

Romatoid artritli hastalarda TNF alfa blokörleri tedavisinin kemik mineral yoğunluğu üzerine etkisinin retrospektif değerlendirilmesi

Selin TURAN TURGUT (*), Yasemin YUMUŞAKHUYLU (*), Esra SELİMOĞLU (*), Raife Şirin ATLIĞ (*), Füsün MORAL OĞUZ (**), Afıtap İÇAĞASIOĞLU (***)

ÖZET

Amaç: Bu çalışmanın amacı, anti TNF alfa tedavisi alan ve almayan Romatoid Artrit(RA) hastalarını kemik mineral yoğunlukları yönünden karşılaştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya Sağlık Bakanlığı İstanbul Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Romatoloji ve Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon polikliniklerine başvuran, ACR kriterlerine göre RA tanısı almış olan 32 (30 kadın, 2 erkek) hasta alındı. Hastalar retrospektif olarak değerlendirildi. Metotreksat (MTX) ve/veya düşük doz kortikosteroid (KS) (5-10 mgr/gün) tedavisi alan hastalar (Grup 1, n=20) ile MTX ve/veya düşük doz KS (5-10 mgr/gün) tedavisiyle birlikte anti-TNF alfa tedavisi (adalimumab, infliksimab, etanercept) alan (Grup 2, n:12) hastalar karşılaştırıldı. Hastalar, demografik özellikleri, aldıkları tedaviler, hastalık süreleri, menopoz durumları, hastalık aktiviteleri (disease activity score-DAS 28) ve lomber AP ve femur boynu DXA ölçümleri yönünden incelendi.

Bulgular: Çalışmaya alınan hastaların yaş ortalaması 53.31±8.2 (yıl), VKİ ortalamaları 29.72±5.17 (kg/m²), hastalık süresi ortalamaları 12.7±8.7 (yıl) idi. Hastaların 12'si (% 37,5) anti-TNF alfa tedavisi almaktaydı. Anti-TNF alfa kullanımıyla DEXA ölçüm sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmedi ($p>0,05$).

Sonuç: Bu çalışmada anti-TNF alfa kullanımıyla DXA ölçümleri arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunmadı. RA'da anti TNF alfa tedavisinin kemik mineral yoğunluğu üzerine etkisinin değerlendirilmesi için prospektif, iyi dizayn edilmiş, hasta sayısının fazla olduğu kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Kemik mineral yoğunluğu, romatoid artrit, anti TNF alfa, osteoporoz, DXA

SUMMARY

Effectcts of anti TNF therapy on bone mineral dansity in rheumatoid arthritis:a retrospective study

Objective: Aim of this study is to evaluate the bone mineral density of rheumatoid arthritis patients (RA) on anti TNF a therapy and without anti TNF a therapy.

Materials and Methods: 32 patient (30 female, 2 male), who were attended to pysical medicine and rehabilitation outpatient clinic and rheumatology outpatient clinic in Göztepe Education and Research Hospital and diagnosed as RA according to ACR criteria, were included in the research. Study was designed as a retrospective research. Patients were evaluated according to demographic data, received therapy, duration of RA, menopause status, disease activity score-DAS 28, lumbar AP and femur neck DXA measurements.

Results: Mean age of patients was 53.31±8.2 years. Mean VKI of patients was 29.72±5.17 (kg/m²), RA duration was 12.7±8.7 years. A total of 12 (37.5 %) patients used anti TNF a therapy. Statistically meaningful correlation between BMD and anti TNF a therapy was not established ($p>0,05$).

Conclusion: Statistically meaningful correlation between BMD and anti TNF a therapy was not established.

Key words: Bone mineral dansity, Rheumatoid arthritis, anti TNF alpha therapy osteoporosis, DXA

Romatoid Artrit (RA); etyolojisi belli olmayan, sistemik bulgular gösteren, özellikle periferik sinovyal eklemleri tutan, sinovyal hücre proliferasyon

ve inflamasyonunun eklemde destrüksiyon yapması ile karakterize ancak kimi zaman belirgin derecede ekstraartiküler tutulumun eşlik ettiği, simetrik

Geliş tarihi: 25.08.2010

Kabul tarihi: 07.01.2011

İstanbul Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Kliniği, Dr.*; Uz. Dr.**; Doç. Dr.***

eklem hastalığının odak oluşturduğu kronik, sistematik, otoimmün, inflamatuvar bir hastalıktır (1). Romatoid artritli hastalarda osteoporoz (OP), immobiliteye, sistemik kortikosteroid kullanımına ve aktif inflamasyona bağlı olarak genel popülasyona oranla daha sık görülür (2). RA'da OP, fokal kemik erozyonu, periartiküler OP ve generalize OP olmak üzere 3 tipte görülür (3,4).

Proinflamatuvar sitokinler, TNF ligand süperailisinin bir transmembran proteini olan osteoprotegerin ekspresyonunu stimüle eder, bu da osteoklast formasyonunu ve aktivasyonunu uyararak erozyonlara ve periartiküler OP'a yol açar. Bu lokal olayların dışında RA'da, osteoklastlarla artmış kemik rezorpsiyonuna bağlı generalize OP'da sık görülür. Bu hastalarda sellüler ve humoral faktörlerin analizi generalize OP'da osteoklast formasyonundan çok, osteoklastların fonksiyonel aktivitelerin artmasının olası rol oynadığını, kortikosteroidlerin de, osteoklast formasyonunu ve kemik rezorpsiyonunu stimüle ettiğini düşündürmektedir (5).

RA patogenezinde önemli bir rolü olan TNF-alfa sadece inflamasyonla ilişkili değildir, aynı zamanda osteoklast gelişimini ve aktivitesini stimüle ederek de kemik kaybına yol açar (6,7). Anti-TNF alfa (etanercept, infliximab, adalimumab, vs) inflamatuvar sitokin olan TNF alfanın biyolojik aktivitesini nötralize eder. Anti TNF alfa, günümüzde inflamatuvar artropatilerin tedavisinde kullanılmaktadır (8). Bu çalışmada, anti TNF alfa tedavisi alan ve almayan RA hastalarını kemik mineral yoğunlukları (KMY) yönünden karşılaştırmayı amaçladık.

MATERYAL ve METOD

Çalışmaya etik kurul onayı alınarak, Sağlık Bakanlığı İstanbul Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Romatoloji ve Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon polikliniklerine başvuran, American College of Rheumatology (ACR) kriterlerine göre göre RA tanısı almış olan 32 (30 kadın, 2 erkek) hasta alındı. Araştırma retrospektif olarak planlandı. Sekonder osteoporoz nedeni olarak antiepileptik,

antikoagülan ve antiandrojenik ilaç kullanan hastalar, immobilize olanlar, tiroid/paratiroid fonksiyon bozukluğu olanlar, böbrek, karaciğer hastalığı olanlar, gastrektomili veya malabsorbsiyonu olanlar, hipofiz bezi bozukluğu olanlar, kırığı olanlar, malignite veya immün hastalığı olanlar çalışma dışı bırakıldı. Metotreksat (MTX) ve/veya düşük doz kortikosteroid (KS) (5-10 mgr/gün) tedavisi alan hastalar (Grup 1, n=20) ile MTX ve/veya düşük doz KS (5-10 mgr/gün) tedavisiyle birlikte anti-TNF alfa tedavisi (adalimumab, infliximab, etanercept) alan (Grup 2, n:12) hastalar karşılaştırıldı. Hastalar, demografik özellikleri, vücut kitle indeksleri (VKİ), aldıkları tedaviler, hastalık süreleri, menopoz durumları, hastalık aktiviteleri kaydedildi. Son bir yıl içinde bakılmış olan eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), romatoid faktör (RF), C-reaktif protein (CRP), hemogram ölçümleri, şiş eklem ve hassas eklem sayıları, görsel analog skala (GAS) ile ölçülen ağrı düzeyleri hastalık aktivitesi (disease activity score-DAS 28) açısından değerlendirildi. Sonuçlar DAS28 hesaplayıcısıyla elde edildi.

Hastaların son bir yıl içinde, dual enerji X-ray absorpsiyometri (DEXA) ile lomber bölge ve femur bölgesinden ölçülen KMY'leri değerlendirildi. Anti TNF alfa kullanan hastaların birinin bilateral kalça protezi olduğu için sadece lomber bölgeden yapılan DEXA ölçümü değerlendirildi. T skoru (normal genç erişkin ortalama KMY değeri ile kıyaslanmanın standart deviasyon olarak tanımlanması) ve Z skoru (yaş ve cinse göre referans değeri ile kıyaslanmanın standart deviasyon olarak tanımlanması) hesaplandı. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) nün önerdiği osteoporoz tanı kriterlerine göre; T skoru genç yetişkin ortalamasına göre -1 SD'ye kadar olan KMY değerleri (T skor<-1) normal, T skoru genç yetişkin ortalamasına göre -1 ve -2,5 SD arasında olan KMY değerleri (-1>T skor<-2,5) osteopeni, T skoru genç yetişkin ortalamasına göre -2,5 SD'nun altında olan KMY değerleri (T skor>-2,5) osteoporoz olarak kabul edildi. Hastalar Anti TNF alfa kullanan ve kullanmayan hastaların DEXA ölçüm sonuçları ve kaydedilen bilgiler kar-

şılaştırıldı. İstatistiksel analiz için SPSS 11.17 versiyon kullanıldı. $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya alınan hastaların yaş ortalaması 53.31 (40-67) (yıl) idi. VKİ ortalamaları 29.72 (21.30-44.62) (kg/m^2) idi. Ortalama hastalık süresi 12.75 (1-45) (yıl) idi. Hastalık aktivite skorları DAS28 için ortalama 2.5 (1-4) olarak hesaplandı. Hastaların demografik özellikleri, DAS 28 sonuçları Tablo 1'de gösterilmiştir. Hastaların % 71.8'i postmenapozal dönemdedi. Hastalardaki OP sıklığı lomber vertebrada % 15.6, femur boyunda ise % 19.3 idi. Anti TNF alfa kullanan ve kullanmayan hastaların, L1-L4 AP omurga ve femur boyun BMD, T ve Z skor ortalamaları Tablo 2'de gösterilmiştir. Anti TNF kullanımıyla DEXA ölçümleri arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunmadı ($p < 0,05$).

Tablo 1. Hastaların demografik özellikleri, DAS 28 sonuçları.

	N	Minimum	Maksimum	Ortalama	SS
Yaş	32	40,00	67,00	53,31	8,20
RA süresi	32	1,00	45,00	12,75	8,72
VKİ	32	21,30	44,62	29,72	5,17
DAS 28	32	1,00	4,00	2,59	,91

Tablo 2. Anti TNF alfa kullanan ve kullanmayan hastaların DEXA sonuçları.

	N	Minimum	Maksimum	Ortalama	SS	
L1-L4BMD	ANTİTNF+	12	,78	1,33	1,01	,14
	ANTİTNF-	20	,55	1,24	,95	,17
L1-L4 z skor	ANTİTNF+	12	-2,50	2,80	-,67	1,55
	ANTİTNF-	20	-3,10	1,70	-,55	1,17
L1-L4 t skor	ANTİTNF+	12	-3,30	1,70	-1,24	1,34
	ANTİTNF-	20	-4,50	,95	-1,13	1,28
Femur BMD	ANTİTNF+	11	,50	,94	,76	,13
	ANTİTNF-	20	,15	1,10	,78	,19
Femur z skor	ANTİTNF+	11	-2,70	,80	-1,27	1,26
	ANTİTNF-	20	-1,78	,31	-,58	,61
Femur t skor	ANTİTNF+	11	-3,90	1,10	-1,61	1,35
	ANTİTNF-	20	-2,96	,10	-1,30	,89

Anti TNF+: anti TNF alfa kullanan hastalar, Anti TNF-: anti TNF alfa kullanmayan hastalar

TARTIŞMA

OP birim hacme düşen kemik kitlesinde azalma,

kemik dokusunun mikromimarisinin ve kemik kalitesinin bozulması sonucu kırılabilirliğinin artması ile karakterize sistemik bir kemik hastalığıdır (9). RA'lı hastalarda OP ve buna bağlı fraktürler normal sağlıklı kişilere göre daha yüksek bulunmuştur (10).

RA'da fokal kemik erozyonu, periartiküler OP, aksiyel ve appendiküler iskeleti tutan generalize OP şeklinde üç tip kemik kaybı oluşur. RA'da kemik kaybının tüm şekillerinde anahtar molekül olarak osteoklastlar gösterilmektedir (12). Fokal kemik erozyonu, RA'ya özgü pannus dokusunun kemiğe, kırırdağa invazyonu ile gelişir (13). IL-1 ve TNF-alfa gibi kemik rezorpsiyonuna neden olan sitokinlerin artmış olması periartiküler osteoporozdan sorumlu tutulmaktadır (14). Generalize osteoporozun en önemli belirleyicileri ise hastalık aktivitesi, hastalık süresi, fonksiyonel yetersizlik, immobilizasyon, kortikosteroid kullanımı, nutrisyonel problemler, düşük VKİ, yaş ve TNF-alfa, IL-6, IL-1 gibi kemik-yıkıcı sitokinlerdir (15-19).

Son yıllarda yapılan araştırmalar, hem kemik erozyonu hem de osteoporozdan osteoklastik aktivite artışının sorumlu olduğunu desteklemektedir (20). Proinflamatuvar sitokinler özellikle TNF alfa, osteoprotegenin ekspresyonunu stimüle ederek osteoklast formasyonunu ve aktivasyonunu uyarır. Anti TNF alfa ajanların RA ve spondiloartropatilerde kullanımı, hastalık aktivitesini, fokal kemik erozyonlarını ve hastaların fiziksel fonksiyonlarını önemli derecede etkilemiştir (21-22).

Literatürde RA'da anti TNF alfa kullanımı ile OP arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalar mevcuttur. Yapılan hayvan deneylerinde, TNF alfa'nın kemik rezorpsiyonunu arttırdığı ve kemik formasyonunu azalttığı gösterilmiştir. Bu hayvan modelinde, TNF bağlayan proteinlerin tedavide kullanımı ile kemik formasyonunun stimüle edilebileceği, anti TNF alfa tedavisinin osteoblastik aktiviteyi arttırabileceği gösterilmiştir (23,24). U.Lange ve ark. inliximab tedavisi alan RA'lı hastaların L1-L4 vertebra ve femur boyun BMD, T ve Z skorlarında anlamlı

artış olduğunu bulmuşlardır (25). C A Wijbrandts ve ark. ise bir yıl adalimumab tedavisi alan RA'lı hastaların lomber ve femur boyun BMD değerlerinde anlamlı değişiklik olmadığını, adalimumab kullanmayan kontrol grubunda ise lomber ve femur BMD değerlerinin azaldığını saptamışlardır. Bunu da hasta sayısının az olmasına ve bazı hastaların steroidle birlikte antiosteoporotik ilaç kullanmasına bağlamışlardır (26). Bizim çalışmamızda anti TNF alfa tedavisi alan ve almayan hastaların DEXA ölçüm sonuçları arasında anlamlı fark bulunamamıştır. Hastalarımızın çoğunun kadın olması, hasta sayısının yetersiz olması, anti TNF alfa tedavisi alan ve almayan hastaların bazılarının eş zamanlı antiosteoporotik ilaç kullanıyor olması çalışma sonuçlarını etkilemiş olabilir.

Çalışmamız retrospektif olarak planlandığından, hastaların son bir yıl içinde farklı merkezlerde, farklı cihazlarla yaptıkları KMY sonuçları değerlendirilmiştir. Ancak cihaz standardizasyonu yapılamamıştır. Cihazlar arasında farklılık uzun dönemli klinik izlemde güçlük yaratır. Sonuçların karşılaştırılmasında da aynı cihazın kullanılması önerilmektedir.

Çalışmanın sınırlayıcı yanları:

Çalışma retrospektif olarak planlanmıştır, hastaların çoğu kadındır. Hastaların anti TNF alfa tedavi kullanım süreleri eşit değildir. Hastaların bazıları anti TNF alfa ve steroid tedavisiyle eş zamanlı bifosfonat, kalsiyum ve vitamin D kullanmaktadır. Hastaların son bir yıl içinde farklı merkezlerde yaptıkları DXA sonuçları değerlendirilmiştir.

SONUÇ

Bu çalışmada anti-TNF alfa kullanımıyla DEXA ölçümleri arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunmadı. RA'da anti TNF alfa tedavisinin kemik mineral yoğunluğu üzerine etkisinin değerlendirilmesi için prospektif, iyi dizayn edilmiş, hasta sayısının fazla olduğu kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. **Gümüşiş G, Doğanavşargil E.** Klinik Romatoloji, Deniz Matbası, İstanbul, 269-278, 1999.
2. **Haugeberg G, Orstavik RE, Uhlig T, et al.** Bone loss in patients with rheumatoid arthritis: results from a population-based cohort of 366 patients followed up for two years. *Arthritis Rheum* 2002;(46):1720-1728. <http://dx.doi.org/10.1002/art.10408>
3. **Laan RF, Riel PL, Putte L.** Bone mass in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1992;51(6):826-832. <http://dx.doi.org/10.1136/ard.51.6.826> PMID:1616375 PMCID:1004760
4. **Güler M, Bijsterbosch J, Goekoop-Ruiterman Y, et al.** Bone mineral density in patients with recently diagnosed, active rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2007;(66):1508-1512. PMID:17456523 PMCID:2111640
5. **Araslı F, Atalay F, Biberöglü S.** Osteoporoz. 2. baskı, Güneş Kitabevi, Ankara, 82-83, 2005.
6. **Ammann P, Rizzoli R, Bonjour JP, et al.** Transgenic mice expressing soluble tumor necrosis factor-receptor are protected against bone loss caused by estrogen deficiency. *J Clin Invest* 1997;(99):1699-1703. <http://dx.doi.org/10.1172/JCI119333> PMID:9120014 PMCID:507990
7. **Roggia C, Gao Y, Cenci S, et al.** Up-regulation of TNF-producing T cells in the bone marrow: a key mechanism by which estrogen deficiency induces bone loss in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;(98):13960-13965. <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.251534698> PMID:11717453 PMCID:61149
8. **Mark S, McMahon, MD, and Yasuyoshi U, et al.** Does Anti-TNF-Alpha Have a Role in the Treatment of Osteoporosis. *Bulletin of the NYU Hospital for Joint Diseases* 2008;66(4):280-281. PMID:19093904
9. **Consensus Development Conference.** Diagnosis, prophylaxis and treatment of osteoporosis. *Am J Med* 1993;(94):646-650. PMID:8506892
10. **Verhoeven AC, Boers M, Koppele JM, et al.** Bone turnover, joint damage and bone mineral density in early rheumatoid arthritis treated with combination therapy including high-doseprednisolone. *Rheumatology* 2001;(40):1231-1237. <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/40.11.1231> PMID:11709606
11. **Shimizu S, Shiozawa S, Shiozawa K, et al.** Quantitative histologic studies on the pathogenesis of periarticular osteoporosis in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1985;28(1):25-31. <http://dx.doi.org/10.1002/art.1780280105>
12. **Butler DM, Malfait AM, Mason LJ, et al.** DBA/1 mice expressing the human TNF-alpha transgene develop a severe, erosive arthritis: characterization of the cytokine cascade and cellular composition. *J Immunol* 1997;159(6):2867-2876. PMID:9300710
13. **Haugeberg G, Uhlig T, Falch JA, et al.** Bone mineral density and frequency of osteoporosis in female patients with rheumatoid arthritis: Results from 394 patients in the Oslo County rheumatoid arthritis register. *Arthritis Rheum* 2000;43(3):522-530. [http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131\(200003\)43:3<522::AID-ANR7>3.0.CO;2-Y](http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131(200003)43:3<522::AID-ANR7>3.0.CO;2-Y)

- 14. Eastgate JA, Symons JA, Wood NC, et al.** Correlation of plasma interleukin 1 levels with disease activity in rheumatoid arthritis. *Lancet* 1988;2(8613):706-709.
[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(88\)90185-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(88)90185-7)
- 15. Deodhar AA, Woolf AD.** Bone mass measurement and bone metabolism in rheumatoid arthritis: a review. *Br J Rheumatol* 1996;35(4):309-322.
<http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/35.4.309>
- 16. Martin JC, Munro R, Campbell MK, et al.** Effects of disease and corticosteroids on appendicular bone mass in post-menopausal women with rheumatoid arthritis: comparison with axial measurements. *Br J Rheumatol* 1997;36(1):43-49.
<http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/36.1.43>
- 17. Suzuki Y, Mizushima Y.** Osteoporosis in rheumatoid arthritis. *Osteoporos Int* 1997;7(3):217-222.
<http://dx.doi.org/10.1007/BF03194376>
- 18. Sinigaglia L, Nervetti A, Mela Q, et al.** A multicenter cross sectional study on bone mineral density in rheumatoid arthritis. Italian Study Group on Bone Mass in Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol* 2000;27(11):2582-2589.
PMid:11093437
- 19. Taşcıoğlu F, Öner C, Armağan O.** The effect of low-dose methotrexate on bone mineral density in patients with early rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 2003;(23):231-235.
PMid:14504915
- 20. Goldring SR, Gravalles EM.** Mechanisms of bone loss in inflammatory arthritis: diagnosis and therapeutic implications. *Arthritis Res* 2000;2(1):33-37.
<http://dx.doi.org/10.1186/ar67>
PMid:11094416 PMCID:129989
- 21. Gartlehner G, Hansen RA, Jonas BL, et al.** The comparative efficacy and safety of biologics for the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic review and metaanalysis. *J Rheumatol* 2006;33:2398-2408.
PMid:17225293
- 22. Maksymowych WP, Inman RD, Gladman D, et al.** The Spondyloarthritis Research Consortium of Canada (SPARCC). Canadian Rheumatology Association Consensus on the use of anti-tumor necrosis factor- α directed therapies in the treatment of spondyloarthritis. *J Rheumatol* 2003;30:1356-1363.
PMid:12784417
- 23. Kimble RB, Bain S, Pacifica R.** The functional block of TNF but not of IL6 prevents bone loss in ovariectomized mice. *J Bone Min Res* 1997;12:935-941.
<http://dx.doi.org/10.1359/jbmr.1997.12.6.935>
PMid:9169353
- 24. Bertolini DR, Nedwin GE, Bringman TS, et al.** Stimulation of bone resorption and inhibition of bone formation in vitro by human tumor necrosis factor. *Nature* 1987;319:516-518.
<http://dx.doi.org/10.1038/319516a0>
PMid:3511389
- 25. Lange U, Teichmann J, Muller-Ladner U, et al.** Increase in bone mineral density of patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF- α antibody: a prospective open-label pilot study. *Rheumatology* 2005;44:1546-1548.
<http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/kei082>
PMid:16263785
- 26. Wijbrandts CA, Klaasen R, Dijkgraaf M, et al.** Bone mineral density in rheumatoid arthritis patients 1 year after adalimumab therapy: arrest of bone loss. *Ann Rheum Dis* 2009;68:373-376.
<http://dx.doi.org/10.1136/ard.2008.091611>
PMid:18408246 PMCID:2945478