

# Romatizmal Hastalıklarda **KLİNİK İLAÇ** Araştırmaları

**Prof. Dr. Haner Direskeneli**  
Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Romatoloji Bilim Dalı

**R**omatizmal hastalıkların toplum sağlığı açısından taşıdığı önem sonucunda klinik araştırmalardaki yeri de giderek artmaktadır. Erişkin toplumda romatizmal hastalıklara bağlı kronik sağlık sorunları %14, kronik sağlık sorunları içinde romatizmal hastalıkların sıklığı %39 oranında, hastalıklara bağlı uzun-dönemli fonksiyon kaybı %47 ve poliklinik ziyaretleri içindeki sıklığı %20 oranında bildirilmiştir. Reçeteli ilaç kullanımında da ikinci sırada gelmektedir (%24).



Bu çerçevede romatizmal hastalıklarda klinik ilaç araştırmaları açısından öncelikle tedavi alanındaki yeni gelişmelere bakmak yararlı olacaktır.

## Romatizmal Hastalıklarda Tedavide Yeni Gelişmeler

Romatizmal hastalıkları epidemiyolojik açıdan iki büyük gruba ayırmak mümkündür. Birinci grupta toplumdaki sıklıkları son derece yüksek olan yumuşak doku romatizmaları (mekanik bel/boyun ağrıları, fibromyalji, myofasiyal ağrı), lokal romatizmalar (tendinit, bursitler), post-travmatik ağrılar, osteoarroz ve osteoporoz sayılabilir. İkinci grupta ise toplumdaki sıklıkları %1 ve altındaki oranlarda olan romatoid artrit (RA), spondilartropatiler (SpA), konnektif doku hastalıkları ve vaskülitler gibi inflamatuvar romatizmal hastalıklar sıralanabilir.

Birinci grupta yer alan hastalıklar genelde kronik seyirli ve iyi prognozlidir (osteoporoz hariç). Etyopatogenezeri iyi anlaşılamamış olan bu hastalıklarda etiyolojiye yönelik hastalık seyrini değiştirici tedavi (*disease-modifying anti-rheumatic drugs, DMARD*) sayısı oldukça sınırlıdır. Örneğin genç popülasyonda en sık görülen romatizmal hastalık olan fibromyaljide son 20 yıl içinde yeni olarak yalnız gabapentin FDA onayı almıştır. Osteoarrozda yaygın kullanılan glukozamin/kondroitin sülfat için FDA tarafından sponsorluğu yapılan ilk endüstriden bağımsız çalışmada primer sonlanım noktasında etkinlik görülmemiş ancak WOMAC ağrı skoru yüksek alt-grubun analizinde etkinlik farkı belirlenebilmiştir. Bu da tartışmalı bir sonuç olarak kabul edilmektedir. İntra-artiküler viskosuplementasyon tedavileri semptomatik olarak yararlı gözükmemekte ancak etkileri kısa süreli olmaktadır. Buna karşın ağrı ve kısıtlılık bulguları nedeni ile non-inflamatuvar tüm romatizmal hastalıklarda semptomatik tedavi çok yaygındır; analjezik/anti-inflamatuvarlar, myorelaksanlar ve anti-depresanlar sıklıkla kullanılmaktadır.

Yaygın romatizmal hastalıklar içinde tedavinin morbidite ve mortaliteyi en olumlu etkilediği alan osteoporozdur. Kırık riskini düşüren tedaviler içinde kalsitonin ve bifosfonatlar önemli bir klinik (ve ticari) başarı olmuşlardır. Bu çerçevede, son 10 yılda, yaygın romatizmal hastalıklar için araştırılan yeni tedavi ajanlarının büyük bir kısmı, semptomatik tedaviye yönelik, non-steroid anti-inflamatuvar ilaçlar grubunda olmuştur. Bu grupta yer alan COX-2



inhibitörleri geçmiş döneme hem başarıları, hem de gecikmeli olarak kabul edilen ve rofecoxibin pazardan çekilmesine yol açan kardiovasküler komplikasyonları nedeni ile damgalarını vurmuş olan ilaçlardır.

İkinci grupta yer alan nadir inflamatuvar hastalıklar için de son 10 yıla dek tedavi gelişmeleri başka alanlardan getirilen metotreksat ve sülfasalazin ile sınırlıdır. Ucuz ve jenerik olmaları nedeni ile genelde araştırmacı kökenli (*investigator-initiated*) çalışmalar ile etkinlikleri gösterilen bu ilaçlar morbidite ve mortaliteyi azaltmakla beraber remisyon hedefine ulaşmaktan uzak kalmışlardır. Son dönemde ise hayvan modellerindeki anti-inflamatuvar etkinliklerinden yola çıkarak geliştirilen anti-tümör nekrozis faktör- $\alpha$  (anti-TNF- $\alpha$ ) monoklonal antikor tedavileri çok önemli bir etkinlik farkı yaratarak romatolojide devrim niteliğinde olmuşlardır. Bu ilaçların etkinliği anti-IL-6, IL-1R antagonisti ve anti-CD20 tedavilerinin de geliştirilmesini sağlamış ve özellikle RA ve SpA'larda yoğun bir klinik araştırma dönemini getirmiştir.

## Dünyada Romatizmal Hastalıklarda Klinik Araştırmaların Durumu

Romatizmal hastalıklara özgü bazı klinik özellikler klinik araştırmalar açısından önemlidir. Sık görülen ve mortalitesi düşük hastalıklarda

remisyon ve relapslar ile giden bir seyir mevcuttur ve tedavilerin plasebo etkisi yüksektir. Glukozamin/kondrotin sülfat için yapılan çalışmada WOMAC diz ağrı indeksinde plasebo grubunda %60 oranında yanıt görülmüştür. Bu durum yeni tedavilerin etkinliğini göstermede örneklem sayısının genelde çok yüksek olmasını gerektirmektedir. Yine hastalık seyrinin çok yavaş olması nedeni ile osteoartrozda hastalık seyrini değiştirici tedavi çalışmalarının en az 2 yıllık olması gerekmektedir. Osteoporozda da primer sonlanım noktalarından biri olan kalça kırıklarının sıklığında, özellikle erken postmenopozal grupta, farklılığın gösterilmesi binlerce hasta sayısındaki gruplarda mümkün olabilmektedir. İnflamatuvar hastalıklarda da semptomatik tedavi yanıtının (ağrı ve inflamasyonda azalma) saptanabilmesi 4-12 aylık çalışmalar ile mümkün olmakla beraber, hastalık seyrini değiştirici etki için standart kabul edilen radyolojik skor artışında yavaşlama RA'da ancak bir yılı aşan çalışmalar ile gösterilebilmiştir. Ankilozan spondilitte (AS) ise henüz bu etki kanıtlanamamıştır.

Bahsedilen bu sorunlara karşın romatizmal hastalıklarda 1990'larda etki mekanizması farklı yeni tedavilerin geliştirilmesi klinik araştırmalarda önemli bir artışa neden olmuştur. Öncesinde benzeri etkinlikte ajanların bulunmadığı bifosfonatlar, anti-TNF $\alpha$  tedaviler ve gastro-protektif etkide sağladıkları avantaj nedeni ile COX-2 inhibitörleri ile yapılan çalışmalar klinik alanda hem

yeni metodolojilerin geliştirilmesi (RA'da DAS28, AS'de BASDAI vb. gibi yeni kompozit takip indeksleri) olanağını sağlamış, hem de örneklem sayısı, süre, istatistik vb. açılardan yüksek kalitede çalışmalar kazandırmıştır. Ancak bu çalışmaların öncelikle etkinliğe odaklı olmaları sonradan yaşanan güvenilirlik sorunlarını da beraberinde getirmiştir. Çift-kör, plasebo kontrollü tüm çalışmaların ortak sorunu nadir görülen yan etkiler için örneklem sayısının yetersizliğidir. COX-2 inhibitörleri örneğinde artmış kardiyovasküler risk ancak örneklem sayısı arttıkça ve çalışmaların meta-analizi yapıldıkça ortaya çıkmıştır. Sonuçta grubun sağladığı gastro-protektif etkinin kardiyovasküler riski dengeleme açısından yeterli olmadığı özellikle rofecoxib örneğinde belirginleşince ilaç piyasadan çekilmiştir. COX-2 inhibitörleri grubuna olan güveni sarsan, ayrıca hem endüstri, hem de düzenleyici yapının (FDA) güvenilirliğine dair kuşku yaratan bu durum 2000'lerde tüm klinik araştırmaları etkileyen bir sorun olmuştur. Şimdi roziglitazone ile benzeri yaşanan bu sorun yaygın kullanımı olan analjezik, anti-diabetik, anti-hipertansif, anti-hiperlipidemik vb. ilaç gruplarında etkinlikten çok güvenilirliği ön plana geçiren bir yaklaşımı getirmektedir.

Bu çerçevede kontrollü çalışmalar yanında pazarlama-sonrası (*post-marketing*) veritabanlarının sonuçlarının da endüstri ve FDA tarafından yakından izlenmesi söz konusudur (farmakovijilans). Ancak hangi aşamada onam verilmesinin uygun olduğu tartışmalıdır. Genel görüş, sık görülen hastalıklarda, FDA'nın şimdiye dek yaptığı gibi yalnızca kontrollü çalışmaların etkinlik ve güvenilirlik verileri ile onam vermesinin giderek güçleşeceği yönündedir. Bu da endüstri açısından bu alanlarda ilaç geliştirilmesini etkileyebilir. Benzeri bir sorun, daha hafif olarak, inflamatuvar hastalıkların tedavisi için de geçerlidir. Ancak bu grupta yer alan RA, AS, sistemik lupus eritematozus (SLE) vb. hastalıkların genç yaşta başlamaları ve yüksek morbidite ve mortaliteleri güvenilirlik açısından daha fazla riskin göze alınabilmesine olanak sağlamıştır.

TNF $\alpha$  molekülüne müdahalenin enfeksiyon ve maligniteye eğilimi arttırması aslında temel bilim çalışmaları ile zaten beklenmektedir ve klinikte de gözlenmiştir. Ancak hekimlerin ve FDA'nın bu konuda hazırlıklı olması ve ilaçların çok yüksek etkinliği sorununun toplumsal bazda daha hafif

yaşanmasını sağlamıştır. Yine de tüberküloz örneğinde görüldüğü gibi onamdan ancak birkaç yıl sonra fark edilen bir sorun tedavi kılavuzlarının geç geliştirilmesine neden olmuştur. Malignitede artışla ilgili belirsizlik ise halen sürmektedir ve ilaçların uzun dönem güvenilirliği hala tartışmalıdır.

## Ülkemizde Durum

Romatizmal hastalıklarda ilaç araştırmalarında ülkemiz henüz başlangıç noktasındadır. Öncelikle, 10 yıl öncesine dek bu konuda deneyimli merkez sayısının son derece az olduğunu belirtmek gerekiyor. Öncü örnek olarak Prof. H. Yazıcı başkanlığındaki Cerrahpaşa TF, Romatoloji BD'nin Behçet Hastalığında yaptığı, araştırmacı kökenli, çift-kör, plasebo-kontrollü azatioprin, kolsişin ve talidomid çalışmalarını örnek verebiliriz. Alanının en iyileri olan ve tedavi kılavuzlarının oluşturulmasında en yüksek düzeyde kabul gören bu çalışmalar deneyim varlığında, gerekli çaba ve özen de gösterildiğinde ülkemizde de en yüksek düzeyde bilim yapılabileceğinin örnekleridir. Ancak 1990'lar genelde ülkemizde romatizmal hastalıklarda ilaç araştırmaları açısından zayıf geçmiştir. Bunun ana nedenleri arasında romatoloji, fizik tedavi ve rehabilitasyon vb. bilim dallarımızın dünya çapındaki etkinlik ve tanınmışlıklarının zayıf olmasını söyleyebiliriz. Ancak bir diğer önemli neden, benzeri etkinlikte ilaçların bulunmadığı bir dönemde, örneğin RA ve AS gibi hastalıklarda, gelişmiş Batı ülkelerinde araştırma için hem araştırmacı, hem de hasta motivasyonundaki yüksekliktir. Araştırmacılar ve hastalar henüz FDA onayı olmayan yeni ilaçlara ulaşım açısından ilaç çalışmalarını bir fırsat olarak görmüş ve hasta alımı kolay olmuştur. Günümüzde ise hasta ve hekim öncelikle onaylı bir ajanı kullanmayı tercih etmektedir. Batıda RA ve AS'de ilaç çalışmaları açısından şu an ana grup sayıca az olan anti-TNF $\alpha$  ilaçlara dirençli ya da kontrendike hastalardır. Yine de batıda altyapı açısından iyi organize olan, ilaç araştırmasını temel uğraş alanı seçen merkezlerde çalışmalar yürütmektedir.

Bu çerçevede Doğu Avrupa, Çin vb. gelişmekte olan ülkeler ve ülkemize yönelik araştırma talebi son 5 yılda belirgin oranda artmıştır. Başlangıçta ülkemizdeki merkezlerde de, batıdan gecikmeli olarak, ilaca ulaşım açısından benzeri bir motivasyon olduğu söylenebilir. 2000-2007 arası, daha çok Faz IV niteliğinde, ama az sayıda Faz III niteliğinde olan

çalışma yürütülmüştür. Bu çalışmalar sayesinde özellikle üniversitelerdeki romatoloji ve FTR klinikleri DAS28, WOMAC, BASDAI vb. klinik izlem ölçütlerinde deneyim kazanmışlar; ayrıca İKU'ya uygun klinik çalışma yapma pratiği edinmişlerdir. Ancak varolan motivasyon giderek düşmektedir. Bunun nedenleri birkaç başlık altında özetlenebilir. Birçok merkezde ana ve yardımcı yürütücüler ilaç araştırmalarını akademik ve hizmet uğraşlarının yanında ek bir faaliyet olarak yürütmektedirler. Bu durum iş organizasyonunu güçleştirmektedir. Çoğu merkezde araştırmaya yönelik araştırma hemşiresi bulunmamakta; formların doldurulması, veri tabanlarına giriş, kan örneklerinin alınması hekimlerce yapılmaktadır. İkinci sorun bütçeleme sorunlarıdır.

Bilindiği gibi hem araştırmacı ücretleri, hem de hasta ile ilgili ödemeler kurum döner sermayelerine yatmakta, araştırmacı ve bölümüne küçük bir oranda dönmektedir. Bu sorunun kurum içi çözümü mümkündür, ancak döner sermaye katkı paylarından özellikle bölüme verilen payı arttırmakta döner sermaye yöneticileri istekli olmamaktadırlar.

Akademik olarak da araştırmacılarımızın çalışmalara katkısı sınırlıdır. Çoğu Faz III çalışmada araştırmacılar uluslararası başlangıç toplantısına katılmakla beraber çalışmanın dizaynı, değerlendirilmesi ve yazım aşamalarında yer almamaktadırlar. Bu durum akademik açıdan motivasyonu azaltmakta, araştırmacıyı bir personel durumuna getirmektedir. Dört yıldır devam etmekte olduğumuz bir klinik çalışmanın çift-kör, plasebo kontrollü dönemi ile ilgili makalede yalnızca dünya çapında 116 merkezde yapıldığı belirtilmekte, ek listesinde bile kurum olarak adımız bulunmamaktadır. Bu durum olaya maddi açıdan bakan endüstri açısından doğal olabilir, ancak araştırmacıyı akademik açıdan motive edici bir tablo değildir.

Son olarak da etik kurulların işleyişi yeterli deneyimli üye, motivasyon ve organizasyon yetersizlikleri nedeni ile özellikle destekleyici firmayı olumsuz etkilemektedir. Buna karşın olumlu bir gelişme olarak destekleyici firmaların Türkiye merkezlerinde giderek artan sayıda "klinik araştırma birimleri" oluşturulmaktadır. Bu birimler firmaların ilaç araştırmalarını pazarlamanın bir yöntemi olarak görme alışkanlıklarından kurtulma-

ları açısından çok yararlı olacaktır. Şu anki biçimi ile tamamen CRO'lara devredilmiş görünen monitorizasyon konusunda da firma içi yapıların oluşturulması gereklidir.

Sonuç olarak genel toplumdaki sıklıkları ve toplumsal yükleri (maddi, sosyal) nedeni ile tedavide romatizmal hastalıklara olan ilgi sürmektedir. Bu çerçevede yeni geliştirilmekte olan ilaçlar için araştırma merkezleri olarak Türkiye'nin rolü artarak sürecektir; ancak bu sürecin istendiği düzeyde olması hem araştırmacı, hem de hasta açısından yeterli motivasyonu sağlayacak maddi koşulların yaratılması ile mümkündür.

#### Kaynaklar:

1. Andrianakos AA ve ark. The burden of the rheumatic diseases in the general adult population of Greece: the ESORDIG study. *Rheumatology* 2005; 7: 932-8.
2. Clegg DO ve ark. Glucosamine, chondroitin sulfate, and the two in combination for painful kneeosteoarthritis. *N Engl J Med.* 2006; 354: 795-808.
3. Ashworth AJ. Cardiac risks with COX-2 inhibitors. *CMAJ.* 2007 Feb 13; 176: 489-92.
4. Kremer JM ve ark. Effects of abatacept in patients with methotrexate-resistant active rheumatoid arthritis: a randomized trial. *Ann Int Med.* 2006; 144: 865-76.