

Romatoid Artritli Hastalarda Anti TNF ve DMARD Tedavilerinin Hastalık Aktivite ve İyileşme Kriterlerine Göre Karşılaştırılması

The Comparison of Treatment Results of Rheumatoid Arthritis with DMARDs and Anti TNF Drugs Based on the Disease Activity and Remission Criteria

Türkan TURGAY^{1,2}, Ali AYDENİZ³, Savaş GÜRSOY³

¹SANKO Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Gaziantep

²SANKO Üniversitesi, Sani Konukoğlu Araştırma ve Uygulama Hastanesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kliniği, Gaziantep

³Gaziantep Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Gaziantep

Öz

Bu çalışmada romatoid artrit (RA) tedavisinde eklem hasarının önlenmesi veya kontrol altına alınması yoluyla DMARD (Disease Modifying Anti-Rheumatismal Drug) grubu ilaçlar ve metotreksat ile kombine anti TNF (Tümör Nekroz Faktör) ilaç tedavisinin hastalık aktivite kriterlerine göre etkinliğini kıyasladık. Çalışmamıza 24 hafta süre ile takip edilmiş verileri eksiksiz 75 aktif RA hastası alındı. Hastaların demografik özellikleri, DAS28 (Disease Activity Score), VAS (Visual Analogue Scale), HAQ (Health Assessment Questionnaire) parametreleri ve laboratuvar değerlendirmeleri retrospektif olarak dosyalarından kaydedildi. Hastalar metotreksatla kombine anti TNF (infliximab, etanercept, adalimumab) alan 37 hasta; DMARD (leflunomid+metotreksat, sulfasalasin+metotreksat, sadece metotreksat) alan 38 hasta olmak üzere 2 ayrı grupta incelendi. Tedavi etkinliği ACR (American College of Rheumatology) 20, 50 ve 70 kriterleriyle hesaplandı. Kombine anti TNF ilaç ile DMARD kullanan hastaların yaş ortalaması sırasıyla 50.27±7.9 ve 46.79±8.6 olarak hesaplanmıştır. Gruplar arasında tedavi öncesinde bakılan parametrelerden sadece HAQ arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır. Gruplar arasında bakılan tedavi öncesi ve sonrası parametreler her iki grupta azalma göstermektedir ancak bu azalma kombine anti TNF tedavisi alan grupta DMARD grubundan istatistiksel olarak daha anlamlı bulunmuştur. Her iki grup arasında 6. ay kontrollerinde bakılan DAS28, VAS ve HAQ değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır. ACR 20, 50 ve 70 cevapları metotreksat ile kombine anti TNF ilaç alan grupta sırasıyla %81, 54 ve 22 iken; DMARD alan grupta %44, 15 ve 0 olarak saptanmıştır (p<0.001). Metotreksat ile kombine edildiğinde anti TNF ilaçların, DMARD'lara kıyasla hastalık aktivitesini azaltmada, fonksiyonel özürüllüğü iyileştirmede ve ACR yanıtlarında istatistiksel olarak daha etkin olduğu bulunmuştur.

Anahtar Kelimeler: Anti TNF İlaçlar, DMARD, Romatoid Artrit

Abstract

We aimed to compare the effectiveness of DMARD (Disease Modifying Anti-Rheumatismal Drug) drugs and methotrexate combined anti-TNF (Tumor Necrosis Factor) treatment on disease activity criteria in preventing or controlling joint damage in rheumatoid arthritis (RA). Seventy-five active RA patients followed for 24 weeks were included in the study. The demographic features, DAS28 (Disease Activity Score), VAS (Visual Analogue Scale), HAQ (Health Assessment Questionnaire) parameters and laboratory values were recorded from their files retrospectively. Patients were divided into two groups: 37 receiving anti-TNF (infliximab, etanercept, adalimumab) combined with methotrexate and 38 receiving DMARD (leflunomide+methotrexate, sulfasalacin+methotrexate, methotrexate only). The therapeutic efficacy was evaluated by American College of Rheumatology (ACR) 20, 50 and 70 criteria. The mean age of patients using combined anti-TNF drug and DMARD was 50.27±7.9 and 46.79±8.6, respectively. There was a statistically significant difference between the groups only in HAQ score before treatment. Pre- and post-treatment parameters showed a decrease in both groups, but this decrease was statistically significant in the group receiving combined anti-TNF treatment than the DMARD group. DAS28, VAS and HAQ values were statistically different between the two groups at the 6th month follow-up. ACR 20, 50 and 70 responses were 81, 54 and 22% in the group receiving anti-TNF drug combined with methotrexate; 44, 15 and 0% in the patients receiving DMARD (p<0.001). Anti-TNF drugs, when combined with methotrexate, were found to be more effective in reducing disease activity, improving functional disability, and ACR responses than DMARDs.

Keywords: Anti TNF Drugs, DMARDs, Rheumatoid Arthritis

Giriş

Romatoid artrit (RA) nedeni bilinmeyen, kronik, sistemik inflamatuvar bir hastalıktır (1). RA periferik eklemlerde simetrik inflamatuvar sinovite neden olur. Sinoviyal inflamasyon kıkırdak hasarı,

kemik erozyonu ve bunları takiben eklem bütünlüğünde bozulmaya yol açar. Hastalık ilerledikçe fonksiyon kaybı, sakatlık ve yaşam süresinde kısaltmaya yol açabilir (2). Hastalık aktivitesi ve hastalığın sakatlık bırakıcı etkisi son terapötik gelişmelerle (yeni ilaçlar ve hastaya uygun tedavi seçimi) birlikte zamanla azalmıştır. Ancak, mortaliteyi önemli bir derecede arttırmaya devam eden RA sıklığında herhangi bir azalma olmadığı görülmektedir. RA dünya popülasyonunun halen yaklaşık %1'ini etkileyen en yaygın otoimmün hastalıklardan biri olarak görülmektedir (3). Etiyolojisi kesin olarak bilinmemekle birlikte genetik, hormonal ve enfeksiyöz ajanların üzerinde durulmaktadır (4). Antijen sunan hücreler üzerindeki klas II yüzey moleküllerinin yapısı RA'ya yatkınlık ve şiddetinde

	ORCID No
Türkan TURGAY	0000-0002-6348-3340
Ali AYDENİZ	0000-0001-5701-3951
Savaş GÜRSOY	0000-0002-1673-9905

Başvuru Tarihi / Received: 17.09.2019
Kabul Tarihi / Accepted : 10.12.2019

Adres / Correspondence : Türkan TURGAY
SANKO Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon. Anabilim Dalı, Gaziantep
e-posta / e-mail : turkanharunlar@hotmail.com

önemlidir. RA ile HLADR4 (Human Leukocyte Antigens) ve HLA sınıf II DR1 doku grubu arasında güçlü bir ilişki vardır (5). Diğer birçok otoimmün hastalıkta olduğu gibi kadınlarda daha sık görülür (6). RA eklemlerin sinoviyal membranlarında kronik enflamasyonla karakterizedir. Tümör nekroz faktör (TNF) alfanın romatoid sinovisitte enflamatuvar ve proliferatif süreçlerin başlatılması ve sürdürülmesinde potansiyel rol oynayan bir sitokin olduğu bilinmektedir (7,8). Tedavide eklem ağrılarının azaltılması, eklem yapılarının ve fonksiyonlarının korunması ile sistemik tutulumun önlenmesi amaçlanır. TNF inhibitörleri infliksimab, şimerik bir insan monoklonal antikoru; etanersept, solubl bir rekombinant füzyon protein reseptörü ve TNF alfaya karşı geliştirilmiş rekombinant bir insan monoklonal antikoru olan adalimumabtır (9). Hastalık aktivitesini azaltmak için günümüzde non steroid anti inflamatuvar ilaçlar (NSAİİ), DMARD (disease modifying anti-rheumatismal drug) grubu ilaçlar (metotreksat, sulfasalasin, leflunomid), glukokortikoidler ve anti TNF ilaçlar tek başına ya da kombine şekilde kullanılmaktadır. Metotreksat bir folik asit antagonistidir. Dihidrofolat redüktazı inhibe ederek, hücre proliferasyonunda önemli olan pürin metabolitlerinin sentezini azaltır. Günümüzde, adenosin sinyali muhtemelen RA'da ilacın etki mekanizması için en yaygın olarak kabul edilen görüştür. Metotreksat adenosin seviyelerini arttırarak, adenosinin hücre dışı reseptörler ile birleşmesi ve mononükleer hücrelerden çeşitli enflamatuvar sitokinlerin (IL-1, IL-6) ekspresyonunu azaltır. RA'da metotreksat tedavisi genellikle monoterapi olarak başlanmaktadır (10). Ancak metotreksat monoterapisi %30 hastada yeterli bulunmamaktadır. Ortalama 3 aylık inceleme süresi sonunda tedaviye yeni bir DMARD eklenmesi ve sonuçların yeniden değerlendirilmesi için ortalama bir süre beklenmektedir (11). Sulfasalasin, salisilat ve sülfapiridin molekülünün kombinasyonudur. Salisilat içeriğine bağlı anti enflamatuvar ve metotreksata benzer immünomodülatör etkinliğe sahip olduğu bilinmektedir. Sulfasalasin sıklıkla diğer DMARD'lar ile kombine olarak kullanılmaktadır (12). Leflunomid, pirimidin sentez inhibitörüdür. Leflunomidin sinoviti baskıladığı ve radyolojik progresyonu inhibe ettiği gösterilmiştir (13). Hastalıkların prognozu ve tedaviye olan yanıtları kişiye bağlı olarak değişebildiğinden uygun olgularda alınan yanıtlara, hastalığın kötü prognoz kriterlerinin varlığı ya da yokluğuna göre tedavinin devamına ya da anti TNF ilaç gruba geçişe karar verilmelidir. Tedaviye dirençli hastalarda anti TNF ilaçlar ile kombine edilen DMARD tedavisi daha iyi sonuçlar vermekte ve radyolojik hasarın ilerlemesi engellenebilmektedir (14). Bununla birlikte, TNF inhibitörleri+metotreksat tedavi kombinasyonlarının, konvansiyonel

DMARD+metotreksat ya da sadece metotreksat tedavileri ile karşılaştırıldığı çalışmalarda çelişkili sonuçlar ortaya konmuştur (15,16).

Bu amaçla biz çalışmamızda RA'lı hastalarda metotreksat+anti TNF ilaç tedavisi ile konvansiyonel DMARD grubu ilaçların (leflunomid+metotreksat, sulfasalasin+metotreksat, sadece metotreksat) hastalık aktivite ölçeklerine ve yaşam kalitesine olan etkilerini karşılaştırdık.

Gereç ve Yöntem

Çalışmamız için Gaziantep Üniversitesi Etik Kurul Komitesi'nden 10-2007/59 karar ile onay alınmıştır. Çalışmamızda Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon polikliniklerine başvuran ve 1987 ARA (American Rheumatism Association) kriterlerine (17) göre RA tanısı almış 18-65 yaş arası 125 hastanın dosyası retrospektif olarak incelendi. Bu hastalardan randomize olarak 75 RA hastası (16 erkek ve 59 kadın) çalışmaya dahil edildi. Çalışmamıza en az 6 ay süre ile DMARD ve anti TNF tedavisi alan hastalar dahil edildi. Hastalık süresi, kullandıkları ilaçlar, ilaç dozları ve kullanma süreleri ile eşlik eden diğer hastalıkları kaydedildi. Kas iskelet sistemi muayenesinde hastalarda eklemlerdeki şişlik, kızarıklık, ısı artışı ve hassasiyet esas alınarak artrit varlığı not edilen hastaların dosyaları değerlendirildi. Vizüel analog skala (VAS) (0-100 mm) ile ölçülmüş (18) ağrı skorları kaydedildi. Hastaların ilk inceleme ve 6. ay kontrollerinde tam kan, idrar, biyokimya, serolojik tahlilleri ile birlikte el-bilek grafileri incelendi. Eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) (mm/h) ve C-reaktif protein (CRP) (mg/l) değerleri kaydedildi. Kronik karaciğer ve akciğer hastalığı, böbrek yetmezliği, artrit yapabilecek diğer sistemik ya da otoimmün bir hastalığa sahip olan hastalar ile gebeler çalışmaya dahil edilmedi.

Çalışmamızda, dosyalarındaki bilgilere göre ilk ve 6. ay olmak üzere değerlendirilmiş olan hastalar kullandıkları ilaçlara göre 2 gruba ayrıldı.

Grup 1 (37 hasta); Kombine anti TNF (infliksimab+metotreksat, etanersept+metotreksat, adalimumab+metotreksat),

Grup 2 (38 hasta); DMARD (leflunomid+metotreksat, sulfasalasin+metotreksat ve sadece metotreksat) kullanan hastalardan oluşmakta idi.

Bu hastaların ilaç dozları metotreksat 10-25 mg/hafta; leflunomid 20 mg/gün; infliksimab 0, 2, 6. hafta ve sonra her 8 haftada bir; adalimumab iki haftada bir ve etanersept haftada iki kez şeklindeydi. Tüm hastalar bu ilaçların yanında analjezik, NSAİİ ve kalsiyum-D vitamini tedavi desteği ile metil prednizolon 4-16 mg/gün tedavisi almaktaydı.

Hastaların fonksiyonel özürüllüğünü değerlendirme amacı ile HAQ (Health Assessment

Questionnaire) (19) anketinden yararlanıldı. Son bir haftada hastaların giyinme, kendine bakım, yemek yeme ve yürüme gibi normal günlük aktivitelerini sorgulayan ve 8 alt birimden oluşan yaklaşık 20 soru ile HAQ skorları dosyalarından elde edildi. Bu ankete göre hasta, sorgulanan günlük aktiviteyi herhangi bir zorlukla karşılaşmadan yapması durumunda '0', bu aktiviteyi hiç yapamaması durumunda '3' puan olmak üzere 0 ile 3 arasında değişen puanlar almaktadır. Her bir kategoride yer alan 2 ya da 3 soru için en yüksek puan alınır, hasta bu kategorideki aktivite için yardımcı cihaz kullanıyor ise puana 1 puan daha eklenir. Bu şekilde elde edilen 8 puanın ortalaması alınarak total puan hesaplanır.

Hastalık aktivitesi takiplerde yer alan DAS28 (Disease Activity Score in 28 joints) indeksine (20) göre kaydedildi. DAS28 ölçümünde hastaların hassas eklem sayısı, şiş eklem sayısı, VAS skoru, ESH (mm/h) ve CRP (mg/l) değerlendirilir. DAS28>5.1 yüksek hastalık aktivitesi, DAS28<2.6 ise düşük hastalık aktivitesini göstermektedir.

Hasta dosyalarında yer alan kontrollerde ilaçların etkinliğini ölçmek için sırasıyla ACR (American College of Rheumatology) (21) yanıtları incelendi. ACR cevabında hassas eklem sayısı, şiş eklem sayısı, hastanın global değerlendirmesi, hekimin global değerlendirmesi, VAS skoru, HAQ ve ESH (mm/h) ve CRP (mg/l) değerleri ile sırasıyla ACR değerleri hesaplanmaktadır. ACR 20, 50, 70 yanıtı hassas eklem ve şiş eklem sayısında ve diğer 5 parametrenin en az üçünde sırasıyla %20-50-70 düzelme olacak şekilde hesaplanır.

İstatistik değerlendirmelerinde SPSS 13.0 paket programı kullanılmıştır. Grupların demografik verilerinin ve klinik parametrelerinin yaş ve cinsiyete göre farklılıklarının araştırılmasında Ki kare testi kullanıldı. Grupların başlangıç ve 6. Ayın sonunda test parametrelerinin karşılaştırılmasında Paired Student-t testi kullanıldı. p<0.05 anlamlılık düzeyi olarak belirlendi.

Bulgular

Çalışmaya alınan 75 hasta arasında (kombine anti TNF 37, DMARD kullanan 38 hasta) cinsiyet ve yaş dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (sırasıyla p=0.103, p=0.07). Kombine anti TNF ve DMARD kullanan hastalarda yaş ortalaması sırasıyla 50.27±7.9 ve 46.79±8.6 olarak hesaplandı. Yaş ve cinsiyetin klinik parametreler üzerine olan etkisinin araştırıldığı karşılaştırmalarda DMARD tedavisi alan grupta başlangıç VAS değeri ile yaş arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (p<0.033). Benzer ilişki kombine anti TNF tedavisi alan grupta 6. ay VAS değeri ile cinsiyet arasında saptanmıştır (p<0.013). Gruplar arasında başlangıç ve 6. ay bakılan klinik parametrelerin yaş ve cinsiyete göre dağılımı Tablo 1 ve 2'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Gruplar arasında bakılan klinik parametrelerin yaşa göre dağılımı

Parametre	Gruplar	Başlangıç p değerleri	6.ay p değerleri
DAS28	Kombine anti TNF	0.127	0.304
	DMARD	0.342	0.360
VAS	Kombine anti TNF	0.739	0.664
	DMARD	0.033*	0.212
HAQ	Kombine anti TNF	0.493	0.727
	DMARD	0.544	0.415
CRP	Kombine anti TNF	0.719	0.254
	DMARD	0.791	0.027
ESH	Kombine anti TNF	0.724	0.285
	DMARD	0.285	0.308
ŞES	Kombine anti TNF	0.556	0.114
	DMARD	0.549	0.234
HES	Kombine anti TNF	0.956	0.248
	DMARD	0.772	0.411

Anti TNF: Anti Tümör Nekroz Faktör, DMARD: Disease Modifying Anti-Rheumatismal Drugs, VAS: Vizüel Analog Skala, DAS28: Disease Activity Score in 28 joints, HAQ: Health Assessment Questionnaire, CRP: C-Reaktif Protein, ŞES: Şiş eklem sayısı, HES: Hassas eklem sayısı.

Tablo 2. Gruplar arasında bakılan klinik parametrelerin cinsiyete göre dağılımı

Parametre	Gruplar	Başlangıç p değerleri	6.ay p değerleri
DAS28	Kombine anti TNF	0.127	0.304
	DMARD	0.342	0.360
VAS	Kombine anti TNF	0.739	0.664
	DMARD	0.033*	0.212
HAQ	Kombine anti TNF	0.493	0.727
	DMARD	0.544	0.415
CRP	Kombine anti TNF	0.719	0.254
	DMARD	0.791	0.027
ESH	Kombine anti TNF	0.724	0.285
	DMARD	0.285	0.308
ŞES	Kombine anti TNF	0.556	0.114
	DMARD	0.549	0.234
HES	Kombine anti TNF	0.956	0.248
	DMARD	0.772	0.411

Anti TNF: Anti Tümör Nekroz Faktör, DMARD: Disease Modifying Anti-Rheumatismal Drugs, VAS: Vizüel Analog Skala, DAS28: Disease Activity Score in 28 joints, HAQ: Health Assessment Questionnaire, CRP: C-Reaktif Protein, ŞES: Şiş eklem sayısı, HES: Hassas eklem sayısı.

Gruplar arasında tedavi öncesinde bakılan klinik parametrelerden sadece HAQ bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (p=0.023). Gruplar arasında bakılan tedavi öncesi ve sonrası parametreler her iki grupta da azalma göstermektedir ancak bu azalma kombine anti TNF tedavisi alan grupta istatistiksel olarak daha anlamlı bulunmuştur (p<0.001). Kombine anti TNF ve DMARD tedavisi alan grupta başlangıç ve 6. ay bakılmış olan parametrelerin ortalama ve standart sapma değerleri Tablo 3'de gösterilmiştir.

Her iki grup arasında 6. ay kontrollerinde bakılan klinik parametrelerden sadece DAS28, VAS, HAQ değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır. Tablo 4'de bu üç parametre ile p değerleri gösterilmiştir.

Tablo 3. Grup 1 ve 2 için başlangıç ve 6. ayda bakılan klinik parametrelerin ortalama ve standart sapma değeri

Parametre	Gruplar	Başlangıç değeri Ort±ss	6.ay Ort±ss
DAS28	Kombine anti TNF	4.66±1.58	3.71±1.24
	DMARD	4.74±1.22	4.49±1.21
VAS	Kombine anti TNF	56.08±20.41	40.95±16.94
	DMARD	63.29±18.28	62.50±18.14
HAQ	Kombine anti TNF	0.89±0.72	0.56±0.46
	DMARD	0.86±0.36	0.85±0.26
CRP	Kombine anti TNF	15.35±14.05	10.85±9.94
	DMARD	14.86±13.06	12.17±10.20

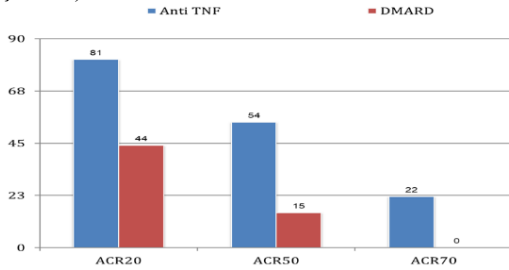
VAS: Vizüel Analog Skala, DAS28: Disease Activity Score in 28 joints, HAQ: Health Assessment Questionnaire, CRP: C-Reaktif Protein, Anti TNF: Anti Tümör Nekroz Faktör, DMARD: Disease Modifying Anti-Rheumatismal Drugs.

Tablo 4. Gruplar arasında tedavi sonrası (6.ay) bakılan klinik parametrelerin karşılaştırılması

Parametre	p değerleri
DAS28	0.008
VAS	0.000
HAQ	0.002

VAS: Vizüel Analog Skala, DAS28: Disease Activity Score in 28 joints, HAQ: Health Assessment Questionnaire.

Çalışmamızda kombine anti TNF ve DMARD alan grupta ACR 20, 50 ve 70 değerleri sırası ile %81-%44, %54-%15, %22-%0 olarak saptanmıştır. Her iki grupta ACR değerleri arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0.001) (Şekil 1).



Şekil 1. Kombine anti TNF ve DMARD tedavisi alan grupların ACR20, 50 ve 70 cevapları.

Anti TNF: Anti Tümör Nekroz Faktör, DMARD: Disease Modifying Anti-Rheumatismal Drugs, ACR: American College of Rheumatology.

Tartışma

RA tedavisinde amaç her hastada yapısal hasarı azaltma ve fonksiyonel iyileşme ile remisyon sağlanması ve/veya düşük hastalık aktivitesi elde edilmesidir. RA tedavisinde konvansiyonel DMARD'lar arasında, metotreksat ilk tercih edilen ajan olarak ortaya çıkmıştır. Tedavide yer alan DMARD'lar fonksiyonel iyileşmede etkili olmak ile birlikte birçok hastada hastalık aktivitesini tam olarak kontrol altına alamamaktadır. Erken RA'da geleneksel tedaviye yanıtız hastalar için en uygun yaklaşım, metotreksat tedavisine diğer

DMARD'ların ya da anti TNF ilaçlar gibi biyolojik ajanların yer aldığı kademeli olarak desteklenen bir "yükseltme" yaklaşımı olduğu kabul edilir (22,23).

Bu çalışmada RA'lı olguların metotreksat+anti TNF ilaç (infliksimumab+metotreksat, etanersept+metotreksat, adalimumab+metotreksat) ile tedavi edildiğinde, DMARD (leflunomid+metotreksat, sulfasalasin+metotreksat, sadece metotreksat) tedavisine göre hastalık aktivitesinde belirgin düşmeye ve yüksek remisyona neden olduğu sonucuna varılmıştır. Tek başına DMARD kombinasyonları ile yapılan tedavinin ise daha az etkili olduğu gösterilmiştir. Çalışmamıza benzer olarak erken RA'lı hastalarda metotreksat monoterapisine, bir anti TNF eklenmesinin, konvansiyonel DMARD eklenmesinden klinik olarak daha üstün olduğunu göstermişlerdir (24,25).

Lars Klareskog ve ark. nın (26) yaptıkları TEMPO isimli 3 yıllık bir çalışmada 628 aktif RA'lı hasta sadece metotreksat, sadece etanersept ve kombine etanersept+metotreksat uygulanmış ve 52. haftada bakılan DAS hastalık aktivite kriterinde sadece metotreksat ve etanersept alan gruplarla kıyaslandığında kombine tedavi alan grupta belirgin azalma bulunmuştur. Bizim çalışmamızda başlangıç ve 24. haftada bakılan DAS28 değerleri kombine anti TNF alan grupta sırasıyla 4.66, 3.7; DMARD alan grupta 4.74, 4.29 olup, kombine anti TNF alan gruptaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Çalışmamızda TEMPO çalışmasına benzer olarak tedavi öncesi HAQ skorlarındaki azalma DMARD alan gruba kıyasla kombine anti TNF alan grupta istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. TEMPO çalışmasında 52. Haftada etanersept+metotreksat alan grupta ACR20, 50 ve 70 cevap kriterlerini karşılayan hastaların oranı sırasıyla %85, %69 ve %43 olarak hesaplanmıştır. Bu oran sadece metotreksat ve etanersept alan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da benzer olarak gruplar arasında bakılan ACR değerleri kombine anti TNF alan grupta istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Paul Emery ve ark.'nın (27) yaptıkları 2 yıllık COMET çalışmasında 542 aktif RA'lı hastaya metotreksat ve etanersept+metotreksat uygulanmış ve hastalık aktivite ölçekleri ve yaşam kalitesi tedavi başlangıcı ile ikinci yılın sonunda kıyaslanmıştır. Çalışmamıza benzer olarak ACR20, 50 ve 70 cevap kriterlerini kombine tedavi alan grupta sırasıyla %86, 71 ve 48 hasta karşılamıştır. 52. haftada kombine tedavi alan 265 hastanın 132'sinde (%50), sadece metotreksat alan 263 hastanın 73'ünde (%28) DAS28 remisyonu (DAS<2.6) görülmüştür. Bizim çalışmamızda 24. haftada bakılan DAS28 remisyonunu (DAS28<2.6) kombine anti TNF alan 37 hastanın 7'si (%19), DMARD alan 38 hastanın 3'ü (%8) göstermiştir. Bizim çalışmamızda DAS28 ve ACR değerlerinin

bu çalışmaya oranla düşük olması hasta sayımızın daha az olması ve sadece 24 hafta gibi bir erken cevap kriterlerini değerlendirmemizden kaynaklandığı söylenebilir.

Çok merkezli PREMIER çalışmasında Ferdinand ve ark. (28) 799 aktif RA'lı hastaya adalimumab+metotreksat, sadece metotreksat ve sadece adalimumab tedavisinden oluşan üç farklı tedavi uygulamış ve iki yıl süreyle izlemiştir. Birinci yılın sonunda adalimumab+metotreksat grubunun %43'ü, adalimumab grubunun %23'ü ve sadece metotreksat alan hastaların %21'i DAS28 remisyonusunu (DAS28<2.6) sağlamıştır. İkinci yılın sonunda ise kombine tedavi alan hastaların %49'u, adalimumab+metotreksat alan grubun her ikisinin %25'i remisyona sağlamıştır. Bizim çalışmamızda kombine anti TNF grubundaki hastaların 24. haftadaki DAS28 remisyonu (DAS28<2.6) diğer gruba oranla istatistiksel olarak daha düşük bulunmuştur. Çalışmamıza benzer olarak ACR cevap kriterleri kombine anti TNF alan grupta belirgin olarak yüksek bulunmuştur.

NEO-RACo adlı çok merkezli çalışmada ise erken RA'lı olan bütün hastalara açık olarak kombine DMARD ve randomize iki gruba ise infliximab veya plasebo 26 hafta süre ile verilmiştir. Erken RA'da hedefe yönelik kombine DMARD tedavisinin remisyona oranlarının daha iyi olduğu sonucuna varılmıştır. İlk 6 ay boyunca tedaviye eklenen infliximab kullanımına bakılmaksızın hastaların 2. yılda DAS28 remisyona oranı %82, 5 yılın sonunda ise DAS28 remisyona oranı %87 olarak bulunmuştur (29). Ancak bizim çalışmamızda NEO-RACo çalışmasının aksine 24 haftalık DAS28 remisyona oranları kombine anti TNF alan grupta belirgin olarak fazlaydı. Çalışmamıza göre ilk 6 ayda DMARD tedavisinin hastalarda belirgin remisyona sağladığı gösterilmiştir. Bu durum erken RA tedavisinde hekimlerin remisyona hedefli tedavi stratejilerine bağlı kalması ile açıklanabilir.

Optima çalışmasında ise RA'lı hastalara 26 hafta süre ile 2 ayrı grup olacak şekilde metotreksat+plasebo ve metotreksat+adalimumab tedavisi başlanmıştır. Erken RA'da anti TNF+metotreksat alan grupta 6. ayda ve düşük hastalık aktivitesine ulaşılan hastaların çoğunda adalimumab'ın kesilmesi sonrası mevcut iyilik devam ettiği gösterilmiştir. Ayrıca tek başına metotreksata 6 ay yetersiz yanıt verenler de sonradan adalimumab eklenmesiyle uzun dönemde benzer sonuçlar elde edilmiştir (30). Çalışmamıza benzer olarak kombine anti TNF tedavisinin ilk 6 ay içinde düşük hastalık aktivite değerlerini elde ettiği gösterilmiştir.

Metotreksat tedavisinde en ciddi görülen yan etkileri kemik iliği ve karaciğer üzerinedir. Kınap ve ark. nın yaptığı çalışmada metotreksatın RA tedavisinde etkili olduğu ve tolere edilebilir derecede düşük toksik etkileri olduğu bildirilmiştir

(31). Anti TNF ilaçların yan etkileri arasında ise en sık enjeksiyon ya da infüzyon yeri reaksiyonları, enfeksiyonlar, malignite, otoimmün fenomen, konjestif kalp yetmezliği, demyelinizan ve nörolojik hastalıklar yer alır (32). Kombine anti TNF ilaç grubunun uzun dönem yan etki profilinin belirsizliği ve ülkemiz için ayrı bir önemi olan tüberküloz hastalığı ile ilişkisi unutulmamalıdır. Bizim hastalarımızın takiplerinde herhangi bir yan etki bildirilmemiştir.

Çalışmamızın retrospektif verilere dayanması, hasta sayısının az olması ve takip süresinin uzun dönem sonuçlarını içermemesi gibi bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. Ülkemizde RA tedavisinde en sık kullanılan üç farklı TNF inhibitörü yanında halen tedavide ilk seçenek olan DMARD grubu ilaçlar ve yan etkileri açısından uzun dönem takip edilmeleri gerektiğini düşünmekteyiz. Bugün için klasik DMARD'lara göre çeşitli üstünlükleri olan anti TNF grubunun da "Daha nitelikli DMARD" olarak değerlendirmek olasıdır. Anti TNF inhibitörleri ile kombinasyonda şuan klinik uygulamada ilk seçeneğin metotreksat olduğu, metotreksatın kontrendike olması durumunda leflunomid tedavisinin bir alternatif olduğu bildirilmiştir (33).

Sonuç olarak, çalışmamızda RA hastalığında metotreksat ile kombine anti TNF ilaç (infliximab, etanercept, adalimumab) tedavisinin, DMARD (leflunomid+metotreksat, sulfasalasin+metotreksat ve sadece metotreksat) tedavisine göre hastalık aktivitesinde belirgin düşmeye ve yüksek remisyona neden olduğu gösterilmiştir. Metotreksat etkinliği RA tedavisinde bir referans olarak kabul edilmektedir. Metotreksat ile kombine edilen anti TNF ilaçların olumlu yanıtlarının, ilaçların kullanıldığı sürece devam ediyor olması ve tedavi maliyetlerinin çok yüksek olması bu ilaçları seçerken göz önünde bulundurulması gereken parametrelerdir. RA tedavisinde gelecekte beklentimiz, hastalığın doğrudan etiopatogenezine yönelik tedavi seçeneklerinin artmasıdır.

Etik Kurul Onayı: Gaziantep Üniversitesi Etik Kurul Komitesi'nden 10-2007/59 karar ile onay alınmıştır.

Kaynaklar

1. Deane KD, Demoruelle MK, Kelmenson LB, Kuhn KA, Norris JM, Holers VM. Genetic and environmental risk factors for rheumatoid arthritis. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2017;31(1):3-18.
2. Verstappen SM, Bijlsma JW, Verkleij H, Buskens E, Blaauw AA, ter Borg EJ. Overview of work disability in rheumatoid arthritis patients as observed in cross-sectional and longitudinal surveys. Arthritis Rheum. 2004;51(3):488-97.
3. Alamanos IY, Voulgari PV, Drosos AA. Incidence and prevalence of rheumatoid arthritis, based on the 1987 American College of Rheumatology criteria: a systematic review. Semin Arthritis and Rheum. 2006;36(3):182-8.

4. Karlson EW, Deane K. Environmental and gene-environment interactions and risk of rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2012;38(2):405–26.
5. de Vries N, Tak PP, Tijssen H, van Riel PL, van de Putte LB. Female sex increases risk for rheumatoid arthritis only in individuals encoding low-risk HLA-DRB1 alleles. *Arthritis Rheum.* 2003;48:1762-3.
6. Ngo ST, Steyn FJ, McCombe PA. Gender differences in autoimmune disease. *Front Neuroendocrinol.* 2014;35:347–69.
7. Bottini N, Firestein GS. Duality of fibroblast-like synoviocytes in RA: passive responders and imprinted aggressors. *Nat Rev Rheumatol.* 2013;9(1):24-33.
8. Wijbrandts CA, Dijkgraaf MG, Kraan MC, et al. The clinical response to infliximab in rheumatoid arthritis is in part dependent on pretreatment tumour necrosis factor α expression in the synovium. *Ann Rheumat Dis.* 2008; 67:1139–44.
9. Taylor PC, Feldmann M. Anti-TNF biologic agents: still the therapy of choice for rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol.* 2009;5(10):578-82.
10. Todoerti M, Maglione W, Bernero E, et al. Systematic review of 2008-2012 literature and update of recommendations for the use of methotrexate in rheumatic diseases, with a focus on rheumatoid arthritis. *Reumatismo.* 2013;65(5):207-18.
11. Dalrymple JM, Stamp LK, O'Donnell JL, Chapman PT, Zhang M, Barclay ML. Pharmacokinetics of oral methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2008;58:3299–308.
12. Dale J, Alcorn N, Capell H, Madhok R. Combination therapy for rheumatoid arthritis: methotrexate and sulfasalazine together or with other DMARDs. *Nat Clin Pract Rheumatol.* 2007;3(8):450-8.
13. Guo Q, Wang Y, Xu D, Nossent J, Pavlos NJ, Xu J. Rheumatoid arthritis: pathological mechanisms and modern pharmacologic therapies. *Bone Res.* 2018;6:15.
14. Bykerk VP, Massarotti EM. The new ACR/EULAR remission criteria: rationale for developing new criteria for remission. *Rheumatology (Oxford).* 2012;51(6):16-20.
15. O'Dell JR, Mikuls TR, Taylor TH, et al. Therapies for active rheumatoid arthritis after methotrexate failure. *N Engl J Med.* 2013;369(4):307-18.
16. Moreland LW, O'Dell JR, Paulus HE, et al; TEAR Investigators. A randomized comparative effectiveness study of oral triple therapy versus etanercept plus methotrexate in early aggressive rheumatoid arthritis: the treatment of Early Aggressive Rheumatoid Arthritis Trial. *Arthritis Rheum.* 2012;64(9):2824-35.
17. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1988;31(3):315-24.
18. Sokka T. Assessment of pain in rheumatic diseases. *Clin Exp Rheumatol.* 2005;23(39):77-84.
19. Maska L, Anderson J, Michaud K. Measures of functional status and quality of life in rheumatoid arthritis: Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ), Modified Health Assessment Questionnaire (MHAQ), Multidimensional Health Assessment Questionnaire (MDHAQ), Health Assessment Questionnaire II (HAQ-II), Improved Health Assessment Questionnaire (Improved HAQ), and Rheumatoid Arthritis Quality of Life (RAQoL). *Arthritis Care Res.* 2011;63(11):4–13.
20. Fleischmann R, van der Heijde D, Koenig AS, et al. How much does Disease Activity Score in 28 joints ESR and CRP calculations underestimate disease activity compared with the Simplified Disease Activity Index? *Ann Rheum Dis.* 2015;74(6):1132-7.
21. Ranganath VK, Khanna D, Paulus HE. ACR remission criteria and response criteria. *Clin Exp Rheumatol.* 2006;24:14-21.
22. Saag KG, Teng GG, Patkar NM, et al. American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2008;59(6):762–84.
23. van Vollenhoven RF, Ernestam S, Geborek P, et al. Addition of infliximab compared with addition of sulfasalazine and hydroxychloroquine to methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis (Swefot trial): 1-year results of a randomised trial. *Lancet.* 2009;374(9688):459-66.
24. Ma MH, Kingsley GH, Scott DL. A systematic comparison of combination DMARD therapy and tumour necrosis inhibitor therapy with methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2010;49(1):91-8.
25. Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(6):964–75.
26. Klareskog L, van der Heijde D, Jager JP, et al. TEMPO (Trial of Etanercept and Methotrexate with Radiographic Patient Outcomes) study investigators. Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomised controlled trial. *Lancet.* 2004;28;363(9410):675-81.
27. Emery P, Breedveld FC, Hall S, et al. Comparison of methotrexate monotherapy with a combination of methotrexate and etanercept in active, early, moderate to severe rheumatoid arthritis (COMET): a randomised, double-blind, parallel treatment trial. *Lancet.* 2008;2;372(9636):375-82.
28. Breedveld FC, Weisman MH, Kavanaugh AF, et al. The PREMIER study: A multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. *Arthritis Rheum.* 2006;54(1):26-37.
29. Leirisalo-Repo M, Kautiainen H, Laasonen L, et al. Infliximab for 6 months added on combination therapy in early rheumatoid arthritis: 2-year results from an investigator-initiated, randomised, double-blind, placebo-controlled study (the NEO-RACo Study). *Ann of the Rheum Dis.* 2013;72(6):851-7.
30. Smolen JS, Emery P, Fleischmann R, et al. Adjustment of therapy in rheumatoid arthritis on the basis of achievement of stable low disease activity with adalimumab plus methotrexate or methotrexate alone: the randomised controlled OPTIMA trial. *Lancet.* 2014;383(9914):321-32.
31. Kırnap M, Demir H, Kalkan A. Comparison of the efficacy and side effects of cyclosporine-A and methotrexate in the treatment of the patients with rheumatoid arthritis. *Erciyes Med J.* 2000;22(4):178-84.
32. Atzeni F, Gianturco L, Talotta R, et al. Investigating the potential side effects of anti-TNF therapy for rheumatoid arthritis: cause for concern? *Immunotherapy.* 2015;7(4):353-61.
33. Strangfeld A, Hierse F, Kekow J, et al. Comparative effectiveness of TNF alpha inhibitors in combination with either methotrexate or leflunomide. *Ann Rheum Dis.* 2009; 68(12):1856-62.