

ROMATOİD ARTRİT TEDAVİSİNDE GELENEKSEL VE GÜNCEL YAKLAŞIMLAR Traditional and Up-to-date Treatment in Rheumatoid Arthritis

Ayşın DEMİREL¹, Mehmet KIRNAP²

Özet: Romatoid artrit(RA)'te tedavi yaklaşımlarının temel amacı, en kısa zamanda remisyona sağlanarak eklem hasarının önlenmesidir. Romatoid artrit tedavisinde non-steroidal anti inflamatuvar ilaçlar ve kortikosteroidlerin, etkilerinin kısa sürede başlamasına rağmen hastalığın sürecini değiştirmede ve eklem hasarını önlemede pek etkileri yoktur. Bu sebeple tedaviye hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçların(DMARD) eklenmesi gerekmektedir. Kullanılan DMARD'lerde toksisite izlemi dikkatle yapılmalıdır. DMARD'ler hastalık bulgularını birçok hastada tam olarak kontrol edememektedir. Klasik tedaviye yanıt vermeyen hastalar için alternatif tedavi rejimleri mevcuttur. Romatoid artrit için kullanılan geleneksel ve yeni tedavi yaklaşımları sunulacaktır.

Anahtar kelimeler: Romatoid artrit, tedavi

Romatoid artrit (RA); simetrik, eroziv sinovit ve bazen multisistem organ tutulumu ile karakterize etyolojisi bilinmeyen otoimmün bir hastalıktır(1). RA en sık görülen inflamatuvar artritdir. Toplumda görülme sıklığı %0.5-1 civarındadır(2).

Hastalığın erken tanısı ve tedavisi oldukça önemlidir ve tedavide multidisipliner yaklaşım gereklidir (3). RA tedavisinde ilaç tedavisine ek olarak fizik tedavi, iş-üçraşı terapisi, ortopedik girişimler, eğitim programları, psikolojik destek ve mesleki danışmanlık da önemli rol oynar. RA'nın tedavisi

¹ Uzman Dr.Erc.Ün.Tıp Fak.Fizik Tedavi Reh.AD, Kayseri

² Prof.Dr.Erc.Ün.Tıp Fak.Fizik Tedavi Reh.AD, Kayseri

Geliş Tarihi : 03.09.2009 Kabul Tarihi : 25.03.2010

Summary: In rheumatoid arthritis (RA), the aims of therapeutic strategies are to obtain remission and prevent joint destruction as early as possible. Although the effects of non-steroidal antiinflammatory drugs and corticosteroids initiate after a short time, they are not very sufficient in changing the process of rheumatoid arthritis and preventing the joint damage. For this reason, it has to be combined with disease modifying antirheumatic drugs (DMARD). Toxicity of the drugs should be monitored carefully. DMARD cannot fully control disease findings in most patients. There are alternative treatment regimes for unresponsive patients to classical treatment. Traditional and new drugs for rheumatoid arthritis will be reviewed separately.

Keywords: Rheumatoid arthritis, treatment

son on yılda belirgin şekilde değişmiştir. Hastalığın çok erken döneminde tedavinin başlaması, hastalığı modifiye edici ilaçların (DMARD) kombinasyonunun kullanımı ve tümör nekrozis faktör-alfa(TNF- α) inhibitörlerinin ortaya çıkışı RA'lı hastaların çoğunda sinovitin kontrolünü sağlamayı ve hayat kalitesinde iyileşmeyi mümkün kılmıştır. RA'da tedavinin hedefi hastalığın tam remisyona olmalıdır. Remisyona sağlanamıyorsa, hastalık bulgularını kontrol etmek, ağrıyı azaltmak, günlük yaşam aktiviteleri için gerekli fonksiyonları sürdürmek, yaşam kalitesini arttırmak ve eklem hasarını yavaşlatmak hedeflenmelidir.

Romatoid artrit tedavisinde kullanılan ilaçlar; 1. nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ), 2. kortikosteroidler ve 3. DMARD'lerdir (Şekil 1).

1. Nonsteroid antiinflatuar ilaçlar
2. Kortikosteroidler
3. Hastalığı modifiye edici ilaçlar (DMARD'ler)
 - 3.1. Hidroksiklorokin
 - 3.2. Sülfasalazin
 - 3.3. Altın tuzları
 - 3.4. D-penisilamin
 - 3.5. İmmünoşpresifler
 - 3.5.1. Azatiopürin
 - 3.5.2. Siklofosamid
 - 3.5.3. Metotreksat
 - 3.5.4. Leflunomid
 - 3.6. Biyolojik ajanlar
 - 3.6.1. Tümör nekrozis faktör- α blokerleri
 - 3.6.2. Anakinra
 - 3.6.3. Abatasept
 - 3.6.4. Rituksimab

Şekil 1. Romatoid artrit tedavisinde kullanılan ilaçlar

1. NONSTERÖİD ANTIİNFLAMATUAR İLAÇLAR

Kısa yarılanma ömrü olan asetil salisilik asit, diklofenak, ibuprofen, indometazin, ketoprofen, tolmetin, vb. ile uzun yarılanma ömrü olan piroksikam, tenoksikam, vb. NSAİİ'lerin kullanımı, en sık tercih edilen ve hem analjezik hem de antiinflatuar etkisinden dolayı belki de RA'da en etkili olan yardımcı tedavi şeklidir(4). Nonsteroid antiinflatuar ilaçlar, genellikle oral, rektal, intramuskuler uygulanır; siklooksijenaz (COX-1 ve COX-2) enzimlerini inhibe ederek prostoglandin oluşumunu bloke eder ve böylece terapotik etkilerini oluşturur(5). Ancak RA'da hastalığın seyrini değiştirebildikleri ya da eklem hasarını önleyebildikleri gösterilememiştir(2).

Standart NSAİİ kullanımında özellikle 4 haftadan daha uzun süreli kullanımda %25-35 yan etki görülmektedir(6). Nonsteroid antiinflatuar ilaç kullanan hastalar gastrointestinal(Gİ) toksisite için risk altındadırlar. Gastrointestinal yan etkileri minimize etmek için ciddi hastalığı olanlarda NSAİİ yerine düşük doz steroid kullanılması, selektif COX-2 inhibitörü kullanımı veya NSAİİ'lerin H2 bloker, proton pompa inhibitörü, oral prostoglandin analogları gibi gastroprotektif

ilaçlarla birlikte kullanılması önerilebilir(7). Nonsteroid antiinflatuar ilaçlara bağlı diğer yan etkiler renal kan akımının reversibl olarak bozulması, reversibl hepatosellüler toksisite, baş ağrısı, konfüzyon, aseptik menenjit, hipersensitivite reaksiyonlarıdır. Nonsteroid antiinflatuar ilaçlar trombosit adezivitesini de etkilerler. Agranulitoz ve aplastik anemi NSAİİ'lerin nadir görülen yan etkileridir.

2. KORTİKOSTEROİDLER

Kortikosteroidler(KS), inflamasyon semptomlarını güvenilir ve hızlı bir şekilde azaltabildikleri için RA tedavisinde sıklıkla oral, intravenöz ve intraartiküler enjeksiyon şeklinde kullanılırlar. Düşük doz oral(<10mg/gün prednizolon veya eşdeğeri diğer kortikosteroidler), pulse (100-1000mg/gün intravenöz metil prednizolon) ve yetişkin bir insan için bir seferde 1-2mg olacak şekilde lokal intraartiküler steroid enjeksiyonları, RA'nın aktif dönemlerinde semptomların giderilmesinde çok etkilidirler(2). RA'da düşük doz prednizon, DMARD grubu ilaçların etkinliği ortaya çıkana kadar semptomatik amaçla 'köprü tedavisi' olarak kullanılmaktadır(2). Yan etki riskinin kullanılan dozla ilişkili olduğunu gösteren veriler sonucunda

toksisiteyi azaltmak için düşük doz steroidlere meyil olmuştur. Düşük doz steroid tedavisi ile bile kutanöz atrofi, katarakt, glokom ve hafif glukoz intoleransı bildirilmiştir. Diğer muhtemel yan etkiler miyopati, rebound etkisi, hipotalamo-pituitar-adrenal aks disfonksiyonu ve osteoporozdur. Ancak düşük doz tedavi ile osteonekroz, Gİ, enfeksiyöz ve kardiyovasküler komplikasyonlar daha düşüktür. RA' lı hastalarda osteoporoz riski, steroid kullanımından bağımsız olarak da artmıştır. Bununla birlikte, 5mg/gün dozunda steroid kullanımı bile osteoporoz riskini artırır. RA tedavisi sırasında düzenli olarak kemik mineral yoğunluğu ölçülmelidir(3). Düşük doz glukokortikoidin RA'nın radyolojik progresyonunu geciktirdiği ve DMARD'lerin yan etkilerinin derecesinde ve DMARD'lere devamda farklı bir etki gösterdiği saptanmıştır(8). Düşük doz KS verilen hastalarda fonksiyonel kapasitenin bozulabildiği, RA bulgularının sıkı takibinde uzun dönem etkiler, prognoz ve remisyonun niteliğinin de hesaba katılması gerektiği belirtilmiştir(9).

3. HASTALIĞI MODİFİYE EDİCİ İLAÇLAR

Hastalığı modifiye edici ilaçlar, eklem hasarını önleyebilme ve azaltabilme, eklem bütünlüğünü ve fonksiyonunu koruyabilme, RA'lı hastaların ekonomik üretkenliğini sürdürebilmelerini sağlama gücüne sahiptir. Romatoid artrit tedavisine DMARD eklerken özellikle metotreksat(MTX) en sık tercih edilen DMARD'dir. DMARD'ler semptomları düzeltir, eklem şişliği ve hassasiyetini, eklem ağrısını, radyolojik bulguları ve romatoid faktör ve akut faz proteinlerinin serum konsantrasyonlarını düşürerek RA bulgularını azaltabilir. DMARD'lerin kullanımı için Amerika Romatoloji Cemiyeti (ACR) tarafından algoritmik bir yaklaşım ileri sürülmüştür (Şekil 2)(2). Algoritim kullanırken ilk ve en önemli karar hastaları hastalık bulgularının şiddetine göre ayırmaktır. Hafif şiddetli hastalığı olanlar için ilk tedavi NSAİİ, oral düşük doz steroidler, intraartiküler steroidler ve/veya hidroklorokin(HCQ) oluşur. Daha agresif hastalığı olanlar için daha hızlı bir şekilde genellikle metotreksat(MTX) olmak üzere DMARD'lere

başlamak ve eğer cevap alınmazsa bir diğerine geçmek gerekli olabilir. Ancak DMARD'lerin analjezik etkileri yoktur, herhangi bir klinik fayda sağlamadan önce haftalar aylar geçebilir.

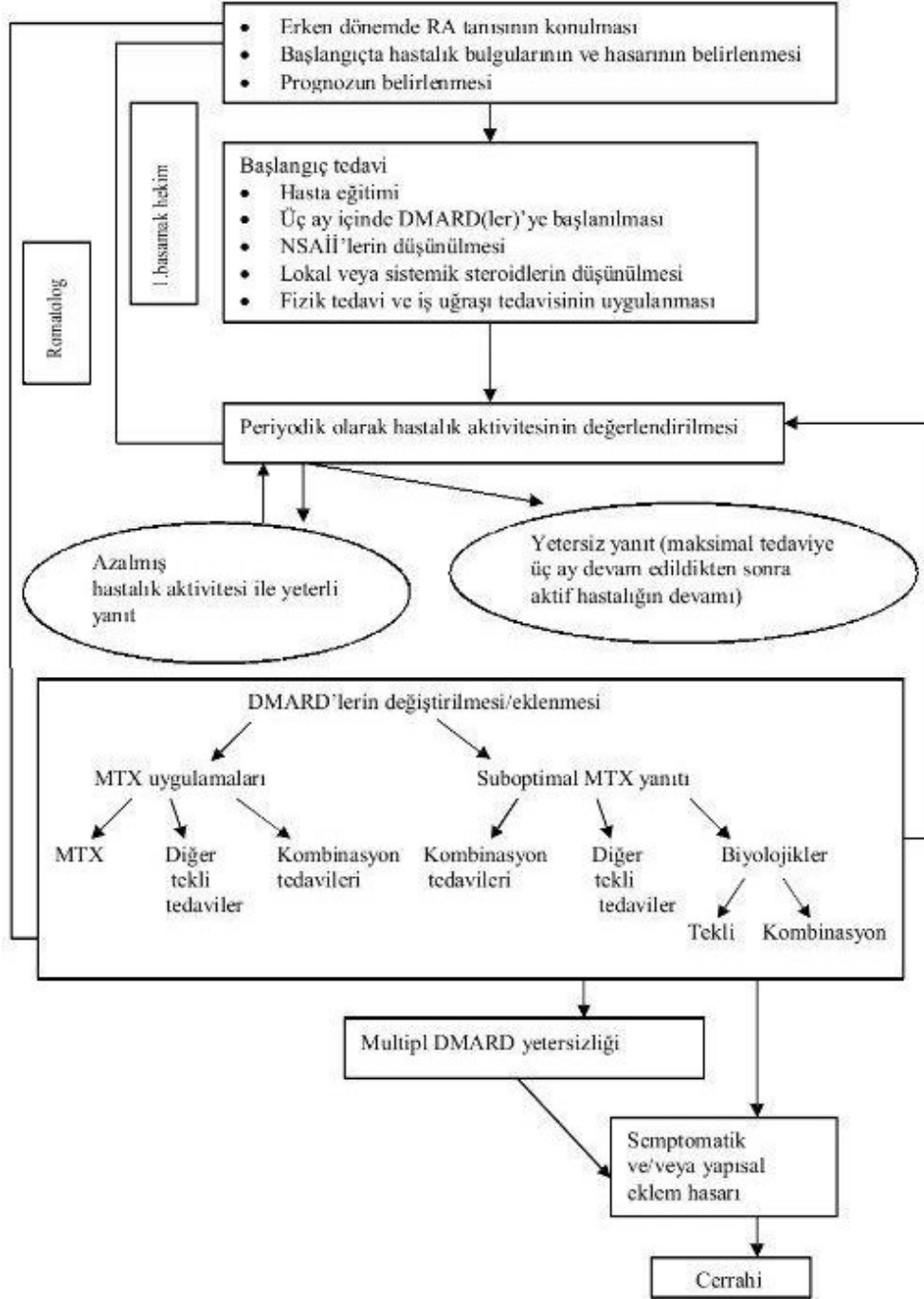
3.1. Hidroksiklorokin

Hidroksiklorokin (HCQ) düşük toksisite profili, kolay uygulanması, düşük maliyeti ve hamilelikte görünür güvenilirliği RA'da kullanımını çekici kılar(10). Önemli bir nokta ise ilacın immünespresif etkisi olmadığı için hastalarda enfeksiyon riski artmaz. İlacın klinik cevabını görmek için 6 ay beklemek gerekir(11). Hidroksiklorokin eklem ağrısını, şişliğini ve fiziksel fonksiyonu iyileştirir ve radyografik progresyonu azaltır fakat monoterapi olarak HCQ hafif hastalığı olanlarla sınırlanmalıdır. Daha sıklıkla yardımcı tedavi olarak kullanılır. Alışılmış oral günlük dozu 200-400mg'dir(10). Genellikle hafif olan yan etkileri Gİ bozukluklar, baş ağrısı, baş dönmesi, huzursuzluk ve kulak çınlaması, deri döküntüleri ve özellikle güneş gören yerlerde pigmentasyondur. Asıl önemli olan yan etki ise retinopatidir. Bu korkulan yan etki, yüksek ilaç dozuyla ilişkilidir. En az 6 ayda bir görme alanı dahil göz muayenesi ile retinal toksisitenin denetlenmesi gerekir(11).

3.2. Sülfasalazin

Sülfasalazin (SSZ), salisilat ve sülfapiridin molekülünün kombinasyonudur. Salisilat içeriğine bağlı antiinflamatuvar etkinliğine ek olarak, metotreksata benzer immünomodülatör etkinliğe sahip görünmektedir. SSZ sıklıkla diğer DMARD'lerle kombinasyon olarak kullanılmaktadır(12). Diğer antiromatizmal ilaçlarla etkileşimi nadirdir.

İlaca başlama dozu genellikle günde iki doz oral 500mg şeklindedir, birer hafta ara ile 500mg'lık artışla tedrici olarak günde 2-3gr doza erişilir. Bu şekilde ilacın yarattığı gastrointestinal(Gİ) intolerans daha azdır(13). Sülfalalerjisi olanlarda ve glukoz-6-fosfat dehidrogenaz(G6PD) eksikliği olanlarda SSZ kontrendikedir. Sülfasalazinin MTX üzerine potansiyel avantajları düşük maliyet, ha-



Şekil 2. Romatoid artrit tedavisi için DMARD kullanımında Amerikan Romatoloji Cemiyeti tarafından önerilen yaklaşım planı(2)

milelik süresince rölatif güvenilirlik ve düşük hepatotoksinite ve daha düşük kemik iliği toksisitesi insidansını kapsar. Sülfasalazin, kronik hepatit C enfeksiyonu veya diğer karaciğer bozuklukları olan hastalarda önemli bir seçenektir(10).

Sülfasalazinin etkinliği diğer uzun etkili olan altın tuzları, d-penisilamin, metotreksat ve leflunomidin etkinliğine eşdeğerdir. Etkisi genelde bir-iki ay içinde görülmeye başlar(11).

Hafif şiddette hastalığı olan ve eklem radyografilerinde az oranda erozyonu olan hastalarda SSZ monoterapi için özellikle tercih edilebilir(14). RA'da gerek klinik gerek laboratuvar iyileşme yanında radyolojik olarak erozyon oluşumunu da yavaşlattığı saptanmıştır(11).

Tedavinin başlangıcında tam kan sayımı, BUN ve elektrolitler ile karaciğer fonksiyon testleri(KCFT) değerlendirilir. Anti nükleer antikor ve G6PD seviyeleri göz önüne alınır. Tedavi süresince tam kan sayımı ilk 12 hafta iki haftada bir; daha sonra 24 haftaya kadar 6 haftada bir değerlendirilir. Karaciğer fonksiyon testlerine 6 haftada bir bakılır. Uzun dönemde ise tam kan sayımı ve KCFT 3 ayda bir değerlendirilir(15).

İlacın yan etkileri, çoğunlukla ilaç başlangıcının ilk 3 ayında bulantı, kusma, iştahsızlık, karın ağrısı ve dispepsi, baş ağrısı, baş dönmesi şeklinde olabilir ve genellikle doza bağlıdır. Erkeklerde, sperm sayısında ve motilitesindeki azalmaya bağlı geçici infertilite olabilir(11).

3.3. Altın Tuzları

Ülkemizde mevcut olmayan altın tuzlarının iki parenteral şekli gold sodium tiomolate ve gold sodium thioglucose ve bir oral formu triethylphosphine gold thioglucosetetraacetate (Auranofin) vardır. Altın tuzlarının antimikrobiyal, immun reaksiyonlarda değişiklik, iltihapta baskılanma ve enzim inhibisyonu gibi bazı özellikleri vardır(16).

Kontrollü çalışmalarda parenteral altın tuzlarının metotreksat kadar etkili olduğu ve radyolojik kötüleşmeyi de yavaşlattığı kanıtlanmıştır(11). Altın tuzları etkisi yavaş başladığı, intramuskuler uygulandığı, sık monitorizasyon gerektirdiği (tam kan sayımı ve tam idrar analizi) ve sıklıkla toksisiteleri olduğu için daha az kullanılırlar.

Oral auranofin intramuskuler enjekte edilen altına göre daha az etkindir. Auranofinin RA tedavisindeki yeri hafif hastalığı olan yavaş progresyon gösteren hastalarla sınırlıdır. Auranofin tedavisi günde 2 kez 3mg'lik oral tabletlerin verilmesi şeklindedir. İntramuskuler altın tedavisine haftalık enjeksiyonlar şeklinde 10mg'lik test dozu ile başlanır ve ikinci hafta 25mg'lik doz yapıldıktan sonra haftada bir 50mg ile devam edilir. Karar vermek için toplam doz 1000mg oluncaya kadar beklenir. Bu doz sonunda tedaviye yanıt yoksa ilaç bırakılır; tedaviye yanıt varsa enjeksiyon araları 2-3 haftaya açılır. Klinik iyileşme varlığında yanıtı göre aylık veya birkaç ayda bir intramuskuler 50mg ile tedavi sürdürülebilir(17).

İntramuskuler altın ile yan etki görülme sıklığı yüksektir. Potansiyel yan etkiler döküntü, stomatit, trombositopeni, lökopeni, proteinüri ve nefrotik sendromdur. İnterstisyel pnömoni, böbrek yetmezliği, kemik iliği depresyonu da az görülen yan etkilerdir(11).

3.4. D-penisilamin

D-penisilamin oral yolla kullanılır; MTX, enjektabl altın, azatiopürin ve HCQ ile benzer ve auranofinden daha çok etkinliğe sahiptir. Romatoid artritteki tedavi klinik etkisini 3-6 ay sonra göstermeye başlar. Ülkemizde mevcut değildir. Yurt dışında 125, 150, 250 ve 300mg'lik tablet formları vardır. Tedaviye, başlangıçta 125mg gibi düşük dozla başlanır ve yavaş yavaş ayda bir 125mg artırılır(11). Genellikle 500-1000mg/gün ile etkin doza ulaşılır. Yemeklerde, antiasitlerle ve oral demir preparatları ile birlikte alınması emilimini azaltır. Yemeklerden bir saat önce alınmalıdır. İlk 6 ay 2 haftada bir, daha sonra ayda bir kez tam kan sayımı ve idrar tahlilleri yapılmalıdır(18).

D-penisilaminin etki mekanizması tam bilinmemektedir. B6 vitamininin etkinliğini antagonize eder. Fibroblast üzerinden iltihabı baskılar. En çok deri ve tendon gibi kollajen içeren dokularda birikmeye meyillidir. Kontrollü klinik çalışmalarda RA'daki etkinliği gösterilmiş olmasına rağmen ne yazık ki radyolojik ilerlemeyi engellediğini gösteren yeterli bilgi yoktur(19).

Yan etkileri kaşıntı, döküntü, alopesi, stomatit ve Gİ problemler ve tad bozukluklarıdır. En ciddi fakat seyrek görülen komplikasyonlar kemik iliği depresyonu (trombositopeni, lökopeni, aplastik anemi), nefrotik sendrom ve otoimmün sendromlardır (sistemik lupus eritematozus, polimiyozit, good pasture, miyastenia gravis ve pemfigus) (18).

3.5. İmmünosupresifler

Romatoid artrit tedavisinde sıklıkla kullanılan immünosupresifler azatiopürin, siklofosamid, metotreksat ve leflunomidir.

3.5.1. Azatiopürin

Azatiopürin (AZT), RA'da 1,5-2,5mg/kg/gün dozlarında, çoğu kez "steroidden sakınma ajanı" olarak tek başına veya kombinasyon biçiminde oral olarak kullanılır(5). Ülkemizde 25 mg ve 50mg'lik tablet ve 50mg'lik flakon formu vardır. Azatiopürinin enjektabl altın, HCQ, D-penisilamine denk bir etkinliği vardır. MTX'in ise istatistiksel olarak kanıtlanamamış olmakla birlikte AZT'den daha etkin olduğu düşünülmektedir. Radyolojik progresyonda eşlik eden bir azalma sağlamaz. İmmünosupresif etkisi yanında nonspesifik antiinflamatuvar etkisi de vardır. Yan etkileri bulantı, kusma, karın ağrısı, hipersensitivite reaksiyonları, kemik iliği depresyonu, böbrek yetersizliğidir(11).

3.5.2. Siklofosamid

Günümüzde siklofosamid, RA tedavisinde ciddi yan etkileri ve farklı ilaç seçeneklerinin olması nedeniyle artık pek kullanılmamaktadır. Bununla beraber diğer tedavilere dirençli ve vasküitle seyreden ağır RA'da verilmektedir.

Günlük doz oral 1,5-2,5 mg/kg'dir(11). Ülkemizde 50mg'lik draje, 500mg-1gr'lik flakon formları mevcuttur. Genelde oral yolla 50-150 mg/gün, parenteral yolla 500-1000 mg/m²/ay pulse olarak uygulanır. Yan etkileri kemik iliği depresyonu, bulantı, kusma, ishal, saç dökülmesi ve enfeksiyonlara eğilim artışı, hemorajik sistit ve mesane kanseridir. Aylık kan sayımı ile kemik iliği, idrar tetkiki ile mesane toksisitesi izlenmelidir. Hemorajik sistit riskini azaltmak için intravenöz pulse kullanımlarında 1mg siklofosamide karşılık 1mg mesna olacak şekilde 24 saatte 4 doza bölünerek verilir. Tedavide sıklıkla oluşan yan etkiler erkek ve kadında irreversibl infertilite ve ikincil malign hastalık ortaya oluşmasıdır(18).

3.5.3. Metotreksat

Metotreksat, hem tek başına hem de diğer başka uzun etkili ilaçlarla birlikte RA tedavisinde kullanılan en sık ve genellikle de ilk seçilen ilaçtır(11). MTX bir folik asit antagonistidir. Dihidrofolat redüktazı inhibe ederek, hücre proliferasyonunda önemli olan pürin metabolitlerinin sentezini azaltır (20). Etkisi erken dönemde (ilk aylarda) başlar ve ilaca devam oldukça iyidir. Hastalarda beş sene sonra MTX'a devam oranı %50 iken, bu oran diğer DMARD'larda %20 civarındadır. Metotreksat RA'da radyolojik erozyonların ilerlemesini yavaşlatmaktadır(21).

Ülkemizde 2.5mg'lik tablet formu, 10-15-20-25mg'lik subkutan formu mevcuttur. Başlangıç dozu 7.5-10mg/haftadır. Haftada bir tek doz veya 12 saat aralarla verilen 2-3 doz şeklinde uygulanır. 4-8 hafta içinde pozitif yanıt alınmaz ise ve toksisite yoksa, doz arttırılır (2.5-5mg/hafta, her ay). Tedaviye yanıtın yetersiz olduğuna karar verilmesi için dozun 20-25 mg/haftaya çıkarılması veya oral tedavide olan ve yanıt alınmayan hastalarda subkutan veya intramuskuler enjeksiyona geçilmesi önerilmektedir(22).

Karaciğerde metabolize olur. Metotreksat ve metabolitleri böbrekten hem glomerüler filtrasyon hem de proksimal tubuler sekresyonla atılır. Plazma yarı ömrü 10 saatten azdır ama böbrek yetmezliğinde artabilir.

Tedaviye başlamadan önce tam kan sayımı, kreatinin, aspartat aminotransferaz(AST) ve alanin aminotransferaz(ALT) ve postero-anterior(PA) akciğer grafisi ve hepatit serolojisi değerlendirilir. Lökosit sayısı 3500/mm³ altında ise, kreatinin 2 mg/dl'nin üzerinde veya kreatinin klirensi 600 ml/dk'nin altında ise veya transaminazlar yüksek veya bilinen bir karaciğer hastalığı var ise MTX verilmemelidir(18). Yan etkileri kontrol etmek için başlangıçta ve doz artışları süresince aylık, daha sonra ise 2 ayda bir, kan sayımları ile birlikte karaciğer fonksiyon testleri (AST, ALT) yapılır. İlaç dozu sabitleşince üç ayda bir kontrol yapılması yeterli olur(11). Üreme çağındaki kadınlara MTX tedavisi ile uygun kontrasepsiyon önerilmelidir, emziren kadınlarda kullanılmaz. Gebe kalmak isteyen kadınlarda tedavi 6 ay önce kesilmelidir. Erkeklerde ise konsepsiyondan üç ay önce tedavinin kesilmesi önerilmektedir(22). Cerrahi müdahaleler esnasında ilaca ara verilmesine gerek olmadığı savunulmaktadır(23).

En sık görülen yan etkileri iştahsızlık, bulantı, kusma, ishal ve oral afttır. Günlük 1mg folik asit ilave edilmesi yan etki oluşumunu azaltırken MTX'in etkisinde hafif azalma olduğu öne sürülmektedir. Diğer bir yol oral dozu 2-3'e bölerek 12 saatte bir vermektir. Bir başka seçenek de parenteral yola geçmektir(11). Hematolojik toksisite (lökopeni, trombositopeni, pansitopeni, megaloblastik anemi) hastaların %5'inden azında görülür. Metotreksata bağlı pnömonit, karaciğer toksisitesi gelişebilir. Hamileler için teratojenik etkilidir. Erkeklerde ise reversibl oligospermi yapabilir(18). Diğer yan etkileri nodülozis, döküntü, alopesi, ilaç alımından sonra baş ağrısı, baş dönmesi, eklem ağrılarında artıştır(12). Kırnıp ve ark. nın yaptığı çalışmada MTX'in RA tedavisinde etkili olduğu ve tolere edilebilir derecede düşük toksik etkileri olduğu bildirilmiştir (24). Sistematik bir literatür incelemesinde MTX monoterapisinin en az 2 yıl süreli düşük doz kullanımında tatminkar ölçüde uzun dönem güvenilirliği olduğu bildirilmiştir (25).

3.5.4. Leflunomid

Primidin sentez inhibitörüdür. Yerleşik RA'lı hastalarda yapılan birebir çalışmalarda, MTX veya SSZ'ye sinoviti baskılamada ve radyografik progresyonu inhibe etmede eş etkinliğe sahip olduğu gösterilmiştir. Yalnız bu çalışmalarda hem MTX'in hem de SSZ'nin düşük dozda olduğu ileri sürülmüştür(10).

Üç gün süreli oral 100mg'lık yükleme dozu ile başlanır. İdame dozu 20 mg/gündür. Bu doz klinik olarak tolere edilemezse 10mg/güne inilir. Etkisini birinci ayda göstermeye başlar. Yükleme dozu verilmeyen hastalarda kararlı plazma düzeyine ulaşmak için 2 ay beklemek gerekir. Ülkemizde 10-20-100mg'lik tablet formu bulunmaktadır.

Leflunomid kullanımı ile diyare, dispepsi, bulantı, kusma gibi Gİ yakınmalar olabilir. Döküntü, kaşıntı, alopesi gibi dermatolojik reaksiyonlar %10 civarındadır(22). En önemli yan etkisi karaciğer üzerinedir. Hastaların %5-10'unda görülen KC enzimlerinde yükselme genellikle doz azaltılınca veya ilaç kesilince normale döner(18). Metotreksat ve leflunomid birlikte kullanıldığında hepatotoksisite riskinin arttığına dair kanıt yoktur ve aktif RA tedavisinde kombinasyon başarılı bir şekilde kullanılmaktadır(14). İlk 2 ay içinde hastaların %10-20'sinde hipertansiyona neden olur(11). Pansitopeni, periferik nöropati, interstisyel pnömoni, baş ağrısı, sersemlik, parestezi diğer yan etkileridir. Diğer uzun etkili ilaçlarla birlikte kullanımında yan etkileri artar(11, 22).

Tam kan sayımı ilk 6 ay 2 haftada bir, daha sonra 8 haftada bir, AST ve ALT tedavi başlangıcında ve ilk 6 ay ayda bir, daha sonra 2-3 ayda bir değerlendirilmelidir. Metotreksat ile birlikte kullanımda daha sık izlem gerekir(22).

Kontrendikasyonları alkolizm, hamilelik, aktif karaciğer hastalığı ve renal yetersizliktir(10). Gebelikte veya gebelik istendiğinde ve ciddi yan etki oluştuğunda ilaç eliminasyon işlemi uygulanır. Bunun için 11 gün süreyle günde 3 kez 8gr kolestiramin veya 4 kez 50gr aktif kömür verilir. Çocuk sahibi olmak isteyen erkekler için de durum aynıdır(11).

3.6. Biyolojik Ajanlar

3.6.1. TNF İnhibitörleri

Romatoid artrit, inflamatuvar cevabın oluşmasında ve bunun artarak devam etmesinde TNF- α merkezi rol oynar. RA'lı hastaların sinovyumlarında TNF- α ve TNF- α reseptörlerinin aşırı miktarda bulunduğu tespit edilmiştir(26). Romatoid artrit tedavisinde 3 TNF- α inhibitörü (infliksımab, etanersept ve adalimumab) Besin ve İlaç İdaresi (Food and Drug Administration-FDA) tarafından onaylıdır. Her birinin RA tedavisinde monoterapi şeklinde etkili olduğu gösterilmiştir(10). Üç TNF- α inhibitörünün her biri hastaların çoğunda RA'nın belirti ve semptomlarını azaltır ve olguların çoğunda kemik erozyonlarının progresyonunu durdurur. Ancak hiçbir hastalığın tam remisyona neden olmaz ve çoğu bireyde ilaç kesildikten birkaç hafta sonra eklem semptomları tekrarlar(14).

İnfliksımab kimerik anti TNF- α monoklonal antikorudur. Antikor 3-10mg/kg/8 hafta intravenöz infüzyon yolu ile verilir. Önerilen doz rejimi ilk uygulamadan sonra (0. hafta) 2. ve 6. haftalarda ve sonrasında ise 8 haftada bir infüzyonlar şeklinde 3mg/kg'dir. Eğer hastada belirgin bir yarar sağlanamaz ise, doz artırılabilir veya doz aralığı kısaltılabilir(22). Yarı ömrü 8-9.5 gündür(18). Ülkemizde 100mg'lik flakon formu mevcuttur.

Etanersept, iki p75 (tip II) TNF reseptörünü IgG'nin Fc kısmına bağlayan dimerik bir füzyon yapısıdır. Yarı ömrü ortalama 102 saattir(27). Etkinlik 2 hafta sonra başlar ve 3 ay süre ile giderek artar(28). Ülkemizde 25mg'lik flakon formu mevcuttur. Uygulama ya haftada bir kez 50 mg ya da haftada 2 kez 25mg'lik cilt altı enjeksiyon şeklindedir(27). Yeni geliştirilen bir formülasyonu haftada bir 50mg enjeksiyon verilmesini olası kılacaktır. Daha önceden monoterapi ile tedavi edilmiş orta derecede aktif RA'lı hastalarda etanersept ve MTX kombine tedavisinin radyografik progresyonu inhibe ettiği gösterilmiştir(29).

Adalimumab TNF- α 'ya karşı etkili, tamamen insan kaynaklı bir monoklonal antikorudur(5). Bu rekombinan insan IgG1 monoklonal antikorunun

en önemli avantajı daha az immünojenik olması ve daha uzun yarı ömrünün olmasıdır(26). Yarı ömrü ortalama 14 gündür. 40 mg dozunda 15 günde bir deri altı enjeksiyon olarak verilir veya yetersiz olan hastalarda haftada bir verilebilir. Bu ajanla birlikte zeminde MTX kullanımının, olasılıkla ilaç klirensini yavaşlatma yoluyla yanıt süresini uzattığı gözükmektedir(27). Ülkemizde 40mg'lik flakon formu mevcuttur. PREMIER çalışmasında erken agresif RA hastalarında adalimumab ve MTX kombinasyonunun adalimumab ve MTX'in tek başına kullanımına göre hastalığın semptomlarını ve belirtilerini iyileştirmede, radyografik progresyonu inhibe etmede ve klinik remisyonu sağlamada daha üstün olduğu bildirilmiştir(30).

TNF- α inhibitörleri ile kombinasyonda şuan klinik uygulamada ilk seçeneğin MTX olduğu, MTX'in kontrendike olması durumunda leflunomidin yararlı bir alternatif olduğu bildirilmiştir(31). Tümör nekrozis faktör- α antagonistlerinin yan etkileri arasında enfeksiyonlara yatkınlık, tüberküloz reaktivasyonu, konjestif kalp yetmezliği, malignensiler, demiyelinizan hastalıklar, enjeksiyon yeri reaksiyonları ve deri erupsiyonları yer almaktadır(32).

3.6.2. Anakinra

IL-1 artrit oluşturulan hayvan modellerinde önemli bir sitokindir ve RA'da kemik ve kartilaj hasarında önemli bir rolü vardır. İnsan IL-1Ra'nın rekombinant bir formu olan anakinra IL-1 reseptöre bağlanan IL-1'in yarışmalı antagonistidir ve IL-1'in etkisini antagonize eder. RA tedavisinde anti-TNF tedaviden klinik olarak daha az etkilidir fakat kemik kaybının gelişimini geciktirebilir. Anakinra 100 mg/gün dozda derialtı enjeksiyonla uygulanır (13). Yakın zamanda yayınlanan bir sistematik bir derlemede anakinranın RA tedavisinde göreceli olarak güvenli ve ılımlı şekilde etkili bir biyolojik ajan olduğu belirtilmiştir ve güvenlik ve etkinliği değerlendirmede özellikle diğer tedavilerle karşılaştırma yapan daha fazla çalışma yapılması gerektiğine değinilmiştir(33).

3.6.3. Abatasept

Abatasept, rekombinant bir CTLA4Ig füzyon proteindir ve seçimli olarak CD28:CD80/86 yolağını kırması üzerinden kostimülasyonu bloke eder, sonuçta T hücre aktivasyonu ve sonrasındaki çok sayıda efektör mekanizmaları baskılar. Abatasept tek başına veya MTX ile kombine olarak verildiğinde, anti TNF tedavi ile rahatlamayan hastalar dahil aktif RA hastalarında etkili olduğu gösterilmiştir. Klinik çalışmalarda, klinik bulgu ve semptomlarda düzelme, radyolojik ilerlemede yavaşlama ve hasta işlevleri ile ağrıda düzelme bildirilmektedir (12). Abatasept 10 mg/kg dozda 0.-15. gün ve sonra ayda bir, 30 dakikadan daha uzun sürede, intravenöz infüzyonla uygulanır. MTX'la veya diğer sentetik DMARD'larla kombine edilir. Biyolojiklerle birlikte verildiğinde artan enfeksiyon oranı nedeniyle Anti-TNF veya IL-1 inhibitörleri ile birlikte uygulanmamalıdır (34).

3.6.4. Rituksimab

Olgun B hücrelerine özgü gösterge olan CD 20'ye karşı kimerik bir monoklonal antikordur. Anti TNF tedaviye refrakter RA'lı hastaların tedavisi için FDA onayı almıştır(12). RA'da rituksimabın etkinliği çift kör plasebo kontrollü klinik çalışmalarda gösterilmiştir(35, 36). Keystone ve arkadaşları (37) RA'da rituksimabın tekrarlayan dozlarının yeni yan etki olmaksızın kinik yanıtı devam ettirdiğini bildirmişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Harris ED JR. Rheumatoid arthritis. Pathophysiology and implications for therapy. N Engl J Med 1990; 3;322(18):1277-1289.
2. 2002 Update American College of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid Arthritis Guidelines. Guidelines for the management of rheumatoid arthritis: Arthritis Rheum 2002;46:328-346.
3. Karadağ O, Kiraz S. Romatoid artrit tedavisi: kısa etkili ilaçlar (nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar ve steroidler). Türkiye Klinikleri J Int Med Sci 2006; 2(25):46-51.
4. Haris ED JR, Budd RC, Firestein GS, et al. Kelley's Textbook of Rheumatology. Çeviri ed: Arasil T. Bölüm Çeviri: Sivrioğlu K. Bölüm: Romatoid Artritin Tedavisi. Kitap: Kelley Romatoloji. Güneş Kitabevi, Ankara 2006; ss 1079-1100.
5. Katz WA, Rothenberg R. Section 4: Treating the patient in pain. J Clin Rheumatol 2005;11 (2 Suppl):S16-27, discussion S27-28.
6. Kean WF, Buchanan WW. The use of NSAIDs in rheumatic disorders 2005: a global perspective. Inflammopharmacology 2005; 13 (4): 343-370.
7. Singh G, Ramey DR, Morfeld D, et al. Gastrointestinal tract complications of nonsteroidal anti-inflammatory drug treatment in rheumatoid arthritis. A prospective observational cohort study. Arch Intern Med 1996; 22;156(14):1530-1536.
8. Malysheva OA, Wahle M, Wagner U, et al. Low-dose prednisolone in rheumatoid arthritis: adverse effects of various disease modifying antirheumatic drugs. J Rheumatol 2008; 35(6):979-985.
9. Iikuni N, Inoue E, Tanaka E, et al. Low disease activity state with corticosteroid may not represent 'true' low disease activity state in patients with rheumatoid arthritis. Rheumatology (Oxford) 2008; 47(4):519-521.
10. Giles JT, Bathon JM. Management of rheumatoid arthritis: synovitis. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt M, Weisman MH (eds.) Rheumatology 4th ed. Mosby Elsevier Philadelphia; 2008; pp 887-896.
11. Yurdakul S. Uzun etkili ilaçlar. Türkiye Klinikleri J Int Med Sci 2006; 2(25):52-59.
12. Turkiewicz AM, Moreland LW. Romatoid artrit. In: Barlett SJ (ed.) Çev. ed: Dinç A. Romatizmal Hastalıklarda Klinik Tedavi 2007; pp 157-166.

13. Chatnam WW. Traditional disease modifying antirheumatic drugs: gold compounds, D-penicillamin, sulfasalazine and antimallarials. In: Kopman WJ, Moreland LW (eds.) *Arthritis and Allied conditions 15th ed.* Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2005; pp 915-944.
14. Zvaifler NJ, Corr M. Evaluation and Treatment of Rheumatoid Arthritis. In: Koopman WJ, Moreland LW (eds.) *Arthritis and Allied Conditions 15th ed.* Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2005; pp 1249-1262.
15. Capell HA Madhok R. Disease Modifying antirheumatic drugs: sulfasalazine. In: Hochberg MC Silman AJ Smolen JS (eds.) *Rheumatology 4th ed.* Mosby Elsevier, Philadelphia 2008; pp 437-447.
16. Jones G, Brooks PM. Injectable gold compounds: an overview. *Br J Rheumatol* 1996; 35(11):1154-1158.
17. Lehman AJ, Esdaile JM, Klinkhoff AV, et al; METGO Study Group. A 48-week, randomized, double-blind, double-observer, placebo-controlled multicenter trial of combination methotrexate and intramuscular gold therapy in rheumatoid arthritis: results of the METGO study. *Arthritis Rheum* 2005; 52(5):1360-1370.
18. Top C, Terekeci H. Romatoid Artrit Tedavisinde Hastalığı Modifiye Eden Anti-Romatizmal İlaçlar. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2008; 28:387-398.
19. Munro R, Capell HA. Penicillamine. *Br J Rheumatol* 1997; 36(1):104-109.
20. Swierkot J, Szechiński J. Methotrexate in rheumatoid arthritis. *Pharmacol Rep* 2006; 58(4):473-492.
21. Borchers AT, Keen CL, Cheema GS, Gershwin ME. The use of methotrexate in rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 2004; 34(1):465-83.
22. Güzel R. Romatoid artrit ve DMARD'lar. *Türkiye Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Dergisi* 2008; 54 Özel sayı 1;25-30.
23. Grennan DM, Gray J, Loudon J, Fear S. Methotrexate and early postoperative complications in patients with rheumatoid arthritis undergoing elective orthopaedic surgery. *Ann Rheum Dis* 2001; 60(3):214-217.
24. Kirnap 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 Tıp Dergisi (Erciyes Medical Journal)* 2000; 22(4) 178-184.
25. Salliot C, van der Heijde D. Long term safety of Methotrexate monotherapy in rheumatoid arthritis patients: A systematic literature research. *Ann Rheum Dis* 2009; 68(7):1100-1104.
26. Ertenli İ. Romatoid artrit yeni tedaviler. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2006; 2(25):60-64.
27. Cush JJ, Kavanaugh A. TNF- α blocking therapies. In: Hochberg MC Silman AJ Smolen JS (eds.) *Rheumatology* Mosby Elsevier, Philadelphia 2008; pp 501-518.
28. Kıralp MZ. Romatoid artrit yeni zemin tedavileri-derleme. *Türkiye Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Dergisi* 2003; 49(2).
29. Van der Heijde D, Burmester G, Melo-Gomes J, et al. Inhibition of radiographic progression with combination etanercept and methotrexate in patients with moderately active rheumatoid arthritis previously treated with monotherapy. *Ann Rheum Dis* 2009; 68(7):1113-1118.
30. 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.
31. Strangfeld A, Hierse F, Kekow J, et al. Comparative effectiveness of TNFalpha inhibitors in combination with either methotrexate or leflunomide. *Ann Rheum Dis* 2009; 68(12):1856-1862.
 32. Ardişen E, Gürer MA. Biyolojik ajanların yan etkileri. *Dermatose* 2006; 5(3):174-180.
 33. Mertens M, Singh JA. Anakinra for rheumatoid arthritis: a systematic review. *J Rheumatol* 2009; 36(6):1118-1125.
 34. Choy EHS, Kingsley GH, Panayi GS. Immunotherapies: T and B cell. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt M, Weisman MH (eds.) *Rheumatology 4th ed.* Mosby Elsevier, Philadelphia 2008; pp 481-486.
 35. Emery P, Fleischmann R, Filipowicz-Sosnowska A, et al; DANCER Study Group. The efficacy and safety of rituximab in patients with active RA despite methotrexate treatment: results of a phase IIB randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trial. *Arthritis Rheum* 2006; 54 (5):1390-1400.
 36. Cohen SB, Emery P, Greenwald MW, et al; REFLEX Trial Group. Rituximab for RA refractory to anti-tumor necrosis factor therapy: Results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks. *Arthritis Rheum.* 2006; 54 (9):2793-2806.
 37. Keystone E, Fleischmann R, Emery P, et al. Safety and efficacy of additional courses of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis: an open-label extension analysis. *Arthritis Rheum* 2007; 56(12):3896-3908.