Ateş, n (%)	24 (100)
Boğaz ağrısı, n (%)	20 (83,3)
Döküntü, n (%)	24 (100)
Artrit, n (%)	14 (58,3)
Artralji, n (%)	23 (95,8)
Myalji, n (%)	10 (41,7)
Halsizlik, n (%)	7 (29,2)
Kilo kaybı, n (%)	5 (20,8)
Lenfadenopati, n (%)	10 (41,7)
Hepatomegali, n (%)	8 (25)
Splenomegali, n (%)	6 (25)
Hemafagositik lenfositöz öyküsü, n (%)	7 (29,2)
AST (U/L)	30 (9-392)
ALT (U/L)	22,5 (7-495)
LDH (U/L)	389,5±123
Trigliserit (mg/dL)	389,5±123
D-dimer (µg/L)	850 (105-5485)
Fibrinojen (g/L)	3,5 (2,3 -8,9)
Sedimentasyon (mm/saat)	52 (4-112)
CRP (mg/L)	89,5 (24-262)
Prokalsitonin (µg/L)	0,09 (0,01-3,7)
Ferritin (µg/L)	3720 (250-40000)
Lökosit ($10^3/\text{mL}$)	13,74±5,51
Nötrofil ($10^3/\text{mL}$)	11,24±5,12
Hb (g/dL)	11,8 (8,2-15,7)
Trombosit ($10^3/\text{mL}$)	311,08±134,17
Modifiye Pouchot skoru	5,5 (3-7)
IL-1 inhibitörü öncesi alınan tedaviler	
Steroid, n (%)	24 (100)
NSAİİ, n (%)	17 (70,8)
Metotreksat, n (%)	21 (87,5)
Hidroksiklorokin, n (%)	14 (58,3)
Siklosporin, n (%)	2 (8,3)
Kolşisin, n (%)	2 (8,3)
Biyolojik tedavi, n (%)	3 (12,5)
IL-1 inhibitörü, tekli tedavi, n (%)	3 (12,5)
IL-1 inhibitörü ile birlikte alınan tedaviler	
Steroid, n (%)	20 (83,3)
Metotreksat, n (%)	21 (87,5)
Hidroksiklorokin, n (%)	10 (41,6)
Kolşisin, n (%)	1 (4,1)
Başlangıç IL-1 inhibitörü, anakinra, n (%)	22 (91,6)
Başlangıç IL-1 inhibitörü, kanakinumab, n (%)	2 (8,4)
Anakinra sonrası kanakinumab, n (%)	3 (12,5)

AST: Aspartat aminotransferaz, ALT: Alanin aminotransferaz, LDH: Laktat dehidrogenaz, CRP: C-reaktif protein, Hb: Hemoglobin, IL-1: İnterlökin-1, NSAİİ: Nonsteroid antiinflamatuar ilaç.

Tablo II. Erişkin Still Hastalığı ile takipli hastaların anakinra tedavisi altında klinik ve laboratuvar özelliklerinde değişim.

	Anakinra Başlangıç vizit (n=18)	Anakinra 3.ay vizit (n=18)	Anakinra Son vizit (n=18)	p
Ateş, n (%)	17 (94,4)	2 (11,1)	2 (11,1)	<0,001 ^a
Boğaz ağrısı, n (%)	16 (88,8)	2 (11,1)	2 (11,1)	<0,001 ^a
Döküntü, n (%)	17 (94,4)	1 (5,5)	1 (5,5)	<0,001 ^a
Artrit, n (%)	12 (66,7)	1 (5,5)	1 (5,5)	<0,001 ^a
Artralji, n (%)	17 (94,4)	10 (55,6)	7 (38,9)	0,001 ^a
Modifiye Pouchot skoru	5,5(3-7)	0,5(0-3)	0 (0-5)	<0,001 ^b
Ferritin (µg/L)	2397,5 (448-16517)	266,5 (7-1200)	180 (8-998)	<0,001 ^b
Sedimentasyon (mm/saat)	42 (4-82)	11 (2-44)	12 (2-81)	<0,001 ^b
CRP (mg/L)	52,5 (3-201)	2 (2-130)	2 (2-297)	<0,001 ^b

CRP: C-reaktif protein, a: Cochran's Q testi, b: Friedman testi.

**Şekil 1.**

Anakinra tedavisi kesilen hastalar.

Kanakinumab Tedavisi Altında Hastaların Klinik ve Laboratuvar Özellikleri

Kanakinumab tedavisi alan 5 hasta vardı. Kanakinumab takip süresi ortalama 70,2±46,7 aydı. Kanakinumab tedavisi alan hastaların tedavi başlangıcı, 3. ay ve son poliklinik vizitindeki klinik bulguları, hastalık aktivitesi ve laboratuvar değerleri Tablo III'de gösterilmiştir. Döküntü, modifiye Pouchot skoru ve sedimentasyon değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptandı (p=0,015, p=0,015 ve p=0,029, sırasıyla). Son vizitinde kanakinumab tedavisi alan hastaların %80'inde komplet remisyon sağlandı. Tüm hastalarda kanakinumab tedavisi 150 mg/ay dozunda devam etti. Kanakinumab tedavisi alan hastalarda yan etki gözlenmedi.

Tablo III. Erişkin Still Hastalığı ile takipli hastaların kanakinumab tedavisi altında klinik ve laboratuvar özelliklerinde değişim.

	Kanakinumab Başlangıç vizit (n=5)	Kanakinumab 3.ay vizit (n=5)	Kanakinumab Son vizit (n=5)	p
Ateş, n(%)	4 (80)	1 (20)	1 (20)	0,05 ^a
Boğaz ağrısı, n(%)	4 (80)	1 (20)	1 (20)	0,05 ^a
Döküntü, n(%)	5 (100)	0 (0)	1 (20)	0,015 ^a
Artrit, n(%)	4 (80)	0 (0)	1 (20)	0,039 ^a
Artralji, n(%)	4 (80)	1 (20)	1 (20)	0,105
Modifiye Pouchot skoru	5(1-6)	0 (0-3)	0 (0-5)	0,015 ^b
Ferritin (µg/L)	1028 (63-1800)	280 (14-641)	204 (69-2600)	0,549 ^b
Sedimentasyon (mm/saat)	56,2±28,9	21,2±17,7	17,4±12,3	0,029 ^c
CRP (mg/L)	30 (2-297)	2 (2-10,4)	15 (6-38)	0,348 ^b

CRP: C reaktif protein, a: Cochran's Q testi, b: Friedman testi, c: Tekrarlı bölçümler varyans analizi.

Tartışma ve Sonuç

Çalışmamızda ESH'de anakinra tedavisi altında hastalık semptomlarında (ateş, boğaz ağrısı, döküntü, artrit, artralji), modifiye Pouchot skorunda ve laboratuvar parametrelerinde (ferritin, sedimentasyon, CRP) düzelleme gözlemlendi. ESH'de kanakinumab tedavisi altında döküntü, modifiye Pouchot skoru ve sedimentasyon değerinde düzelleme gözlemlendi. Anakinra tedavisinde %62,5 oranında, kanakinumab tedavisinde %80 oranında komplet remisyon sağlandı.

Sitokinin rol oynadığı otoinflamatuvar durumlarda IL-1 özellikle de IL-1β'nin bloke edilmesi önemlidir. IL-1 ailesi 11 üyeden oluşur. IL-1 α/β ve IL-18 in ESH patogenezinde önemli rol oynadığı gösterilmiştir¹⁵⁻¹⁸. Rekombinan IL-1 reseptör antagonisti olan anakinra ESH'de ilk kez 2003'de kullanılmıştır. Hastalığın nadir görülmesi nedeniyle bu konudaki çalışmalar daha çok vaka serileri şeklindedir¹⁹. Çalışmamızda anakinra tedavisi ile hem klinik hem de laboratuvar parametrelerinde önemli ölçüde iyileşme sağlandı. Lequerre ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da anakinra ile yarıdan fazla hastada semptomlar iyileşmiş ve laboratuvar parametreleri normale gelmişti²⁰. Çalışmamızda anakinra tedavisi ile %62,5 oranında komplet remisyon elde edildi. 2010-2014 yılları arasındaki anakinra ile ilgili bir meta-analizde komplet remisyon oranı %66,7 saptanmıştı²¹. Çalışmamızda komplet remisyon nedeniyle anakinra doz aralıklarının açılması iyi tolere edilmiş olup, önceki çalışmalara benzer şekilde bu hastalarda relaps gözlenmedi²². Çalışmamızda takip sırasında 3 hastada (%13,6) komplet remisyon gözlenmesi üzerine anakinra tedavisi kesildi. Colafrancesco ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da IL-1 inhibitörleri ile hastaların %28'inde remisyon olması nedeniyle tedavi kesilmişti²³.

Erişkin Still Hastalığı ve İnterlökin-1 İnhibitörleri

Kanakinumab anakinraya göre daha uzun (26-28 gün) yarılanma ömrüne sahip insan monoklonal antikorudur¹¹. Anakinraya dirençli ESH'de kanakinumab ilk defa 2012 yılında kullanılmıştır²⁴. Çalışmamızda kanakinumab alan 3 hasta daha önce anakinra tedavisi almıştı, 2 hastada da kanakinumab birincil IL-1 inhibitörü olarak başlanmıştı. Literatürde anakinraya direnç veya anakinra ile yan etki nedeniyle kanakinumabın başlandığı çalışmalar olduğu gibi, kanakinumabın birincil olarak başlandığı çalışmalar da mevcuttur^{25,26}. Kanakinumab kullanan hastalarda %80 oranında komplet remisyon sağlanmış olup, kanakinumab ESH'de önceki çalışmalara benzer şekilde etkin bir tedavi olarak görüldü^{25,26}.

ESH'nin en ciddi komplikasyonu HLH'dir. Prevelansı %10-15 olup, yüksek mortalite ile ilişkilidir¹². HLH genetik yatkın bireylerde enfeksiyonlar veya ilaçların tetiklemeyle oluşan, kontrol edilemeyen ve uzamış inflamasyonla karakterize bir tablodur. ESH'ye bağlı HLH'de anakinra tedavisinin pro-IL-18'in aktif sitokine dönüşümünü engelleyerek etkili olabileceği gösterilmiştir²⁷⁻²⁹. Çalışmamızda 7 hastada HLH öyküsü mevcuttu. HLH kliniği gelişen bu hastalara anakinra tedavisi başlandı. 6 hastada iyileşme sağlandı. 1 hastada HLH'ye bağlı ölüm gerçekleşti. ESH ilişkili HLH'de IL-1 inhibitörleri birinci veya ikinci basamak biyolojik tedavi olarak kullanılabilir⁸.

Çalışmamızda anakinra tedavisi alan 1 hastada bisitopeni, 1 hastada alerjik cilt reaksiyonu, 1 hastada da idrar yolu enfeksiyonu gözlemlendi. Literatürde anakinra tedavisi ile enjeksiyon yeri reaksiyonları, yaygın alerjik cilt döküntüleri en sık yan etki olarak bildirilmiştir^{8,30}. Literatürde anakinra tedavisinde lökopeni, trombositopeni ve lenfoproliferatif hastalıklar nadir olarak bildirilmiştir⁸. Çalışmamızda Colafrancesco ve arkadaşlarının çalışmasına benzer şekilde kanakinumab alan hastalarda yan etki görülmemiştir²³.

Çalışmamızda 1 hastada HLH, bir hastada da subaraknoid kanama nedeniyle ölüm gerçekleşti. Subaraknoid kanaması olan hastanın eşlik eden hipertansiyonu mevcuttu. Hipertansiyon subaraknoid kanama için önemli bir risk faktörüdür³¹. Maruyama ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ESH ile takip edilen 2 hastada subaraknoid kanamaya bağlı ölüm görülmüştür³². Bu hastalarda subaraknoid kanama için risk oluşturacak ek hastalıklarının olup olmadığı belirtilmemiştir. Literatürdeki sınırlı veriler eşliğinde subaraknoid kanamanın ESH'nin bir komplikasyonu olup olmadığı konusu net değildir.

Çalışmamızın retrospektif olması, anakinra ve kanakinumab tedavisi alan hastaların karşılaştırılmasında sınırlı sayıda hasta olması, yan etkilerin hastane elektronik sistemi üzerinde yazılan verilere göre değerlendirilmesi başlıca kısıtlayıcı yönleridir.

ESH'de uluslararası kabul görmüş standart bir tedavi önerisi bulunmamaktadır. Bu konuda yapılan gerçek yaşam çalışmaları önemlidir. Çalışmamız Türk toplumunda ESH'de IL-1 inhibitörlerinin kullanımıyla ilgili etkinlik ve yan etki açısından gerçek yaşam verilerinin belirlenmesinde önemli bir katkı sunmuştur. Çalışmamızda IL-1 inhibitörü tedavisi ile hastalarda önemli oranda remisyon sağlanmıştır. IL-1 inhibitörleri geleneksel tedaviye yanıt vermeyen ESH hastalarında ilk basamak biyolojik ajan olarak düşünülebilir.

Etik Kurul Onay Bilgisi:

Onaylayan Kurul: Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Onay Tarihi: 21/08/2024

Karar No: 2024-13/31

Araştırmacı Katkı Beyanı:

Fikir ve tasarım: T.O., B.Y., B.N.C., Y.P., H.E.D.; Veri toplama ve işleme: T.O.; Analiz ve verilerin yorumlanması: T.O., B.Y.; Makalenin önemli bölümlerinin yazılması: T.O., B.Y.

Destek ve Teşekkür Beyanı:

Bu çalışmada finansal destek kullanılmamıştır.

Çıkar Çatışması Beyanı:

Makale yazarlarının çıkar çatışması beyanı yoktur.

Kaynaklar

1. Jamilloux Y, Gerfaud-Valentin M, Henry T, Sève P. Treatment of adult-onset Still's disease: a review. *Ther Clin Risk Manag* 2014;11:33-43. doi: 10.2147/TCRM.S64951
2. Gerfaud-Valentin M, Jamilloux Y, Iwaz J, Sève P. Adult-onset Still's disease. *Autoimmun Rev* 2014;13:708-22. doi: 10.1016/j.autrev.2014.01.058
3. Fujii T, Nojima T, Yasuoka H, et al. Cytokine and immunogenetic profiles in Japanese patients with adult Still's disease. Association with chronic articular disease. *Rheumatology* 2001;40:1398-404. doi: 10.1093/rheumatology/40.12.1398
4. Giampietro C, Fautrel B. Anti-Interleukin-1 Agents in Adult Onset Still's Disease. *Int J Inflam* 2012;2012:317820. doi: 10.1155/2012/317820
5. Tomaras S, Goetzke CC, Kallinich T, Feist E. Adult-Onset Still's Disease: Clinical Aspects and Therapeutic Approach. *J Clin Med* 2021;10:733. doi: 10.3390/jcm10040733
6. Franchini S, Dagna L, Salvo F. Efficacy of traditional and biologic agents in different clinical phenotypes of adult-onset Still's disease. *Arthritis Rheum* 2010;62:2530-5. doi: 10.1002/art.27532
7. Mimura, T, Kondo Y, Ohta A, et al. Evidence-based clinical practice guideline for adult Still's disease. *Mod Rheumatol* 2018;28:736-757. doi:10.1080/14397595.2018.1465633
8. Colafrancesco S, Manara M, Bortoluzzi A, et al. Correction to: Management of adult-onset Still's disease with interleukin-1 inhibitors: evidence- and consensus-based statements by a panel of Italian experts. *Arthritis Res Ther* 2020;22:6. doi: 10.1186/s13075-019-2094-5
9. Junge G, Mason J, Feist E. Adult onset Still's disease-The evidence that anti-interleukin-1 treatment is effective and well-tolerated (a comprehensive literature review). *Semin Arthritis Rheum* 2017;47:295-302. doi: 10.1016/j.semarthrit.2017.06.006
10. Santarlasci V, Cosmi L, Maggi L, Liotta F, Annunziato F. IL-1 and T Helper Immune Responses. *Front Immunol* 2013;15:4:182. doi: 10.3389/fimmu.2013.00182

11. Fautrel B. Adult-onset Still disease. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2008;22:773-92. doi: 10.1016/j.berh.2008.08.006
12. Ruscitti P, Cipriani P, Ciccia F, et al. Prognostic factors of macrophage activation syndrome, at the time of diagnosis, in adult patients affected by autoimmune disease: Analysis of 41 cases collected in 2 rheumatologic centers. *Autoimmun Rev* 2017;16:16-21. doi: 10.1016/j.autrev.2016.09.016
13. Yamaguchi M, Ohta A, Tsunematsu T. Preliminary criteria for classification of adult Still's disease. *J Rheumatol* 1992;19:424-30.
14. Rau M, Schiller M, Krienke S, et al. Clinical manifestations but not cytokine profiles differentiate adult-onset Still's disease and sepsis. *J Rheumatol* 2010;37:2369-76. doi: 10.3899/jrheum.100247
15. A Dinarello C. Interleukin-1 in the pathogenesis and treatment of inflammatory diseases. *Blood* 2011;117:3720-32. doi: 10.1182/blood-2010-07-273417
16. Colafrancesco S, Priori R, Alessandri C, et al. IL-18 Serum Level in Adult Onset Still's Disease: A Marker of Disease Activity. *Int J Inflam* 2012;2012:156890. doi: 10.1155/2012/156890.
17. Priori R, Colafrancesco S, Alessandr C, et al. Interleukin 18: a biomarker for differential diagnosis between adult-onset Still's disease and sepsis. *J Rheumatol* 2014;41:1118-23. doi: 10.3899/jrheum.130575
18. Colafrancesco S, Priori R, Valesini G. Presentation and diagnosis of adult-onset Still's disease: the implications of current and emerging markers in overcoming the diagnostic challenge. *Expert Rev Clin Immunol* 2015;11:749-61. doi: 10.1586/1744666X.2015.1037287
19. Rudinskaya A, H Trock D. Successful treatment of a patient with refractory adult-onset still disease with anakinra. *J Clin Rheumatol* 2003;9:330-2. doi: 10.1097/01.rhu.0000089966.48691.7f
20. Lequerré T, Quartier P, Rosellini D, et al. Interleukin-1 receptor antagonist (anakinra) treatment in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis or adult onset Still disease: preliminary experience in France. *Ann Rheum Dis* 2008;67:302-8. doi: 10.1136/ard.2007.076034
21. Hong D, Yang Z, Han S, et al. Interleukin 1 inhibition with anakinra in adult-onset Still disease: a meta-analysis of its efficacy and safety. *Drug Des Devel Ther* 2014;25:8:2345-57. doi: 10.2147/DDDT.S73428
22. Vitale A, Insalaco A, Sfriso P, et al. A Snapshot on the On-Label and Off-Label Use of the Interleukin-1 Inhibitors in Italy among Rheumatologists and Pediatric Rheumatologists: A Nationwide Multi-Center Retrospective Observational Study. *Front Pharmacol* 2016;24:7:380. doi: 10.3389/fphar.2016.00380.
23. Colafrancesco S, Priori R, Valesini G. Response to Interleukin-1 Inhibitors in 140 Italian Patients with Adult-Onset Still's Disease: A Multicentre Retrospective Observational Study. *Front Pharmacol* 2017;13:8:369. doi: 10.3389/fphar.2017.00369
24. Kontzias A, Efthimiou P. The use of Canakinumab, a novel IL-1 β long-acting inhibitor, in refractory adult-onset Still's disease. *Semin Arthritis Rheum* 2012;42:201-5. doi: 10.1016/j.semarthrit.2012.03.004
25. Barsotti S, Neri R, Iacopetti V, et al. Successful treatment of refractory adult-onset still disease with canakinumab: a case report. *J Clin Rheumatol* 2014;20:121. doi: 10.1097/RHU.0000000000000082
26. Lo Gullo A, Caruso A, Pipitone N, et al. Canakinumab in a case of adult onset still's disease: efficacy only on systemic manifestations. *Joint Bone Spine* 2014;81:376-7. doi: 10.1016/j.jbspin.2013.12.011
27. Cavalli G, Farina N, Campochiaro C, Baldissera E, Dagna L. Current treatment options and safety considerations when treating adult-onset Still's disease. *Expert Opin Drug Saf* 2020;19:1549-1558. doi: 10.1080/14740338.2020.1839411
28. Ravelli A, Grom AA, Behrens EM, Cron RQ. Macrophage activation syndrome as part of systemic juvenile idiopathic arthritis: diagnosis, genetics, pathophysiology and treatment. *Genes Immun* 2012;13:289-98. doi: 10.1038/gene.2012.3
29. Sönmez HE, Demir S, Bilginer Y, Özen S. Anakinra treatment in macrophage activation syndrome: a single center experience and systemic review of literature. *Clin Rheumatol* 2018;37:3329-3335. doi: 10.1007/s10067-018-4095-1
30. J Vastert S, de Jager W, Jan Noordman B, et al. Effectiveness of first-line treatment with recombinant interleukin-1 receptor antagonist in steroid-naive patients with new-onset systemic juvenile idiopathic arthritis: results of a prospective cohort study. *Arthritis Rheumatol* 2014;66:1034-43. doi: 10.1002/art.38296
31. Vlak MH, Rinkel GJ, Greebe P, et al. Lifetime risks for aneurysmal subarachnoid haemorrhage: multivariable risk stratification. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013; 84:619-23. doi: 10.1136/jnnp-2012-303783.
32. Maruyama A, Kokuzawa A, Yamauchi Y, et al. Clinical features of elderly-onset Adult-onset Still's disease. *Mod Rheumatol* 2021 Jul;31(4):862-868. doi: 10.1080/14397595.2020.1829340.