

Romatoid Artrit Tedavisinde Yeni Yaklaşımlar

NEW APPROACHES IN THE TREATMENT OF RHEUMATOID ARTHRITIS

Özlem LEVENT*, Şebnem ATAMAN**

* Dr., Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon AD,

** Doç.Dr., Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon AD, ANKARA

Özet

Romatoid artrit (RA) kesin bir tedavisi olmamakla birlikte, hastaların çoğu ilaç tedavisi yanında fizik tedavi rehabilitasyon ve cerrahi tedaviden yarar görür. Prognozu ve klinik seyri hastadan hastaya farklılık gösterdiği için, tedavi programı her hasta için ayrı olarak düzenlenmelidir. RA tedavisindeki amaçlar; hastalığın progresyonunu yavaşlatma veya durdurma, eklem ve kasların fonksiyonlarının korunması ve geliştirilmesi, ağrı ve inflamasyonun kontrolü, günlük yaşamda eklemlemini koruyabilmesi ve kendi kendine yetebilmesi için hastanın eğitilmesidir.

Günümüzde RA, ileri derecede doku yıkımı ve eklem deformitesi gelişmeden önce tedaviye alınrsa, kısmen de olsa kontrol altına alınabilmektedir. Kuşkusuz bütün bu tedavileri yaparken, RA hastalarının yaşam kalitesini geliştirmede önemli terapötik yaklaşımlar olan fizik tedavi ve uğraşı tedavisinden de istifade edilmelidir. RA'li hastalarda ileri derecedeki fonksiyon bozukluklarını ise bazen cerrahi olarak düzeltmek gerekmektedir.

Tedavi planlanırken tedavinin maliyeti de dikkate alınmalıdır. Önemli olan yalnızca medikasyonun değil, aynı zamanda takibin de maliyetidir. Aynı zamanda etkisiz tedaviye bağlı yaşam kalitesinde düşüklüğe ve sakatlığa bağlı indirek maliyetler de hesaplanmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Romatoid artrit, Tedavi

T Klin FTR 2002, 2:124-142

Summary

Although there is not an absolute treatment for rheumatoid arthritis (RA), most of the patients take advantage of surgery and physical therapy-rehabilitation besides drug therapy. As a result of each individuals different prognosis and clinical outcome, the therapy program should be planned for each individual separately. The aim of RA treatment should be to slow down or to stop the progression of the disease, to protect and progress muscle function, to control pain and inflammation, to protect the patients joints during daily life and to educate the patient to be self sufficient.

Today; if treatment is begun before tissue damage and joint deformity has taken place RA can be controlled. Also physical therapy and occupational therapy should be used in order to improve the patients daily living quality. High degree functional impairments sometimes can be corrected surgically.

While the treatment is being planned the cost should also be taken into consideration. Not only the medication costs but the follow-up costs are also important. Also the costs arising as a result of the low life quality and disability which are results of ineffective treatment must be estimated too.

Key Words: Rheumatoid arthritis, Treatment

T Klin J PM & R 2002, 2:124-142

Romatoid artrit prognozu ve klinik seyri açısından hastadan hastaya farklılıklar gösteren bir hastalık olduğu için, tedavi programının bireysel düzenlenmesi gerekir. Kesin olarak bilinen sinovitin yerleşik hale geldikten sonra eklem hasarına ve buna bağlı olarak irreversibl fonksiyonel bozukluğa yol açtığıdır. Bu nedenle tedavinin ana amacı inflamasyonun olabildiğince

erken baskılanması, fonksiyon kaybının minimize edilmesidir. Tedavi sakatlığı önleyici ve düzeltici olmalıdır. Tedavide ilk adım hastanın ve mümkünse ailesinin hastalık hakkında bilgilendirilmesidir. Hastayla hekim ve gerekli durumlarda fizyoterapist arasında uyum sağlanmalıdır. Farmakoterapi mutlaka fizik tedavi rehabilitasyonla desteklenmelidir.

Yılların deneyimlerinden sonra, çeşitli tedaviler uygulanan RA'li hastaların gözlemlenmesi sonucu bazı gerçekler ortaya çıkmıştır (1):

Tek başına veya kombine hiçbir tedavi eklem yapı ve fonksiyon kaybını durduramamış, belirgin veya kalıcı bir düzelme sağlayamamıştır(2).

Çoğu vakada geri dönüşsüz kıkırdak kaybı birkaç ayda, çoğunlukla da ilk sene içinde gelişir. Radyolojik analiz ile eklemlerin maksimum hasarının % 50 'sinin ilk beş senede olduğu gösterilmiştir(3,4). Magnetik Rezonans Görüntüleme (MRG) ile direkt grafilerde ortaya çıkmadan çok önce erozyonların gözlenmesi sağlanmıştır(5).

Tedavilerin komplikasyonları ve yan etkileri morbidite ve ölüm oranlarında artışa sebep olmuştur.

Hastalığın erken evresinde romatoloji ile uğraşan hekimler tarafından değerlendirilen hastaların, diğer hekimler tarafından değerlendirilenlere göre uzun dönem sonuçlarının daha iyi olduğu görülmüştür(6).

Romatoid artrit tedavisindeki ana amaç ve aynı zamanda en büyük zorluk da hastalık ilerlemeden tedaviye erken başlamak, olası yan etkileri ve morbiditeyi en aza indirmek olmalıdır. Bizi kötümserliğe sürükleyecek bir sebep, kullandığımız ilaçların toksik olmasıdır. Özellikle 2. basamak ilaçların yan etkilerinden dolayı 2-3 yıldan fazla kullanılması çok nadirdir(3,7,8). Bir diğer kötümserlik nedeni de tedavi altındaki hastaların radyolojik olarak hiç iyileşme göstermemesidir. Amerikan Romatoloji Koleji (American College of Rheumatology, ACR) tarafından RA tedavisine yönelik 2 yayın basılmıştır. Biri hastalığın aktivitesini değerlendirerek, kontrol zamanlarını belirleyerek, tedavi planlarını gözden geçirerek algoritmeler sunarken; diğeri burada bahsedilecek bütün ilaçların yararlarını, toksisite derecelerini ve hastalık sırasında mantıklı bir sıra içinde kullanımlarını sunmaktadır(8).

Bu makalede genel tedavi prensiplerine değinilmekle birlikte, son yıllarda RA tedavisinde kullanımı daha fazla olan veya yeni geliştirilmiş olan yaklaşımlar daha detaylı olarak ele alınarak anlatılmıştır.

Romatoid Artrit Evreleri ve Eğitim

Hastaların hepsinin hastalığının birbirinden farklı olması nedeniyle ve hastanın kişiliği de gözönüne alınarak tedavi başlanmalıdır. Her hastanın hastalığını daha iyi değerlendirebilmek ve buna uygun bir yapı kurabilmek için daha önceden oluşturulmuş bir evrelendirme sistemi kullanılabilir(9,10).

Daha az sene okumuş hastaların, daha fazla okumışlara göre morbiditelerinin daha yüksek, sağ kalım oranlarının daha düşük olduğu ortaya çıkmıştır. Bu yüzden hastalara hekim, hemşire ve profesyonel bir sağlıkçı tarafından artrit ve hastalık hakkında nedenler ve sonuçlarla ilgili, artrit tedavisi ve diğer konularda bilgi verilmesi sonuçları belirgin bir şekilde düzeltmektedir(11,12).

İstirahat, Egzersiz ve Diğer Modaliteler

1980'lere kadar RA'li hastalar akut alevlenmelerde kısa süreli olarak, bazen de uzun süreyle hastaneye yatırılır ve istirahat almırlardı. Bu sürede hastalara gözetim altında egzersiz yaptırılırdı. Ancak pahalı olması nedeniyle bu yöntem yerini evde dinlenme ve egzersize bırakmıştır.

İstirahat

Uygun miktarda hareket ve dinlenme her hasta için ayrı ayrı değerlendirilerek karar verilmesi gereken parametrelerdir. Ağır egzersiz yapanlarda egzersizin dozu azaltılmalı ve hiç hareketsiz bir hastada ise uygun egzersiz programı planlanmalıdır.

İnflammatuar sinoviti olan hastalarda egzersiz

Değişken dirençli izotonik egzersizler akut inflame eklemleri olan hastalar için çok uygun değildir. İzometrik egzersizlerin daha az inflamasyona sebep olduğu, intra-artiküler basıncı daha az arttırdığı, periartiküler kemik yıkımına daha az sebep olduğu gösterilmiştir(13). Bu teknik kan basıncını ve kalp yükünü arttırabileceği için kardiyovasküler sistem hastalığı olanlarda dikkatle kullanılmalıdır. Akut ve ciddi inflame eklemleri olan hastalarda, istirahate alınmış eklemlere günde 2 defa tam ve yavaş pasif eklem hareket açıklığı egzersizleri yaptırılabilir.

Günlük aktivite ile ilgili öneriler

Buradaki en önemli nokta tekrarlayıcı ve güç kullanımını isteyen hareketlerden kaçınılmasını önermektedir.

Diyet

Eklemlere binen yükü arttıracığından, hastaların aşırı kilolu olmasından kaçınmak gerekir. Vejeteryan diyetleri kabul etmeyenler için balık yağı takviyeleri, dengeli bir diyet ve ideal kiloya ulaşmaya çalışmak önerilmelidir (1).

Non-steroidal antiinflammatuar ilaçlar

Artritli bir hastada henüz tanı konulmamış olsa bile non-steroidal antiinflammatuar ilaç (NSAİİ) başlanmalıdır. Bu grup ilaçların en klasik örneği olan salisilatlar, günümüzde gastrointestinal yan etkilerinden dolayı çok fazla tercih edilmemektedir. Aspirin ve romatizmal hastalıkların tedavisine girmiş olan fenilbutazon ve türevleri, son yıllara kadar yaygın olarak kullanılmışlardır. Sindirim sistemi dışındaki yan etkileri nispeten daha az ve önemsiz sayılabilecek olan indometazin uzun yıllardır kullanılmaktadır. Suppozituar veya oral yolla günde 100-150 mg. ile başlayarak 75-100 mg/gün ile devam edilebilir. Bunlardan başka bugüne kadar geliştirilmiş olan ve ülkemizde de bulunabilen birçok NSAİİ vardır. RA'te zaman zaman her hastanın bu ilaçlardan bir veya birkaçını kullanması gerekebilmektedir. Ancak gastrointestinal sistemle ilişkili yan etkileri, diğer kardiyak ve antihipertansif ilaçlarla etkileşimleri hastaya anlatılmalıdır.

Glukokortikoidlerin rolü

Aşağıdaki durumlarda glukokortikoid tedavisi endikedir (1):

Vaskulit: Deri ülserleri, koroner arterit, hızlı ilerleyen pulmoner interstisyel fibrozis gibi durumlarda 40-120 mg/gün dozunda prednizon veya eşdeğeri başlanır.

Köprü tedavisi: NSAİİ tedavinin yetersiz olduğu, 2. basamak ilaçların etkisinin henüz başlamadığı dönemlerde günlük doz <7.0 mg. altında olmak üzere kullanılır.

İlaç toksisitesi: Diğer ilaçların toksik etkilerini baskılamak için (D-penisilamin tedavisine bağlı deri döküntüleri gibi)

Ciddi artrit alevlenmeleri: Sistemik komplikasyonlar veya aktif şiddetli artrit alevlenmelerinde günde 60 mg. dozunda kullanılırlar.

İntraartiküler enjeksiyonlar: Özellikle akut atak sırasında birkaç eklem tutulumu varsa uzun etkili triamsinolon hexacetonide gibi steroidler kullanılabilir.

Ancak uzun süreli kullanım sırasında toksisite risklerinin yüksek olduğu gözardı edilmemelidir. 24-36 saat içinde aktif romatoid sinovit semptomlarını dindiren dozlar 1 ay içinde şiddetli ve ciddi toksisiteye sebep olur. Bunun tersine günde 5.0 mg. prednizon akut bir cevap oluşturmazken, birkaç hafta sonra sinovyal inflamasyon ve proliferasyona bazı ek baskılar oluşturabilmektedir. Bu bilgi; halen NSAİİ kullanmakta olup 2. basamak ilaç kullanmayan hastalara, günde 5 mg. prednizon verilerek yapılmış çift-kör, kontrol gruplu bir çalışmadan elde edilmiştir(14). Eğer 2.basamak tedavi, NSAİİ tedavisi, iyi bir fizik tedavi ve mesleki tedavi rejimindeki hastalarda ani ve agresif bir sinovit alevlenmesi olursa, kısa dönemli mini-puls i.v metilprednizolon uygulanması aylar boyunca günlük dozu arttırmaktan daha iyi olacaktır. Randomize çift-kör, 36 kişilik aktif sinovit alevlenmesi olan grupla yapılan bir çalışmada, 3 gün boyunca günde 100 mg. dozda verilen metilprednizolonun ; konvansiyonel olarak 3 gün süreyle günde 1000 mg. verilen metilprednizolon kadar etkili olduğu gösterilmiştir (15). Ayrıca glukokortikoid pulslarının, altın tuzu ve D-penisilaminle yapılan tedavilerde toksisiteyi azaltıp, etkinliği arttırdığına dair kanıtlanmış hipotezler de vardır (16).

Romatoid Artrit'in 2. Basamak Tedavisi

NSAİİ ve düşük doz steroid tedavisine cevap vermeyen hastalarda kullanılan ilaçlara 2. basamak ilaçlar (Disease Modifying Antirheumatic Drugs – DMARDs-) adı verilir. Muhtemelen aralarındaki en önemli fark ise toksisiteleleridir. Herbirinin toksisite profili farklıdır (17). Oral altın (auranofin) daha ziyade alt gastrointestinal sistem (GIS) tok-

sisitesi yapmıştır. Metotreksat (MTX) hepatotoksikite ve mukozal ülserlere sebep olur ancak ilk 6 ayda en az bırakılma hızına sahiptir. D-Penisilamin tat duyusunu bozmuştur. Deri döküntüleri D-Penisilamin ve altın ile daha sık görülmüştür.

Klorokin ve Hidroksiklorokin

Klinik etkinlikleri 3-6 ayda ortaya çıkar, 6 ayda remisyon sağlanamamışsa ilacın kesilmesi önerilir. Bu ilaçlar hafif progresyon gösteren, ılımlı seyreden hastalıkta uygundur. En belirgin yan etkileri gözde retinopati oluşturmalarıdır. Bu nedenle tedavi başlatılmadan önce ve tedavi süresince 6 aylık aralarla göz kontrolleri uygundur. Hematolojik toksisitesi çok nadirdir. Doz klorokin için 250 mg/gün, hidroksiklorokin için ise 400 mg/gün'dür (18).

Sulfasalazin

Sulfasalazinin (SSZ) terapötik etkisi genellikle 4-8 haftada başlar. Yan etkiler fazla görülmez ve çoğunlukla tedavinin ilk 3 ayında ortaya çıkar. En sık yan etkiler bulantı, kusma, cilt döküntüleri, baş ağrısı, anemi ve hepatik komplikasyonlardır. Radyolojik ilerlemeyi yavaşlattığı ve diğer 2. basamak ilaçlardan daha hızlı etkinlik başlatabildiği saptanmıştır. Özellikle metotreksatla kombinasyon tekli tedaviden daha etkili bulunmuştur. Günde 0.5 gr. dozla başlanıp haftada 0.5 gr. arttırılarak 4 haftada 2 gr.a çıkılması önerilir (19-21).

Altın tuzları (krizoterapi)

Altın tuzları 60 yıldan beri RA tedavisinde başarı ile kullanılmaktadır. Sık enjeksiyon güçlüğü, oral altın tuzu arayışını arttırmıştır ve parenteral kullanılan aurotiyomalat'a ve aurotiyoglukoz'a, 1980'lerde oral kullanılan auronofin eklenmiştir. Altın tuzları hafif, inaktif, pausiaritiküler vakalarla, çok küçük çocuklar ve yaşlılardaki RA'te kullanılmamalıdır. Hasta ile iyi bir ilişkinin kurulamadığı ve yan etkileri izleme olanağı olmayan durumlarda başlanmamalıdır. Parenteral tedavide ilaca karşı aşırı duyarlılığın olup olmadığını anlamak için ilk hafta 10 mg/gün verilir. İkinci hafta 25 mg/gün ve devamında haftada bir 50 mg. dozuna çıkılarak toplam 1000 mg.'a vardıldıktan sonra 2, hatta 3-4 haftada bir 50 mg. dozunda yıllarca verilmesi plan-

lanır (Toplam 2000 mg.). 6 ay içinde altından bir yararlanma olmuyorsa tedaviye devam edilmez.

Oral altın günde 6 mg. olarak başlanır ve devam edilir. Yan etki bakımından ishal siktir, ancak diğer yan etkiler parenteral preparatlardan daha azdır. Oral altın ile genel başarı oranı daha düşüktür. Altın tedavisi süresince hastaların güneşe çıkmaması gerekir. Altın tuzları ayrıca RA'in Felty sendromu ya da Sjögren sendromu ile birlikte bulunduğu durumlarda da kullanılabilirler.

D-Penisilamin

Toksisitesinin daha fazla, buna karşın klinik etkinliğinin aynı ya da daha az olması nedeniyle son yıllarda diğer ilaçlara oranla güncelliğini kaybetmiştir. Bazı yazarlar vaskülit ya da Felty sendromu gibi bazı ekstraartiküler bulgularda terapötik etkinlik sağlayabileceğini ileri sürmektedir (22).

Toksisiteyi önlemek için 125 mg/gün dozunda başlanmalı ve 6-8 hafta boyunca doz azar azar yükseltılarak 750-1000 mg/gün dozuna ulaşılmalı ve daha sonra 2-4 ay boyunca 750-1000 mg/gün verilerek ardından idame dozu olan 450-600 mg'a düşürülmelidir.

Olası yan etkileri arasında ürtikeryal ve makulopapüler döküntüler, proteinüri ve nefrotik sendrom, trombositopeni ve nötropeni ile tat duyusunda değişiklik sayılabilir. Ayrıca myastenia gravis, dermatomiyozitis ve polimiyozitis, SLE ve pemfigus da rapor edilmiştir (1).

Metotreksat

Romatoid faktör yapımına, sitokin yapımına (IL-1 inhibisyonu) ve sitokin aktiviteleri üzerine etkisi vardır. Bunun dışında araşidonik asit metabolizması ve proteolitik enzimlere etki eder. Bu immünmodulator etkilere ilaveten antiinflammatuar etkinliği de vardır. Sinovyumdaki proliferatif hücrelere direkt inhibitör etki yaptığı ileri sürülmüştür. Klinik etkinliğin çabuk başlaması ve bu grup ilaçlar arasında en etkililerinden biri olması nedeniyle favori ilaç haline gelmiştir. İlacın kesilmesinde en önemli neden cevap yetersizliğinden ziyade toksik etkilerin ortaya çıkmasıdır(23). Yan etkiler ilk 6 ayda ortaya çıkar. Bulantı, kusma,

iştahsızlık, diyare, kilo kaybı, baş dönmesi, baş ağrısı ve davranış değişiklikleri görülebilir. Düşük dozla tedavide %5'ten az oranda hematolojik toksisite görülür. Nadiren reversibl non-hodgkin lenfoma görülebilir. Pulmoner toksisite ender görülür (Pulmoner fibrozis, interstisyel pnömoni). Çok ender olarak şiddetli pansitopeni görülebilir (23). İlaç hakkında hastanın eğitilmesi ve düzenli olarak laboratuvar kontrollerinin yapılması çok önemlidir. 5 yıllık sürede ciddi karaciğer hastalığı gelişme riski 1/1000'den azdır. Karaciğer fonksiyon testlerinde kalıcı değişimler varsa karaciğer biopsisi önerilir. Karaciğer enzimlerinde geçici, hafif yükselik özellikle tedavinin başında görülür (4-5. günlerde). Ancak 1-2 haftada normale döner. MTX sadece haftalık olarak verilir. 24 saatlik periyotta tek dozda veya 3'e bölünerek, oral veya parenteral olarak verilir. Optimal doz 7.5-20 mg/hafta olarak önerilmiştir. İlacın dozu attıkça absorpsiyon oranı ve biyoyararlanımı azalır. Bu nedenle 20 mg. üzerindeki dozlar parenteral olarak verilmelidir (24).

Folik asid ve folinik asid, metotreksatın yan etkileri olan mide bulantısını ve muköz membran ülserasyonlarını azaltır. Birçok doktorun günde 1 mg. önermesine rağmen, haftada tek bir kez 5 mg. dozunda verilen folik asidin yeterli olduğu da belirtilmektedir. Metotreksatla tedavi edilen hastalarda folik asid kullanımı için bir başka sebep de, folik asidin plazma homosistein düzeyini azaltmadaki etkisidir; hiperhomosisteinemi endotel üzerindeki toksik etkiyle ilişkili olarak koroner arter hastalığında bir risk faktörüdür (1).

Romatoid Artrit'te Sitotoksik ve İmmünosüpresif Tedavi

Azatioprin, Siklofosfamid ve Klorambusil

Metotreksatın erken dönemde kullanımı ile her üç ilacın da kullanımı azalmıştır.

Azatioprin adenosin ve guanin sentezini etkileyen bir pürin analogudur. Romatoid artritte günde bir defa 1.5 - 2.5 mg/kg olarak tek başına veya kombinasyon tedavisi şeklinde kullanılmaktadır. Steroid tedavisi alanlarda dozun azaltılabildiğini sağlamaktadır (25,26). Günde 1 mg/kg'ın altındaki dozda etkili değildir. En sık yan etkisi kemik iliğini

baskılamasıdır. Beyaz küre sayımı kontrolü uygundur.

Siklofosfamid hücrelerin bütün büyüme fazlarını etkileyen alkilleyici bir ajandır. Genellikle kullanım dozu 2 mg/kg.'dır. Bir çalışmada RA' teki ciddi sinovitte hiçbir yararının olmadığı gösterilmiştir. Toksikitesi oldukça fazladır. Başlıca yan etkileri (27); kemik iliği supresyonu, gonadal supresyon, alopesi ve gastrointestinal intoleranstır. Siklofosfamid kullanımı ile kanser gelişimi arasında (özellikle hematolojik, cilt ve mesane tümörleri) kuvvetli bir ilişki vardır (28,29).

Klorambusil bifonksiyonel bir alkilleyici ajandır. 1960'larda Fransa'da popüler olmakla birlikte, RA'te sık kullanılmamaktadır (30). İntravenöz (i.v) uygulamadaki zorluk puls tedaviyi dışlamıştır. Bazı serilerde etki başlama süresi 2-3 ay kadar uzundur. Özet olarak; i.v siklofosfamid romatoid vaskulitin agresif vakalarında endike olmasına rağmen, ve azatioprin bazı seçilmiş vakalarda steroidten kurtarıcı ajan olarak kullanılmasına rağmen; kısa dönem toksisitelerinin yanısıra malignansi gelişme olasılığı bu ilaçları RA'te az seçilir yapmıştır.

Siklosporin A

Siklosporin A (CSA) B hücre fonksiyonunu etkileyerek humoral cevabı baskılar. Sitokinlerin salınımını (özellikle IL-2) ve T hücre aktivasyonunu inhibe eder. Romatoid artritte T hücre yönlendirmesi egemen olduğundan siklosporinin T lenfositlerini inhibe edici etkisi önem kazanmıştır. Erken evredeki aktif ve ağırlaşma eğilimi olan hastalarda önemli rol oynayabilir. Ancak potansiyel toksisitesi nedeniyle dikkatle değerlendirilmelidir. Nefrotoksosite, hipertansiyon, gastrointestinal toksisite, lökopeni, trombositopeni gibi yan etkiler çok iyi bilinmelidir. Başlangıç dozu 2.5-3.5 mg/kg'dır. Maksimal doz 5 mg/kg'dır. Diğer 2. basamak ilaçlarla güvenli bir şekilde kombine edilebilir (31,32).

Hedefe yönelik İmmunoterapi : Gelecekteki Mümkün Tedaviler

Romatoid artrit patogenezi açıklığa kavuşturulmuşça biyolojik ajanların kullanımına karşı yoğun bir

ilgi başlamıştır. Monoklonal antikörlerin belirlenmesi (mAb), RA inflamasyonunda rol oynayan farklı hücre gruplarını ve bu hücrelerin önemli yüzey moleküllerini saptama olanağı vermiştir. Bu noktadan hareketle RA tedavisinde mAb'nin etkinliği yoğun bir şekilde araştırılmaya başlanmıştır. Romatoid artrit çeşitli hücrelerin ve solubl mediatörlerin rolü olmakla birlikte CD4+ T hücrelerinin ana rol oynadığı bilinmektedir. Bundan dolayı RA tedavisinde T hücrelerine yönelik tedavi cazip görünmektedir. T hücre fonksiyonlarını inhibe eden çeşitli biyolojik ajanlar geliştirilmiştir. Bunlardan bir kısmı direkt hücre yüzey markerlarına karşı (anti CD4;CD5 vs) diğerleri ise yüzey reseptörlerine karşı (anti IL-2 gibi) geliştirilmiştir. Plasebo kontrollü çalışmalarda CD4+ T hücrelerine yönelik mAb'nin etkili olmadığı görülmüştür(33). Çok az sayıda hasta ile yapılan çalışmalarda anti IL-2 reseptör mAb'nin RA tedavisinde etkili olabileceği ileri sürülmüştür.

Romatoid artrit inflamasyonunda etkin rolü olan TNF alfa antikörleriyle yapılan deneylerde inflamasyonun belirgin olarak kontrol altına alındığı saptanmıştır(34). Tedavide kullanılacak mAb hedefe göre seçici bir şekilde odaklanabilir. Ancak bütün problem hedefin iyi saptanmasıdır(35). Romatoid artrit teorik olarak MHC klas 2 molekülleri en etkili hedefdir, fakat spesifik bir antijen saptanamamıştır. Tüm klas 2 moleküllerinin total blokajı ise istenmeyen bir immünsupresyona sebep olur. Romatoid artrit inflamasyonunda bir başka potansiyel faktör adezyon molekülleridir. Adezyon molekülleri immün yanıtın genişlemesinde önemli rol oynayan yardımcı moleküllerdir. Adezyon reseptör fonksiyonunu bloke ederek artritogenik antijenlere karşı tolerans oluşturulabileceği düşünülmüştür. Bu amaçla deneysel olarak ICAM 1 (İntersellüler adezyon molekülü) adezyon reseptörü terapötik hedef olarak kullanılmıştır. ICAM 1 etkinliğinin bloke edilmesiyle inflamasyonun belirgin şekilde baskılandığı saptanmıştır(36). Bu nedenle adezyon reseptörlerine yönelik tedavinin hastalık aktivitesini uzun süreli baskılayabileceği ileri sürülmektedir(37). Anti ICAM 1 antikörleriyle ilgili çalışmalar devam etmektedir.

Anti TNF-alfa antikörleri (İnfliksımab ve Etanersept)

Farmakodinamik özellikler

İnfliksımab, insan tümör nekroz faktörü-alfa'ya (TNF alfa) karşı geliştirilmiş bir şimerik monoklonal antikördür. In vitro ortamda pikomolar konsantrasyonlarda, TNF alfa'nın hem eriyik durumdaki hem de transmembranöz formlarına bağlanır (39,40); ama lenfotoksine (TNF beta) bağlanmaz(41).

İnfliksımab'ın RA'li hastalardaki klinik yararlılığını, TNF alfa blokajına sekonder olarak gelişen çeşitli mekanizmalar yoluyla gösterdiği düşünülmektedir.

İnfliksımab birinci olarak; inflamatuvar mediyatörlerin (IL 1b ve 6) serum düzeylerini ve kemokinlerin (IL 8 ve kemoatraktan protein 1) sinovyal dokudaki ekspresyonunu azaltır. İkincisi, infliksımab lenfosit göçünü azaltır; bu durum RA'li hastalarda radyoaktif işaretli granulositlerin eklem içine doğru hareketlerinin azalması ile gösterilmiştir (42). Bu olaya periferik lenfosit sayımlarında artışlar eşlik eder. İnfliksımab üçüncü olarak, RA'li hastaların serumlarında vasküler endotelial büyüme faktörü düzeylerini düşürür. Bu durum daha sonra eklem içinde anjiyogenez azaltabilir (43,44). İlaç aynı zamanda metalloproteinaz 3'ün serum düzeylerini ve nitrik oksit sentetaz aktivitesini azaltır, bu değişiklikler RA'li hastalardaki klinik yarar ile korelasyon göstermektedir. İnfliksımabın etkisi ayrıca, periferik kanda monosit ve nötrofil sayımlarında geçici azalmalar ve hemoglobinin düzeylerinde artışlar ile birlikte (38).

RA tedavisinde infliksımab'ın yeri

İnfliksımab (Remicade®) ve Etanersept (Enbrel®) ile tedavi (45), progresif hastalığı olan hastalar üzerinde yürütülen kontrollü klinik çalışmalarda kuşku götürmeyen bir klinik etkinlik ortaya çıkarmıştır. Gerçekten de günümüze kadar yürütülen klinik araştırmaların tamamında, daha önceden refrakter RA olan hastalarda, infliksımab tedavisi sırasında fonksiyonel hastalık şiddeti değerlendirilmelerinde belirgin iyileşmeler elde edilmiştir. Bu yararlı etkinin göreceli olarak çabuk görülmesi (anlamli ölçüde iyileşme ilaç uygulama-

Tablo 1. Anti-tümör nekroz faktörü ajanları olan infliksimab ile etanersept arasındaki kıyaslama

Özellik	İnfliksımab	Etanersept
Endikasyonlar	Romatoid artrit, Crohn hastalığı	RA, Juvenil RA
Farmakokinetik		
Kararlı durum serum konsantrasyonları (mg/L)	1.5 (ortalama)	3 (ortalama)
Eliminasyon yarı ömrü (gün)	8-9.5	4.8
Dozaj ve uygulama		
Yol	intravenöz infüzyon	subkutan
Doz	3 mg/kg	25 mg.
Rejim	0,2 ve 6. haftalar, sonra 8 haftada bir	haftada 2 kez
Birlikte metotreksat gereksinimi	Evet	Hayır
En sık rastlanan yan etkiler	Üst solunum yolu enfeksiyonları, başağrısı, injeksiyon bölgesi reaksiyonları, bulantı	İnjesiyon bölgesi reaksiyonları, üst solunum yolu enfeksiyonları, başağrısı, rinit

sına başlanmasının birinci haftası gibi erken bir dönemde belirgin hale gelmektedir) önemli bir konudur. Bu özellik, etkinliklerini yavaş bir şekilde ortaya koyan 2. basamak ilaçlara kıyasla, önemli bir ilerlemeyi temsil etmektedir.

Aynı zamanda infliksimab tedavisinin eklem harabiyetini durdurabileceğini düşündüren veriler de büyük önem taşımaktadır.

İnfliksımab, Amerikan Besin ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından, ATTRACT çalışmasının sonuçlarına dayalı olarak, ancak sadece MTX ile kombine kullanılmak üzere RA tedavisinde onaylanmıştır (38). Etanercept (Enbrel®); Amerika'da ve Avrupa'da, RA'li ve Juvenil RA'li hastalarda kullanılmaktadır. Etanersept infliksimab'dan farklı olarak, önceden süregelen MTX tedavisi olmaksızın da kullanılabilir. Bu 2 ajanın dozaj rejimleri de farklıdır. Daha kısa bir yarı ömür Etanersept'in haftada 2 kez uygulanması gerektiği anlamına gelmektedir; halbuki infliksimab için daha az sıklıkta, 8 haftada bir kerelik uygulama gerekir. Etanersept subkutan yoldan uygulanırken, infliksimab intravenöz infüzyon şeklinde verilmektedir. Bütünsel olarak, klinik araştırmalar programında infliksimab iyi tolere edilmiştir. Küçük ölçekli ön çalışmalarda ortaya çıkan başlıca toksisite kaygıları, uzun dönemli veriler ile bir dereceye kadar giderilmiş durumdadır. Yine de ölümcül enfeksiyonlar dahil,

ciddi yan etkiler oluşmuştur. Romatoid artrit tedavisinde önerilenden daha yüksek dozlarda, hastaların %0.5'inden azında ilaç kökenli lupus gözlenmiştir. Anti TNF-alfa antikoru (ATI) formasyonunun klinikte taşıdığı önem, halen kesin bir şekilde bilinmemektedir (38).

İnfliksımab gibi etanersept de en sık üst solunum yolu reaksiyonları ve ender ciddi enfeksiyon olguları olmak üzere, enfeksiyonlar ile birliktelik göstermektedir (46). Her iki ajan da bu olaylara yönelik çeşitli uyarılar taşımaktadırlar (47,48). Aynı zamanda etanersept ile de otoantikörler, ANA ve daha nadir olarak anti-etanersept antikörleri bildirilmiştir (46). Bu durum, anti TNF alfa ajanlarının benzer tolerabilite profillerine sahip olabilecekleri izlenimini vermektedir. İnfliksımab ve etanersept arasındaki kıyaslama Tablo 1'de verilmiştir.

İnfliksımab böylelikle, RA tedavisinde önemli bir ilerlemeyi temsil etmektedir. Erken dönemlerdeki çalışmalarda ortaya çıkan tolerabilite kaygıları, daha büyük hasta sayıları üzerindeki yeni veriler ile bir dereceye kadar rahatlatılmıştır. İnfliksımab'ın RA'li olan hastalarda eklem harabiyetini durdurma yetisine sahip olduğunu gösteren ön çalışma bulguları başka çalışmalar ile de doğrulanırsa, bu ilaç muhtemelen tedavisi güç olan bu tabloya yönelik gelecekteki tedavi strateji-

Tablo 2. Klinik çalışmalarda Infliximab ile tedavi edilen hastaların uzun dönem takip sonuçları

Sonuçlar	RA Çalışmaları Infliximab	RA Çalışmaları Plasebo	Tüm Çalışmalar Infliximab	Tüm çalışmalar Plasebo
Tedavi edilen hasta sayısı	555	133	770	192
ÖLÜMLER				
Hasta yılı/ölen hasta sayısı	10/937	3/131	15/1395	3/190
Insidans	0.011	0.023	0.011	0.016
MALİGNİTELER				
Hasta yılı/malignite görülen hasta sayısı	10/931	0/130	14/1385	1/189
Insidans	0.011	0.0	0.010	0.0053
CİDDİ ENFEKSİYONLAR				
Hasta yılı/ciddi enfeksiyon görülen hasta sayısı	18/359	6/63	26/517	7/88
Insidans	0.050	0.095	0.050	0.080

lerinin ayrılmaz bir bileşeni olacaktır. Etanerseptin erken aktif RA'ı olup daha öncesinde metotreksat ile tedavi edilmemiş hastalarda, 1. basamak tedavide etkin olduğunu göstermek ve yine etanerseptin radyografik ilerlemedeki etkilerini araştırmak amacıyla; ortalama dozu 20 mg/hafta olan metotreksat ile etanerseptin kıyaslandığı çift-kör, randomize, plasebo kontrollü bir çalışma yapılmıştır. Hem metotreksat, hem de haftada 2 defa uygulanan etanersept RA'in semptom ve bulgularını azaltmada etkili olmuşlardır. Etanerseptin radyografik erozyonların hızının azaltılmasında belirgin bir şekilde daha iyi olduğu görülmüştür (49). 428 aktif RA hastasında infliksimab + metotreksat kombinasyonunun uygulandığı ATTRACT çalışmasında daha önce metotreksat tedavisi almalarına rağmen aktif RA'ı olan hastalarda, 54 hafta boyunca infliksimab + metotreksat tedavisi ile belirgin klinik yarar ve yaşam kalitesi skorlamalarında anlamlı artış sağlanmıştır. Tek başına metotreksat alan hastalarda 1 yılda belirgin bir progresyon görülürken, infliksimab + metotreksat tedavisi eklem hasarının ilerlemesini durdurmuştur (50). ATTRACT çalışmasındaki 428 hastanın 82'si erken evre RA hastalarıdır. Bu çalışma kapsamında 54 hafta boyunca infliksimab + metotreksat kombinasyonu ile tedavi edilen 82 erken RA'lı hastada, yapısal eklem hasarının önlendiği, hastalık belirti ve semptomlarının azaldığı, fiziksel fonksiyonların iyileştiği gösterilmiştir (50). Hastalığın hızlı ilerleyen, yıkıcı hasar görülen erken döneminde, aktif

hastalıklı vakalara metotreksat + infliksimab uygulanmasının eklem hasarını önlediği gösterilmiştir (50). İnfliksimabın uzun dönemli güvenliğini ölçmek için izlem programı çerçevesinde ölüm, malignite ve yeni otoimmün hastalıkların görülmesi açısından 3 yıllık veriler ve ciddi enfeksiyonlar açısından da son infliksimab infüzyonundan sonraki 6 aylık dönem verileri toplanmıştır. Bu sonuçlar Tablo 2'de verilmiştir. 770 infliksimab hastasının 3'ünde (%0.39) lupus benzeri reaksiyon gelişmiştir. Tümünde tedavinin kesilmesi ve ek tedavi ile ortadan kalkmıştır. Uzun süreli takip dönemi boyunca klinik çalışmalarda tedavi alan hastalarda major yan etki insidansı, plasebo hastalarında gözlemlenen ile benzer oranda bulunmuştur (50). Ek olarak, pazarlama sonrası (post-marketing surveillance) dönemde, infliksimab ile tedavi edilen 25000'in üzerinde hastada yeni bir yan etki görülme sıklığında artış görülmemiştir (50). Ayrıca ATTRACT çalışmasının 54. hafta sonuçlarının değerlendirilmesinde, ACR 20 ve DAS 28'e (Disease Activity Scor) göre, tüm infliksimab verilen gruplarda, tek başına MTX verilen gruba göre belirgin oranda gerileme dikkati çekmektedir. Bu sonuçlar Tablo 3'de gösterilmiştir.

İntravenöz İmmünglobulin tarafından terapötik regulasyon

İntravenöz immünglobulinler (İvıg), patogenezinde immün komponentin yer aldığı birçok farklı hastalıkta kullanılmaktadır. IgG'nin

Tablo 3. ATTRACT çalışmasında 54. hafta sonuçları

	Tek başına MTX	3 mg/kg 8 hafta	3mg/kg 4 hafta	10 mg/kg 8 hafta	10 mg/kg 4 hafta	Tüm infliximab grupları
Hasta sayısı	88	86	86	87	81	340
ACR 20	%17	%42	%48	%59	%59	%52
DAS 28	%22	%52	%59	%60	%60	%60

otoantikor üretimini aşağı çekmesine veya antijene bağlanarak T hücre aracılıklı hastalığı azaltmasına dair kanıtlara ek olarak; IgG'nin uzun dönem infüzyonları ile multiple skleroz ataklarında azalma gösterilmiştir (48). Aynı zamanda Iviğ klinik hastalığın tam başlangıcında etkilidir. Tedavi edilen hayvanlarda dalak hücreleri tarafından TNF-alfa üretiminde de azalma belirtilmiştir. Romatoid artritte plasenta kaynaklı gama globulinler (PEGG) tedavide kullanılmıştır. PEGG'deki HLA class 2 antijenlerine karşı alloantikorlar hastalığı aşağı çeker. Normal bireylerde de inflammatuar sitokinlere karşı doğal olarak oluşan antikorlar bulunur (52).

Kombinasyon Tedavisi

Kombinasyon tedavisi öncelikle standart tedaviye cevap vermeyen dirençli RA'li hastalarda önerilir. Protokoller tek bir ajandan daha fazla klinik etkinlik sağlayacak, aynı zamanda önemli bir toksisiteye sebep olmayacak ilaç kombinasyonu şeklinde oluşturulur. Günümüzde erken dönemdeki RA'te birçok ajan kullanılmasındaki hedef RA'in kritik evresinde inflamasyonu kontrol etmektedir. Birçok büyük çalışma popülasyonunda kombine ve tekli ilaç tedavisi karşılaştırılmıştır.

KontROLSÜZ ÇALIŞMALAR

Csuka ve arkadaşları, siklofosfamid (6-100 mg/gün; ortalama 30), azatioprin (25-200 mg/gün; ortalama 74) ve hidroklorokin (100-400 mg/gün; ortalama 210) kombinasyonunu tedavisi zor olan 31 RA hastasında kullanmışlardır(53,54). Siklofosfamid ve azatioprin dozu 2500-4000 beyaz küre veya klinik cevap tanımlanana kadar ayarlanmıştır. 16 hasta tam remisyona girmiş, 7 hastada tama yakın remisyon ve 7 hastada da parsiyel ce-

vap gözlenmiştir. 4 hastada malignansi gelişmiştir ve 3'ü ölmüştür (eritrolökemi, kolon, akciğer ve endometrial Ca). Diğer yan etkiler ise; herpes zoster enfeksiyonu, kaşıntı, epigastrik rahatsızlık ve ishal (53,54) olup bu komplikasyonların bir kısmı sitotoksik ajanların kesilmesine sebep olmuştur. Sadece 6 hastada yan etki gözlenmemiştir. Bu araştırmacılara göre en sık kullanılan kombinasyon tedavisi azatioprin, metotreksat ve hidroklorokindir (55,56). 36 hasta bu kombine tedaviyi almış ve başlangıçta erozyonları olan 30 hastanın radyografik izleminde 26 hastada stabil veya iyileşmiş erozyonlar ve 4 hastada ilerlemiş erozyonlar saptanmıştır (56).

Gibson, 72 kişilik bir hasta grubunda ya klorokin, ya D-penisilamin ya da her ikisinin kombinasyonunu kullanmıştır (57). D-Penisilamin ve kombinasyon grubunda, klorokin grubuna nazaran yan etkiler daha sık ve benzer olmuştur. Eritrosit sedimentasyon hızında (ESH) düşme, D-penisilamin ve kombine tedavi alan grupta daha fazla olmak üzere hepsinde gözlenmiştir. Radyografik kötüleşme bütün gruplarda gözlenmiş, fakat yalnızca klorokin alan grupta daha hızlı olmuştur.

Bir başka çalışmada Farr, sulfasalazine devam eden 29 RA hastasında tedaviye enjektabl altın veya D-penisilamin eklemiştir (58). %70 hastada 2 klinik remisyonu kapsayan gelişme saptanmıştır. D-penisilamin alan hastaların %31'inde, altın alanların %33'ünde toksisite gelişmiştir.

Lee, 16 RA hastasında D-Penisilamin ve metotreksat kombinasyonu kullanmıştır. Hiçbir hastada toksisiteden dolayı tedavinin kesilmesine gerek kalmamış ve %50 hastada ACR kriterlerine göre remisyon sağlanmıştır (59).

Shiroky metotreksat ve sulfasalazin kombinasyonu alan 4 hastada ciddi bir toksisite gözlenmeksizin klinik gelişme rapor etmiştir (60).

Nisar, yalnızca metotreksat alan 63 RA hastası ile metotreksat ve sulfasalazin alan 32 RA hastasını karşılaştırmıştır. Bu çalışmada, kombinasyon grubunda toksisite artmamış, bununla beraber etkinlikte de önemli bir artış sağlanmamıştır(61). Bazı yazarlara göre; siklofosamid, metotreksat ve hidrosiklorokin (62,63); metotreksat + enjektabl altın (65); bromokriptin + siklosporin A (66); sulfasalazin + azatioprin (67) ve metotreksat + azatioprin + hidrosiklorokin (68) kombinasyonları da oldukça başarılıdır.

Kontrollü Çalışmalar

Bitter, enjektabl altın, D-Penisilamin ve bu 2 ilacın levamisol veya klorambusil ile kombinasyonlarını karşılaştırmıştır(69). Bu çalışmada hasta sayısı azdı, en büyük grup 12 hastadan oluşuyordu. Gruplar arası karşılaştırma rapor edilmemiştir. Fakat kombine tedavi alanlarda daha büyük gelişme, aynı zamanda toksisitede artış saptanmıştır.

Bunch, çift-kör, plasebo kontrollü, 56 hastadan oluşan 2 yıllık bir çalışmada, hastaları D-penisilamin, hidrosiklorokin veya bunların kombinasyonunu alanlar şeklinde randomize etmiştir (70). Kombine tedavi, tekli tedaviye göre hiçbir avantaj sağlamamıştır. Hatta D-penisilamin kombine tedaviye göre daha iyi bulunmuştur. İstatistiksel önemi olmamasına rağmen, D-penisilamin alan grupta, yan etkiler diğer 2 gruba göre daha fazla olarak saptanmıştır.

Taggart, sulfasalazin + D-penisilamin alan 15 hastayı; yalnızca sulfasalazin alan 15 hastayla karşılaştırmıştır (71). Her 2 grupta da klinik gelişme gözlenmiştir. Kombine grupta daha büyük gelişmeler olmuş ve bununla birlikte farklar 10 parametreden sadece 2'sinde istatistiksel olarak anlamlı ve yan etkiler kombinasyon grubunda hafif yüksek bulunmuştur.

Walters ve Cawley, metil prednizolonu yalnız ve altınla, iv siklofosamidle veya altın + i.v. siklofosamid ile değerlendirmiştir (72). Hasta sayısı her grupta 4-5'dir. Metil prednizolonu yalnız

alanlarla, metil prednizolon + siklofosamid alanlar arasında fark yoktu. Altın alan diğer 2 grup 24 haftada altın almayanlara göre daha büyük gelişme göstermiştir. Yan etkiler tüm gruplarda benzer olarak bulunmuştur.

Scott, enjektabl altını ya plasebo ile, ya da hidrosiklorokinle kombine ederek 101 RA hastasında 12 ay süreyle kullanmıştır(73). Kombine grupta 18; diğerinde 10 hastada yan etkilerden dolayı ilaç kesilmiş ve 13 klinik değişken değerlendirmesinde; kombine grup 12 aylık takip süresince hastalık aktivite indeksi ve CRP'de istatistiksel anlam kazanmıştır. Fakat bütününe bakıldığında kombine tedavi alanlarda %20-25 daha büyük gelişme sağlanmıştır.

Williams, 335 hastayı auronofin, metotreksat veya auronofin + metotreksat kombinasyonu alanlar şeklinde değerlendirmiştir. 48 haftalık, çift-kör, plasebo kontrollü bir çalışma yapmıştır(74). Daha önceki tedavisi hidrosiklorokin olanlara devam etmeleri için izin verilmiş fakat diğer 2. basamak ilaçlar kesilmiştir. Her 3 grup arasında klinik gelişme ve ilaç kesilmesi açısından fark olmamıştır. Kombinasyon grubunda yan etkilerden dolayı ilaç kesilmesi daha sık sebep iken, bununla beraber klinik cevabın azlığından dolayı ilaç kesilmesi çok daha az olarak değerlendirilmiştir. Bu 3 grupta da kemik erozyonlarının karşılaştırılmasında; auronofin alanlarda diğer 2 gruba göre daha fazla erozyon gözlenmiştir. Bununla beraber kombine grup ile yalnız metotreksat alan grup arasında erozyonların ilerlemesi açısından fark saptanmamıştır (75).

Porter, enjektabl altına suboptimal cevap veren RA hastalarında hidrosiklorokin ve plasebo eklenmesini karşılaştırmış ve 2 grup arasında etkinlik ve yan etki açısından bir fark gözlenmemiştir (76).

Luthra, 229 hastayı auronofin, hidrosiklorokin ve kombinasyon tedavisi alanlar şeklinde randomize etmiş ve 24 hafta izlemiştir. Klinik sonuçlar arasında bir fark gözlenmemiştir (77).

Trnavsky, 40 hastalık bir çalışmada; 20 hastaya hidrosiklorokin, 20 hastaya da hidrosik-

lorokin + metotreksat vermiştir. Her 2 grupta da gelişme olmasına rağmen gelişmelerin derecesi kombinasyon tedavisi alanlarda daha belirgin olmuştur (78).

Faarvang, 91 hastayı klorokin, sulfasalazin ve kombine tedavi alan gruplara randomize etmiştir (79). Kombine tedavi alanlarda, hidrosiklorokin alanlara göre daha iyi ve hızlı cevap gözlenmiştir. Sulfasalazin alanlarla karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel anlamlı bir fark gözlenmemiştir.

Haar, hidrosiklorokin, dapson ve kombine tedaviyi karşılaştırmıştır. 3 grup arasında klinik, laboratuvar ve radyografik olarak fark gözlenmemiştir. Fakat kombinasyon tedavisinde daha büyük gelişme eğilimi vardır (80).

Wilkens, 212 hastada metotreksat, azatioprin ve kombine tedaviyi karşılaştırmıştır (81). 24 hafta sonunda %75'i çalışmayı tamamlayabilmiştir. Farklarda istatistiksel anlam olmamasına rağmen; azatioprin alan grupta diğer 2 gruba göre yan etkilerden dolayı ilaç kesilmesi daha fazla olmuştur. Gruplar arasında dramatik klinik farklılıklar gözlenmemiştir.

Möttenen ve arkadaşları 1999'da erken RA'te tekli ilaç tedavisiyle, kombine tedaviyi karşılaştırdıkları bir çalışma yayınlamıştır(82). Bu randomize çalışmada hastalara ya sulfasalazin, ya metotreksat, ya da SSZ + MTX + hidrosiklorokin + prednizon kombine tedavisi verilmiştir. Tedaviye cevap ACR kriterleri ile değerlendirilmiştir. Tedaviye başladıktan 1 yıl sonra, ACR kriterlerine göre %50 klinik cevap oranı kombinasyon tedavisi alan hastalarda monoterapi alan hastalara göre daha iyi ve yan etki insidansı ise her 2 grupta benzer bulunmuştur. Bu sonuçlara göre yüksek riskli hastalarda başlangıçta kombinasyon tedavisinin gerekli olabileceği sonucuna varılmıştır.

Daha önce klinik yararlılığı ve kullanım güvenliği ortaya çıkarılan 24 haftalık siklosporin A ve MTX uygulamasının, 24 hafta daha uygulanıp uygulanamayacağı ve ilk başta plasebo + MTX kullanan hastalarda CSA eklemenin klinik bir yarar sağlayıp sağlayamayacağını araştırıldığı bir başka çalışmada (83) katılan 90 hastadan 82'si çalışmayı tamamlamıştır. Grup 1'deki hastaların, ilk 24 haf-

tanın sonunda gösterdikleri %25-50 arasında bulunan klinik ve istatistik olarak anlamlı iyileşme 48 hafta sonunda devam etmiştir. Grup 2'deki hastalarda CSA eklenmesi belirgin bir klinik iyileşmeyle sonuçlanmıştır. 48. haftanın sonunda grup 2'deki hastaların çoğu sonucu grup 1 ile benzer çıkmıştır. CSA tedavisi serum kreatinin seviyelerinde küçük yükselmelere sebep olmuştur ancak sadece 1 hasta bu sebeple çalışmadan çıkarılmıştır. İlk 24 hafta CSA + MTX kullanan hastalardaki klinik ilerleme 24 hafta daha devam etmiştir ve ciddi yan etkiler görülmemiştir. Bu etkiler önceden plasebo + MTX alan hastalarda da, tedavinin CSA + MTX olarak değiştirilmesi sonrası gözlenmiştir.

Kötü prognozlu erken RA tedavisinde MTX, CSA ve intrartiküler kortikosteroid ile yalnızca sulfasalazin tedavisinin randomize olarak karşılaştırıldığı bir çalışmada (84) agresif kombinasyon tedavisi daha hızlı bir hastalık supresyonuna yolaçmıştır. Fakat ACR cevap veya remisyon oranlarındaki sonuçlar belirgin şekilde daha iyi olmamıştır. Bu demektir ki; kötü prognozlu hastalıkta, ek tedavi eklenmeden önce tedaviye kötü cevap veren hastaların tanımlanması üzerine kurulu bir yaklaşım bütün hastalara kombinasyon terapisi başlanmasından daha uygun olabilir.

Özet olarak diyebiliriz ki; öncelikle kontrolsüz klinik deneyimler, kombine 2.basamak ajanların RA tedavisinde önemli rolü olduğunu desteklemektedir. Bununla birlikte günümüzde yapılmış kontrollü çalışmalar kombine tedavinin tekli tedaviye üstünlüğünü göstermemiştir(85). Daha uzun süreyle, daha fazla sayıda hastayı izlemek gereklidir. Bununla beraber, bu çalışmaların birçoğu fazla sayıda hasta kapsamına rağmen kombine tedavinin yararlarını açıklamakta yetersiz kalmaktadır.

Diğer Yeni Tedaviler

Tetrasiklinler

Uzun yıllar boyunca RA'te infeksiyöz etyoloji üzerinde durulmuş, fakat kanıtlanamamıştır. Yetersiz kanıtla rağmen, tetrasiklin ve rifampisin gibi birçok antibakteriyel ilaç tedavide kullanılmıştır. RA tedavisinde antibiyotikler 2 nedenle kullanılmaya başlanmışlardır. Birincisi bazı kronik artrit formlarında mikrobiyal ajanların sinovyal

membranda yerleştikleri saptanmıştır. İkinci olarak da antibiyotiklerin giderek artan oranlarda antiinflatuar ve immünsupresif etkileri ortaya çıkarılmaya başlanmıştır(86).

Son birkaç yıldır, bir semisentetik tetrasiklin derivesi olan minosiklinin RA tedavisindeki etkinliği araştırılmıştır. Bu çalışmalarda minosiklin dozu genellikle 200 mg/gün olarak belirlenmiştir. Minosiklinin antiromatizmal etkisi, onun antibakteryel özelliğinden ziyade immunmodulatuar ve antiinflatuar özelliğine bağlıdır. Minosiklinin RA'teki etkinliği 2 açık, 3 çift-kör kontrollü çalışmada araştırılmıştır (87). İlerlemiş hastalığı olan RA'li hastalarda yapılan ilk 2 çift-kör çalışmada, hastalık aktivitesinin klinik parametrelerinde ve eritrosit sedimentasyon hızında ılımlı fakat istatistiksel olarak anlamlı belirgin gelişme gözlenmiştir. Minosiklin grubunda, plasebo grubuna nazaran daha az radyografik erozyon gelişmiştir. Bu bulgular minosiklinin hastalık modifiye edici özelliğini desteklemektedir. En sık yan etkiler olarak; gastrointestinal yakınmalar, başdönmesi, döküntü, başağrısı gözlenmiştir. Daha az sıklıkta da intrakraniyal hipertansiyon, pnömonitis, persistan cilt ve mukoza hiperpigmentasyonu, lupus benzeri sendrom ve akut karaciğer yetmezliği rapor edilmiştir. Üçüncü çift-kör çalışma erken hastalık döneminde (<1 yıl) ve seropozitif RA hastalarında yapılmıştır ve hastalık aktivite parametrelerinde belirgin gelişme görülmüştür. Aynı araştırmacılar, takiplerde 3 yıl sonra hastaların yaklaşık yarısının remisyona girdiğini ifade etmişlerdir. Bu çalışmada ise hiçbir yan etki bildirilmemiştir.

Leflunomid

Pirimidin sentez inhibitörüdür. De-novo pirimidin sentezinde anahtar enzim olan **dihidroorotat dehidrogenaz** enzimini inhibe ederek etki gösterir. Aktif T lenfositler gibi hücreler de-novo yolla pirimidin sentezlerler. Leflunomid aynı zamanda TNF-bağımlı nuklear faktör-kappa B aktivasyonunu inhibe eder (88,89). RA patogeneğinde, aktive T lenfositlerin rol oynadığı düşünülürse (90-92) ,Leflunomid; TNF-alfa ile ilişkili mekanizmalar da dahil olmak üzere birçok patogenetik düzeyde etkili olur(93,94). Karaciğer-

de metabolize edilir. Önerilen doz 10-25 mg/gün'dür. RA'de kullanımı konusunda daha geniş ve kontrollü çalışmalara gereksinim vardır. Karaciğer, gastrointestinal ve cilt toksisitesi sözkonusudur.

Leflunomid ile metotreksatın karşılaştırıldığı bir çalışmada (95) aktif RA'li hastalardan 182'sine leflunomid (20 mg/günde; 100 mg. /gün, 3 günlük yükleme dozundan sonra), 182'sine metotreksat (7.5 - 15 mg/haftada) ve 118'ine plasebo 52 hafta süreyle verilmiştir. İki tedavide de radyografik değerlendirmede gerileme plaseboya nazaran belirgin, fakat gerilemenin derecesi leflunomid'te çok daha fazla olmuştur. ACR cevap oranı ve bütün etkinlik değişkenlerinde gelişme metotreksat alanlarda leflunomide göre çok daha fazla saptanmıştır. Folat kullanılmaksızın metotreksat kullanımı, yüksek insidansta karaciğer enzimlerinde klinik olarak belirgin yükseklığe sebep olmuştur. Bu sonuçlar göstermiştir ki; leflunomid ve metotreksatın her ikisi de etkili DMARD'lardır. Folat desteğiyle verildiklerinde her 2 ilacın da semptomatik iyileşme-yer katkısı benzerdir.

Leflunomidin etkinlik ve güvenilirliğinin aktif RA'de plasebo ve sulfasalazinle karşılaştırıldığı (88) randomize, çift-kör, plasebo kontrollü bir çalışmada hastalar leflunomid (n=133), sulfasalazin (n=133) veya plasebo (n=92) alan gruplara randomize edilmiştir. Yirmi dördüncü haftada, leflunomid belirgin şekilde hassas ve şiş eklem sayısında; fiziyatrist ve hastanın değerlendirme skorlarında azalmaya sebep olmuştur. Cevap oranları leflunomid'te plaseboya göre belirgin şekilde büyük çıkmıştır. Leflunomid HAQ skorlarında plasebo veya sulfasalazine göre belirgin gelişme göstermiştir. Leflunomid etkisinin başlaması hızlı ve hatta 2 hafta kadar erken sürede olabilmektedir. Radyografik olarak hastalık progresyonu leflunomid alanlarda plaseboya göre belirgin şekilde yavaştır ve leflunomid iyi tolere edilmiştir. Leflunomid ve sulfasalazini karşılaştıracak olursak; sabah tutukluğu ve ağrı şiddetindeki gelişme karşılaştırılabilir düzeydedir. Sulfasalazinle ESH'deki azalma, leflunomide göre 2 kat fazla iken; CRP' deki azalma leflunomidte sulfasalazine göre 2 kat fazladır. Leflunomid etkinlik ve güveni-

lirliği sulfasalazinle karşılaştırılabilir düzeydedir. Leflunomidin; RA bulgu ve semptomlarını azalttığı, etkisinin hızlı başladığı, stabil, uzun dönem klinik cevap sağladığı, fonksiyonel kapasiteyi geliştirdiği, aynı zamanda radyografik değerlendirilmede hastalık progresyonunu geriletmediği gösterilmiştir.

Eklem hasarı özellikle RA'in erken fazlarında hızlıdır. Radyografik olarak (Sharp ve Larsen metodlarına göre) hastalık progresyonunun analizi leflunomid, metotreksat veya sulfasalazinin kullanıldığı, plasebo kontrollü, randomize bir faz 3 çalışmasında (n=580) değerlendirilmiştir. X-ray skorlarındaki değişikliklere bakılırsa leflunomid ve diğer 2 aktif grupta hastalık progresyonu, plaseboya göre belirgin şekilde yavaşlamıştır. Leflunomid ile hastalık progresyonunda yavaşlama 6 ay sonunda sulfasalazinle benzer, fakat 12 ay sonunda metotreksattan daha iyi bulunmuştur. Bu bilgilere göre leflunomidin hastalık progresyonunu yavaşlatmada etkisi belirgin olup, hastalık modifiye edici etkisi onaylanmaktadır (96).

Sinovyektomi

Henüz hastalığın başlangıç evrelerinde yoğun konservatif tedaviye rağmen 6 aydan uzun süren inatçı inflamasyon ve ağrıda uygulanır. En önemli faydası ağrının hafifletilmesidir(1). Cerrahi sinovyektomiye ek olarak radyasyon sinovyektomisi de yapılabilir. Radiosinoviortez de aynen 6 aylık konservatif tedaviye yanıt alınamayan inatçı olgularda endikedir. En iyi sonuçlar hastalığın erken evrelerinde alınır. Bu nedenle ne kadar erken uygulanabilirse o kadar etkili olur. Bu amaçla kullanılan çeşitli radyonüklidler vardır. Gebelerde ve laktasyon döneminde kontrendikedir. Genel radyasyon reaksiyonları, ender olarak radyasyon sinoviti ve doku nekrozu oluşabileceği ileri sürülmüştür (97).

RA'te terapötik aferezin yeri

1960'ta Jaffe'nin ilk raporundan sonra (98), RA'li hastaların aferezdən bir miktar yarar gördüğüne dair pekçok kontrolsüz çalışma yayınlanmıştır (99).

1980'de Rothwell ilk defa hastanede yatan 20 hasta üzerinde; plazmaferez + FTR alanlar ve sa-

dece FTR alanlar şeklinde 2 grup oluşturarak bir çalışma yapmış; ancak küçük bir farklılık tespit etmiştir(100).

1981'de Karch, sahte aferez ile lenfositoferezi kıyaslayan çift-kör randomize bir çalışma yayınlamıştır (101). Her 2 grupta da 6 hasta vardı. 5 hafta süresince 14-16 tedavi almışlardı. Her hasta en azından 2 DMARD'ta başarısız olmuştu. DMARD'lar kesilmişti ve yaygın aktif hastalıkları vardı. Çalışma grubunda 5×10^{11} lenfosit ve 5 litre plazma uzaklaştırılmıştı. Kontrol grubunda ise sadece aynı miktarda plazma uzaklaştırılmıştı. Çalışma grubunda sabah sertliği 170'ten 80 dakikaya düşmüş; kontrol grubunda ise 155 dakikadan 210 dakikaya çıkmıştı. Çalışma grubunda eklem sayımında %18 azalma varken kontrol grubunda bu oran %0 idi. Ancak küçük örneklem nedeniyle hiçbir sonuç istatistiksel anlama erişmemiştir.

Wallace, 1982'de 3 hafta boyunca 9 defa lenfoplazmaferez veya sahte afereze giren 14 hastayla randomize çift-kör bir çalışma yayınlamıştır (102). Subjektif olarak ,hastaların kendilerini değerlendirmesi ile çalışma grubu anlamlı olarak belirgin daha iyi sonuçlar veriyordu. Çalışma grubunda genel anlamda daha iyi olma ve daha enerjik olma durumu söz konusuydu. Objektif olarak; eklem şişmesi ve eklem sayımı çalışma grubunda belirgin olarak düşmüştü. Yazar, inatçı RA'te yoğun lenfoplazmaferezin klinik iyileşme sağlayabilecek kapasitede olduğu sonucunu çıkarmıştır.

1983'te Verdict, 3 hafta periyodunda 6 defa lenfoplazmaferez veya sahte aferez'e tabi tutulan 20 hastayla yapılan çift-kör bir çalışma yayınlamıştır (103). Yazar, prosedürün orta derecede etkili, kısa süreli hızlı bir antiromatoid etkisi olduğunu bildirmiştir. Ancak bazı klinik parametreler sahte grupta daha fazla iyileşmişti.

Dwosh'un 26 hastadan 20'siyle yaptığı benzer bir çift-kör çalışmada, her 2 grup arasında hiçbir anlamlı fark bulunmamıştır (104).

FDA, 15 Mart 1999'da Prosorba İmmünoadsorpsiyon Column'un uygulanma endikasyonlarına orta ve ağır RA'i de katmıştır. Bu karar, çok merkezli çift-kör randomize bir çalışmada, DMARD'lardan 2 tanesiyle sonuç alınamayan

veya yeterli bir süre metotreksat tedavisinden fayda görmeyen hastalarda yapılan çalışma sonucu alınmıştır. Hastalar haftalık 12 plazmaimmüoadsorpsiyon tedavisi veya sahte aferez almışlardır. Analiz, çalışmaya alınan 35 hasta arasında bütün takiplerini tamamlayan 16 hastadan elde edilmiştir (105) (İyileşme kriterleri ACR kriterleridir). Çalışma erken dönemde pozitif sonuçlar çıkması nedeniyle erken sonuçlandırılmıştır. Bundan sonra yapılan bir takip çalışmasında da daha önce tedaviye cevap veren 9 hastanın 7'sinde tekrar pozitif sonuçlar alınmıştır (%78 cevap) (106).

Aferez uygulamasının büyük bir plasebo etkisi olduğu için çalışmalarda mutlaka sahte aferez uygulamalarının olması gereklidir. Bu yüzden kontrollü çalışmalarda açık çalışmalara göre daha az gelişme görülmüştür. Pek çok RA hastası persistan sinovit ve ağrıya rağmen gayet yüksek bir fonksiyonel kapasiteye sahip olabilirler. Bu da fonksiyonel çalışmaları değerlendirmeyi zorlaştırır. Hekimler aynı zamanda tedavilerin X-ray değişikliklerini geciktirmesini umarlar. Terapötik aferezin kullanılması tedavi masrafının düşünülmesini ve potansiyel olarak daha etkin ve ucuz tedavilerin değerlendirmeye alınmasının göz önüne alınmasını düşündürmelidir. Ağır ve refrakter RA'ı olan hastaların lenfoplazmaferezle tedavisinde olduğu gibi; orta ve ağır derecede RA'ı olan hastaların lenfositoplazmaferez veya ProSORBA immüoadsorpsiyon column ile tedavisi önerilmektedir.

Total lenfoid irradiasyon

1981'de, 2 çalışmada ciddi RA'lı hastalarda alanları ve dozajları Hodgkin hastalığında olduğu gibi, total lenfoid irradiasyonun (TLI) etkinliği araştırılmıştır (107,108). Sonuçlar 1 yıl sonra oldukça iyi çıkmıştır, fakat remisyonların yanında komplikasyonlar da olmuştur. Yan etki olarak kutanöz vaskulit, perikardit, kserostomi gözlenmiştir. Bakteri ve virüs enfeksiyonlarında artış saptanmıştır. Amiloidoz bazı hastalarda hızlanmıştır. Gecikmiş lenfoid malignansi hala korkulan bir olasılıktır. Strober ve arkadaşlarının (109) 1983'te yaptığı bir çalışmada, 11 dirençli RA'lı hastaya 2000 rad kümülatif dozunda TLI verilmiştir. 6 ay sonunda 9 hastada, dört klinik parametreden (sabah

tutukluğu, eklem hassasiyeti ve şişliği, fonksiyonel yeterlilik) üçünde en az %35 (%40-70) iyileşme gözlenmiştir. Toplam T hücre ve Leu-3 hücre (helper) yüzdesinde belirgin bir düşüş, fakat Leu-2 hücrelerinin yüzdesinde ise artış gözlenmiştir. Böylece Leu-2/Leu-3 oranında dramatik bir artış olmuştur. Trentham ve arkadaşlarının (110) yaptığı bir başka çalışmada, 2000-cGY TLI'nın 6 ay boyunca hastalık aktivitesinde belirgin gelişme sağladığı, bu gelişmenin prednizon ve metotreksatla 12 aya kadar devam edebileceği rapor edilmiştir. Hanly ve arkadaşları (111), 1985'te TLI'nun (750-2000 rad) immünglobulin ve RF üretimine etkisini araştırmışlardır. 12 aylık izlem süresince RF, IgG, IgA ve IgM'nin serum ve sinovyal sıvıdaki düzeyleri değişmemiştir, bu da göstermiştir ki TLI sonrası klinik iyileşme, RF üretimindeki azalmadan dolayı değildir. TLI'a bağlı olarak T hücrelerinde meydana gelen değişikliklerden RF üretimi etkilenmemektedir. Sonuç olarak; her ne kadar TLI RA için artık uygun bir tedavi olmasa da, çok çaresiz durumlar için saklanabilir. Genel kullanım için çok toksik bir uygulamadır (1).

Hasta Seçimi, Takibi ve Maliyeti

Tedavi hastadan hastaya farklılık gösterir. Fonksiyonel ve iş yapabilen ; sınırlı sayıda eklemi tutulmuş erken evredeki hastalarda Michael Weinblatt'a göre (112) ilk tedavi olarak hidrosiklorokin veya sulfasalazin kullanılır. Bu ilaçların birine başlamadan önce alınan NSAİİ dozu maksimum doz verilir. RA tanısı konulduktan sonra bu 2. basamak ilaçlardan biriyle agresif tedaviye başlanır. Hasta , hastalığın doğal seyri konusunda bilgilendirilir. İlk 18 ayda hastalığın spontan remisyonla girebileceği anlatılır.Yaygın olmayan spontan remisyonu beklerken, 2.basamak tedaviyi geciktirmek yerine Dr.Weinblatt iyi tolere edilen bir 2. basamak ilaç ile erken tedaviye başlamayı önerir. Bu ilaçların çalışması birçok aya ihtiyaç duyduğundan dolayı, erkenden tedaviye başlamak ve ılımlı seyreden hastalıkta bile potansiyel etkili tedaviyi geciktirmemek mantıklıdır. Eğer bir remisyon olursa , bu ilaçlar yavaşça çekilir ve kesilir. Uygun zaman geçmesine rağmen (hidrosiklorokin için 16-24 hafta; sulfasalazin için

12-18 hafta) hasta cevap vermediyse, karar değiştirilir. Eğer hasta ılımlı bir hastalıkla seyrediyor ve fonksiyonel durumunda bir değişiklik olmazsa, diğer ilaçlara geçilebilir. Hastalık aktivitesinde artış olursa veya fonksiyonel düşüş olursa, o zaman metotreksat veya p.e. altın önerilmektedir. Hızlı etki başlangıcı sebebiyle metotreksat tercih edilir fakat her hasta değerlendirilmelidir. Konsepsiyon zamanı, yaşam tarzı, alkol alımı ve diğer faktörler dikkate alınmalıdır. Multipl aktif eklemi olan ve önemli fonksiyonel yetmezliği olan hastalarda ; metotreksat başlangıç ajanıdır. Zaman fonksiyonel hasar için kritik faktördür. Bu yüzden en hızlı etki başlangıcı olanla başlamak mantıklıdır. Ek olarak; NSAİİ'ler ve düşük doz prednizon (<10 mg/gün) bir köprü tedavisi olarak önerilebilir. Bir intraartiküler enjeksiyon, diz eklemi gibi sadece bir inflamasyonlu eklem varsa uygulanabilir. Mesleki ve fizik tedavide splintler, adaptif cihazlar ve egzersiz önerilir. Dr. Weinblatt'ın tedavi yaklaşımı bizim izlem polikliniği yaklaşımımıza çok benzerdir. Hekim için zor olan erken dönemdeki veya tedavi edilmemiş ileri dönemdeki hasta değildir, daha ziyade multipl tedaviyle (metotreksatı da kapsayan) başarısızlığa uğramış hastadır. Böyle durumlarda , bir görüş toksisite yok fakat etkinlik azsa, metotreksatın dozunu arttırmaktır. Parenteral metotreksat uygulamasına başlanabilir ve doz 30-35 mg/haftada folik asit veya folinik asitle kombin edilir. Diğer görüşler azatioprin veya 2. basamak tedavilerin bir kombinasyonunu kapsar. Başlangıç kombinasyonu genellikle metotreksat + sulfasalazindir (\pm hidroklorokin). Bu tedavi başarısız olursa diğer potansiyel kombinasyon; metotreksat + düşük doz siklosporin A'dır. Bu kombinasyon siklosporin A'yı tek başına kullanmaya tercih edilir çünkü bu kombinasyon daha az toksik ve maliyeti düşük olan siklosporin kullanımına izin vermektedir. Bizim uygulamalarımızda metotreksat dozunu 15 mg. üstüne çıkarmak yerine azatioprin, siklosporin gibi bir sitotoksik ilacı başlamak yönünde bir eğilim vardır. Son yıllarda metotreksat + siklosporin kombinasyonu tercih edilmektedir. Fizik tedavi ve uğraşı tedavisi bu hastaların tedavisinde oldukça önemlidir. Bu hastaların çoğu ortopedik yaklaşımlardan özellikle total

eklem artroplastisinden yarar görürler. Tedavinin maliyeti de dikkate alınmalıdır. Önemli olan yalnızca medikasyonun değil, aynı zamanda takibin, izlemin de maliyetidir. Biz aynı zamanda etkisiz tedavi kullanımına bağlı yaşam kalitesinde düşüklüğe ve sakatlığa bağlı dolaylı maliyetleri de hesaplamalıyız.

KAYNAKLAR

1. Edward D. Harr: Treatment of rheumatoid arthritis. Kelley WN, Harris ED, Ruddy S, Sledge CB, ed. Textbook of rheumatology. Philadelphia: Saunders Company.
2. Ferraccioli G, Salaffi F, Nervetti A, et al. Slow-acting drugs-Outcome is no different than 15 years ago. J Rheumatol 1990; 117:1249.
3. Pincus T, Callahan LF. The 'side effects'of rheumatoid arthritis: Joint destruction, disability and early mortality. Br J Rheumatol 1993; 32 (Suppl 1): 28-37.
4. Fuchs HA, Pincus T. Radiographic damage in rheumatoid arthritis: Description by nonlinear models. J Rheumatol 1992; 19(11):1655-58.
5. Gilkeson G, Polisson R, Sinclair H, et al. Early detection of carpal erosions in patients with rheumatoid arthritis: Apilot study of magnetic resonance imaging. J Rheumatol 1988; 15:1361.
6. Stross JK. Relationships between knowledge and experience in the use of disease modifying antirheumatic agents: A study of primary care practitioners. JAMA 1989; 262:2721.
7. Pincus T, Marcum SB, Callahan LF, et al. Long-term drug therapy for rheumatoid arthritis: seven rheumatology private practises: I.Nonsteroidal antiinflammatory drugs. J Rheumatol 1992; 19:1874-84.
8. American collage of rheumatology and Ad Hoc Committee on clinical guidelines:Guidelines of the management of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1996; 39:713-31.
9. Harris EDJR. Rheumatoid arthritis:Pathophysiology and implications for therapy.N Engl J Med 1990; 322:1277-89.
10. Wilkens RF. Prognostic staging for therapy of rheumatoid arthritis. Semin Arthritis Rheum 1991; 21(suppl 1):40-3.
11. Lorig KR, Lubeck D, Kraines RG, et al. Outcomes of self-help education for patients with arthritis. Arthritis Rheum 1985; 28:680.
12. Lorig K. Development and dissemination of an arthritis patient education course. Fam Community Health 1986; 9:23.
13. Jason M IV, Dixon ASJ. Intraarticular pressure in rheumatoid arthritis of the knee: III. Pressure changes during joint use. Ann Rheum Dis 1970; 29:401.
14. Harris ED Jr, Emkey RD, Nichols JE. Low-dose prednisone therapy in rheumatoid arthritis: A double-blind study. J Rheumatol 1983; 10:713.

15. Iglehart IW III, Sutton JD, Bender JC, et al. Intravenous pulsed steroids in rheumatoid arthritis: A comparative dose study. *J Rheumatol* 1990; 17:159-62.
16. Wong CS, Champion G, Smith MD, et al. Does steroid pulsing influence the efficacy and toxicity of chrysotherapy? A double-blind, placebo controlled study. *Ann Rheum Dis* 1990; 49:370-2.
17. Singh G, Fries JF, Williams CA, et al. Toxicity profiles of disease modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1991; 18:188-94.
18. Williams DG. Autoantibodies in rheumatoid arthritis. Klippel JH, Dieppe PA, ed. *Rheumatology*. Mosby, London, 1988: 5.2.1.
19. Roins CP, Noble S, Faulds D. Sulphasalazine. A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in the treatment of rheumatoid arthritis. *Drug* 1995; 50:137-56.
20. Van de Putte LB, van Riel PL. Rheumatoid arthritis new trends in therapy. *Clin Exp Rheumatol* 1995; 13 suppl:27-30.
21. Kimberly RP, Plotz PH. Clinical pharmacology in rheumatic disease. Salicylates including aspirin and sulfasalazine. Kelley WN, Harris ED, Ruddy S, Sledge CB, ed. *Textbook of Rheumatology*. Philadelphia: WB Saunders Company, 1989: 749.
22. Lakhanpal S, Luthra HS. D penicillamine in Felty's Syndrome. *J Rheumatol* 1985; 12:703.
23. Bonnwarth B, Labot L, Maride Y. Methotrexate in rheumatoid arthritis. *Drug* 1994; 47:25-50.
24. Prof.Dr.Mehmet Beyazova, Prof.Dr.Yeşim Gökçe Kutsal: *Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon*, 2000.
25. Luqmani RA, Palmer RG, Bacon PA. Azathioprine, cyclophosphamide and chlorambucil. *Baillieres Clin Rheumatol* 4:595-619.
26. Mason M, Currey HLF, Barnes CG, et al. Azathioprine in rheumatoid arthritis. *Br Med J* 1969; 420-2.
27. Fauci Ayoung KR Jr. Immunoregulatory agents. In: Kelley WN, Harris ED Jr, Ruddy S, Sledge CB, eds. *Textbook of rheumatology*. Philadelphia: WB Saunders, 1993: 797-821.
28. Baker GL, Kahl LE, Zee BC, et al. Malignancy following treatment of rheumatoid arthritis with cyclophosphamide: Long-term case-control follow up study. *Am J Med* 1987; 83:1-9.
29. Radis CD, Kahl LE, Baker GL, et al. Effects of cyclophosphamide on the development of malignancy and on long-term survival of patients with rheumatoid arthritis: A 20 year follow-up study. *Arthritis Rheum* 1995; 38:1120-27.
30. Kahn MF, Bedoiear M, de Sze S. Immunosuppressive drugs in the management of malignant severe rheumatoid arthritis. *Proc R Soc Med* 1967; 60:130.
31. Bensen W, Tugwell P, Roberts RM. Combination therapy of cyclosporin with methotrexate and gold in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1994; 21:2034-38.
32. Furst DE. Innovative treatment approaches for rheumatoid arthritis. Cyclosporin, leflunomide and nitrogen mustard. *Baillieres Clin Rheumatol* 1995; 9:711-29.
33. Kalden JR, Mauger B. Biologic agents in the treatment of inflammatory rheumatic diseases. *Curr Opin Rheumatol* 1995; 7:191-7.
34. Fox DA. Biological therapies: A novel approach to the treatment of autoimmune disease. *Am J Med* 1995; 99: 82-8.
35. Pitzolis C, Choy E, Kingsley G. Monoclonal antibody therapy in rheumatic disease. *Presse Med* 1994; 23: 532-9.
36. Jasin HE, Lightfoot E, Davis LS. Amelioration of antigen induced arthritis in rabbits treated with monoclonal antibodies to leucocyte adhesion molecules. *Arthritis Rheum* 1992; 35:541-9.
37. Kavanaugh AF, Davis LS, Nichols AL. Treatment of rheumatoid arthritis with a monoclonal antibody to intercellular adhesion molecule 1 (ICAM 1). *Rheumatology in Europe* 1995; 24:196-8.
38. Anthony Markham and Harriet M. Lamb. Infliximab. A review of its use in the management of rheumatoid arthritis. *Drugs* 2000 Jun; 59 (6) 1341-59.
39. Feldmann M, Elliott MJ, Woody JN, et al. Anti-tumor necrosis factor-alpha therapy of rheumatoid arthritis. *Adv Immunol* 1997; 64:283-350.
40. Knight DM, Trinh H, Le J, et al. Construction and initial characterization of a mouse - human chimeric anti-TNF antibody. *Mol Immunol* 1993; 30 (16):1443-53.
41. Harriman G, Harper LK, Schaible TF. Summary of clinical trials in rheumatoid arthritis using infliximab, an anti-TNF alpha treatment. *Ann Rheum Dis* 1999; 58 Suppl 1:161-4.
42. Taylor PC, Chapman P, Elliot MJ, et al. Reduced granulocyte traffic and chemotactic gradients in rheumatoid joints following treatment with anti TNF alpha monoclonal antibody. *Br J Rheumatol* 1998; 37 Suppl 1:29.
43. Maini RN, Taylor PC, Paleolog E, et al. Anti-tumour necrosis factor specific antibody (infliximab) treatment provides insights into the pathophysiology of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1999; 58 Suppl 1:156-60.
44. Feldmann M, Paleolog E, Taylor P, et al. The mechanism of action of anti-TNF alpha therapy in rheumatoid arthritis. (abstract no.SH 1.5). *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 1998; 358 (1) Suppl 1:R197.
45. Perkins DJ, St Clair EW, Misukonis MA, et al. Reduction of NOS2 overexpression in rheumatoid arthritis patients treated with anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody (cA2). *Arthritis Rheum* 1998 Dec; 41:2205-10.
46. Jarvis B, Faulds D. Etanercept: a review of its use in rheumatoid arthritis. *Drugs* 1999; Jun 57(6):945-66.
47. Centocor Inc. Prescribing information for Remicade™ (Infliximab) for IV Injection. Malvern (PA). USA; Nov 1999.
48. Immunex Corporation. Enbrel™: etanercept prescribing information. Seattle (WA); May 1999.

49. Spencer-Green G. Etanercept (Enbrel™): Update on therapeutic use. (abstract)
50. Ravinder Maini, E William St Clair, Ferdinand Breedveld, Daniel Furst, Joachim Kalden, Michael Weisman, Josef Smolen, Paul Emery, Gregory Harriman, Marc Feldmann, Peter Lipsky, for the ATTRACT study group. Infliximab (chimeric anti-tumour necrosis factor alpha monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomised phase III trial. *The Lancet*. 1999; 354: Dec 4.
51. Achiron A, Pras E, Gilad R et al. Open controlled therapeutic trial of intravenous immunoglobulin in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1992; 49:1233-36.
52. Moynier M, Cosso B, Brochier J, et al. Identification of class II HLA alloantibodies in placenta eluted gamma globulins used for treating rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1987; 30:375-81.
53. Csuka ME, Carrera GF, McCarty DJ. Treatment of intractable rheumatoid arthritis with combined cyclophosphamide, azathioprine, and hydroxychloroquine. A follow up study. *JAMA* 1986; 255:2315-19.
54. McCarty DJ, Carrera GF. Treatment of intractable rheumatoid arthritis with combined cyclophosphamide, azathioprine, and hydroxychloroquine. *JAMA* 1982; 248:1718-23.
55. McCarty DJ. Suppress rheumatoid inflammation early and leave the pyramid to the Egyptians. *J Rheumatol* 1990; 17:115-8.
56. McCarty DJ. Personal experience in the treatment of seropositive rheumatoid arthritis with drugs used in combination. *Semin Arthritis Rheum* 1993; 23:42-9.
57. Gibson T, Emery P, Armstrong RD, et al. Combined D-Penicillamine and chloroquine treatment of rheumatoid arthritis—a comparative study. *Br J Rheumatol* 1987; 26:279-84.
58. Farr M, Kitis G, Bacon PA. Sulphasalazine in rheumatoid arthritis: combination therapy with D-Penicillamine or sodium aurothiomalate. *Clin Rheumatol* 1988; 7:242-8.
59. Lee S, Solomon G. Combination D-penicillamine and methotrexate therapy: proposal for early and aggressive treatment for rheumatoid arthritis. *Bull Hosp Jt Dis Orthop Inst* 1990; 50:160-8.
60. Shiroky JB, Watts CS, Neville C. Combination Methotrexate and sulphasalazine in the management of rheumatoid arthritis: case observations. *Arthritis Rheum* 1989; 32:1160-64.
61. Nisar M, Carlisle L, Amos RS. Methotrexate and sulphasalazine as combination therapy in rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1994; 33:651-4.
62. Tiliakos NA, et al. Low-dose cytotoxic drug combination therapy in intractable rheumatoid arthritis: two years later.
63. Butler D, Tiliakos N. Low-dose cytotoxic drug combination therapy in intractable rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1985; 28(suppl): 15.
64. Tiliakos NA. Single-agent versus combination cytotoxic therapy: the case for combination therapy. In: Wilkens RF, Dahl SL, eds. *Therapeutic controversies in the rheumatic diseases*. New York: Grune and Stratton, 1987: 295-305.
65. Brawer AE. The combined use of oral methotrexate and intramuscular gold in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988; 31:R10.
66. Dougados M, Duchesne L, Amor B. Bromocriptine and cyclosporine A combination therapy in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988; 31:1333-34.
67. Waterworth RF. The use of sulphasalazine and azathioprine in combination to treat rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1989; 28:456.
68. Langevitz P, Kaplinsky N, Ehrenfeld M, et al. Intractable RA—treatment with combined methotrexate, azathioprine and hydroxychloroquine. *Br J Rheumatol* 1989; 28:271-2.
69. Bitter T. Combined disease-modifying chemotherapy for intractable rheumatoid arthritis. *Clin Rheum Dis* 1984; 10:417-28.
70. Bunch TW, O'Duffy JD, Tompkins RB, et al. Controlled trial of hydroxychloroquine and D-penicillamine singly and in combination in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1984; 27:267-76.
71. Taggart AJ, Hill J, Astbury C, et al. Sulphasalazine alone or in combination with D-penicillamine in rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatology* 1987; 26:32-6.
72. Walters MT, Cawley M. Combined suppressive drug treatment in severe refractory rheumatoid disease: an analysis of the relative effects of parenteral methylprednisolone, cyclophosphamide, and sodium aurothiomalate. *Ann Rheum Dis* 1988; 47:924-9.
73. Scott DL, Dawes PT, Tunn E, et al. Combination therapy with gold and hydroxychloroquine in rheumatoid arthritis: a prospective, randomized, and placebo-controlled study. *Br J Rheumatol* 1989; 28:128-33.
74. Williams HJ, Ward JR, Reading JC, et al. Comparison of auranofin, methotrexate, and the combination of both in the treatment of rheumatoid arthritis. A controlled clinical trial. (Comment). *Arthritis Rheum* 1992; 35:1406-07.
75. Lopez Mendez A, Daniel WW, Reading JC, Ward JR, Alarcon GS. Radiographic assessment of disease progression in rheumatoid arthritis patients enrolled in the cooperative systematic studies of the rheumatic diseases program randomized clinical trial of methotrexate, auranofin, or a combination of the two. *Arthritis Rheum* 1993; 36:1364-69.
76. Porter DR, Capell HA, Hunter J. Combination therapy in rheumatoid arthritis—no benefit of addition of hydroxychloroquine to patients with a suboptimal response to intramuscular gold therapy. *J Rheumatol* 1993; 20:645-9.
77. Luthra HS. The Midwest Cooperative Rheumatic Disease Study Group: double-blind study comparing auranofin and hydroxychloroquine alone or in combination in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1990; 33:25.

78. Trnavsky K, Gatterova J, Linduskova M, Peliskova Z. Combination therapy with hydroxychloroquine and methotrexate in rheumatoid arthritis. *Z Rheumatol* 1993; 52:292-6.
79. Faarvang KL, Egsmose C, Kryger P, Podenphant J, Ingeman-Nielsen M, Hansen TM. Hydroxychloroquine and sulphasalazine alone and in combination in rheumatoid arthritis: a randomised double blind trial. *Ann Rheum Dis* 1993; 52:711-5.
80. Haar D, Solvkaer M, Unger B, Rasmussen KJ, Christiansen L, Hansen TM. A double-blind comparative study of hydroxychloroquine and dapsone, alone and in combination, in rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 1993; 22:113-8.
81. Wilkens RF, Urowitz MB, Stablein DM, et al. Comparison of azathioprine, methotrexate, and the combination of both in the treatment of rheumatoid arthritis. A controlled clinical trial. *Arthritis Rheum* 1993; 36:1183-84.
82. Möttenen T, Hannonen P, Leirisalo-Repo M, Nissila M, Kautiainen H, Korpela M, et al. Comparison of combination therapy with single-drug therapy in early rheumatoid arthritis: a randomised trial. FIN-RA Co trial group. *Lancet* 1999; 353:1568-73.
83. Stein CM, Pincus T, Yocum D, Tugwell P, Wells G, Gluck O, Kraag G, Torley H, Tesser J, McKendrey R, Brooks RH. Combination treatment of severe rheumatoid arthritis with cyclosporine and methotrexate for forty-eight weeks: an open label extension study. The methotrexate – cyclosporine combination study group. *Arthritis Rheum* 1997 Oct; 40 (10): 1843-51.
84. Proudman SM, Conaghan PG, Richardson C, Griffiths B, Green MJ, Mc Gonagle D, Wakefield RJ, Reece RJ, Miles S, Adebajo A, Gough A, Helliwell P, Martin M, Huston G, Pease C, Veale DJ, Isaacs J, Van der Heijde DM, Emery P. Treatment of poor –prognosis early rheumatoid arthritis. A randomized study of treatment with methotrexate, cyclosporine A, and intraarticular corticosteroids compared with sulfasalazine alone.
85. Boers M, Ramsden M. Long acting drug combinations in rheumatoid arthritis: a formal overview. *J Rheumatol* 1991; 18:316-24.
86. Kloppenburg M, Diikmaus BA, Breedweld FC. Antimicrobial therapy for rheumatoid arthritis. *Baillieres Clin Rheumatol* 1995; 9:759-69.
87. Langevitz P, Livneh A, Bank I, Pras M. Benefits and risks of minocycline in rheumatoid arthritis. *Drug Saf* 2000 May; 22(5):405-14.
88. Smolen JS. Efficacy and safety of the new DMARD leflunomide: Comparison to placebo and sulfasalazine in active rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 1999; 28 Suppl 112 :15-21.
89. Manna SK, Aggarwal BB. Immunosuppressive leflunomide metabolite (A77 1726) blocks TNF-dependent nuclear factor kappa B activation and gene expression. *J Immunol* 1999; 162:2095-102.
90. Fox DA. The role of T cells in the immunopathogenesis of rheumatoid arthritis :new perspectives. *Arthritis Rheum* 1997; 40:598-609.
91. Breedveld FC. New insights in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1998; 25 Suppl 53:3-7.
92. Smolen JS, Tohidast-Akrad M, Gal A, Kunaver M, Eberl G, Zenz P, et al. The role of T-lymphocytes and cytokines in rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 1996; 25:1-4.
93. Feldman M, Brennan FM, Maini RN. The role of cytokines in rheumatoid arthritis. *Ann Rev Immunol* 1996; 14:397.
94. Steiner G, Tohidast-Akrad M, Witzmann G, Vesely M, Studnicka-benke A, Gal A, et al. Cytokine production by synovial T cells in rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 1999; 38:202-13.
95. P.Emery. Disease modification in rheumatoid arthritis with leflunomide. *Scand J Rheumatol* 1999; 28 suppl 112: 9-14.
96. Schiff MH. Leflunomid versus methotrexate: A comparison of the European and American experience. *Scand J Rheumatol* 1999; 28 suppl 112:31-5.
97. Mödder G. Radiosynoviorthesis. Involvement of nuclear medicine in rheumatology and orthopedics. *Rheumatoid and related Joint Disorders* 1995; 13-7.
98. Jaffe I. Comparison of the effect of plasmapheresis and penicillamine on the level of circulating rheumatoid factor. *Ann Rheum Dis* 1963; 22:71.
99. Clinical applications of therapeutic apheresis. *Journal of Clinical Apheresis*. Vol 15, numbers ½, 2000.
100. Rothwell R, Davis P, Gordon P, et al. A controlled study of plasma exchange in the treatment of severe rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatism* 1980; 23:785-90.
101. Karch J, Klippel J, Plotz P, et al. Lymphapheresis in rheumatoid arthritis: a randomized trial. *Arthritis Rheumatism* 1981; 24:867-73.
102. Wallace D, Goldfinger D, Lowe C, et al. A double blind, controlled study of lymphoplasmapheresis versus sham apheresis in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 1982; 306:1406-10.
103. Verdict W, Dequeker J, Ceuppens J, et al. Effect of lymphoplasmapheresis on clinical indices and T cell subsets in rheumatoid arthritis: a double-blind controlled study. *Arthritis Rheumatism* 1983; 26:1419-26.
104. Dwosh I, Giles A, Ford P. Plasmapheresis therapy in rheumatoid arthritis: a controlled double-blind, crossover trial. *N Engl J Med* 1983; 308:1124-29.
105. Felson D, Durst D, La Valley M, et al. Results of a randomised double blind trial of Prosorba column for treatment of severe rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatism* 1998; 41:364.
106. Furst DE, Felson D, Gendreau M. Patients with severe rheumatoid arthritis responding to treatment respond again on retreatment. *Arthritis Rheumatism* 1998; 41:316.
107. Kotzin BL, Strober S, Englemn EG, et al. Treatment of intractable rheumatoid arthritis with total lymphoid irradiation. *N Engl J Med* 1981; 305:969-76.

108. Trentham DE, Belli JA, Anderson RJ, et al. Clinical and immunologic effects of fractionated total lymphoid irradiation in refractory rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 1981; 305:976-982.
109. Strober S, Field EM, Kotzin BL, Hoppe RT, Engleman EC, Tanay AS, Kaplan HS. Treatment of intractable rheumatoid arthritis with total lymphoid irradiation (TLI): Immunological and clinical changes. *Radiother oncol* 1983 Aug; 1(1):43-52.
110. Trentham DE, Belli JA, Bloomer WD, Anderson RJ, Lane H, Reinherz HL, Austen KF: 2,000=centiGray total lymphoid irradiation for refractory rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1987 Sep; 30(9):980-7.

111. Hanly JG, Hassan J, Moriarty M, Whelan A, Feighery C, Bresnihan B. Lymphoid irradiation in intractable rheumatoid arthritis: effects on the production of immunoglobulins and rheumatoid factors. *Clin Exp Immunol* 1985 Dec; 62(3):647-56.
112. William J. Koppman. Arthritis and allied conditions. *A Textbook of Rheumatology* 1138-40.

Geliş Tarihi: 26.02.2002

Yazışma Adresi: Dr. Özlem LEVENT
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon AD
ANKARA