

Romatoid Artritli Hastalarda İkinci Basamak İlaç Kullanım Sürelerinin Toplam Hastalık Sürelerine Oranları ve İlaçların Kesilme Nedenleri

The Ratio of Second-Line Drug Usage Time to Disease Duration and Reasons for Drug Cessation in Rheumatoid Arthritis Patients

Reyhan TUNCAI, Emel EKŞİOĞLU, Eda GÜRÇAY, Aytül ÇAKCI

Sağlık Bakanlığı Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Kliniği, Ankara, Türkiye

Özet

Amaç: Romatoid artritli (RA) hastalarda tedavideki amaç hastalık aktivitesini kontrol altına almaya yönelik ilaçları (DMARD) kullanarak eklem hasarını ve özürllülüğü minimuma indirmektir. Ancak bu ilaçların etki ve yan etki profilleri ilaç kullanımını sınırlandırabilmektedir.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmada 85 RA'lı hastanın DMARD kullanma oranı, ilaç kullanma süresinin (ay) toplam hastalık süresine (ay) bölünmesiyle % (yüzde) olarak hesaplanmış; ilaçların yan etkileri ve ilaç kesilme nedenleri sorgulanmıştır.

Bulgular: Hastalık süresince en uzun kullanılan ilaç sulfasalazin (%27) olarak bulunmuştur. Sülfasalazin ve antimalaryaller en fazla etkisizlik (sırasıyla %35,7, %47,8), metotreksat gastrointestinal intoleransı (%36,4), siklosporin nefrotoksitesi (%71,4), leflunomid hematolojik yan etki ve hepatotoksitesi (%37,5), altın preparatları yeni ilaçların çıkması (%70,8) nedeniyle kesilmiştir.

Sonuç: RA tedavisinde etkinin maksimum, yan etkinin minimum olduğu ilaçlara halen ihtiyaç duyulmaktadır.

Türk Fiz Tıp Rehab Derg 2006;52:158-62

Anahtar Kelimeler: Romatoid artrit, hastalık modifiye edici ilaçlar, yan etki

Summary

Objective: The aim in the treatment of rheumatoid arthritis (RA) is to reduce disability and articular destruction to a minimum with the help of disease modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs). However, their efficacy and side effects profile may limit the usage of these drugs.

Materials and Methods: In this study, DMARDs usage ratio was calculated by dividing total drug usage time (month) by disease duration (month). The side effects and reasons for drug cessation were investigated in 85 RA patients.

Results: Sulfasalazine was determined as the drug used for the longest period (27%) during the disease duration. Sulfasalazine and antimalarial drugs were stopped for their ineffectiveness at rates of 35.7% and 47.8%, respectively. Methotrexate was stopped for gastrointestinal intolerance (36.4%), cyclosporin for nephrotoxicity (71.4%), leflunomide for hematologic side effects and hepatotoxicity (37.5%), and gold salts due to unavailability (70.8%).

Conclusion: Drugs having maximum efficacy and minimum side effects are still needed in rheumatoid arthritis treatment.

Turk J Phys Med Rehab, 2006;52:158-62

Key Words: Rheumatoid arthritis, disease modifying anti-rheumatic drugs, side effects

Giriş

Romatoid artrit (RA), etiyolojisi belli olmayan, simetrik, eroziv sinovit ile karakterli, kronik, progresif, sistemik, otoimmün bir hastalıktır (1-4).

RA tedavisi, semptomları gidermeye yönelik non-steroid

anti-inflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) ve steroidlerin yanısıra, hastalık aktivitesini kontrol altına almaya yönelik ilaçlar (DMARD) ile fizik tedavi ve rehabilitasyon uygulamalarından oluşur. RA tedavisinde kullanılan DMARD'lar yalnızca ağrı ve özürllülüğü azaltmayı değil; aynı zamanda eklem hasarının ilerlemesini yavaşlatarak RA'ya bağlı olarak uzun dönemde gelişen sosyal ve ekonomik kayıpları azaltabilir

(5,6). DMARD'ların bu etkilerine rağmen klinik ve gözlemsel çalışmalar bu ilaçların çoğunlukla 2-3 yıl içinde kesildiğini göstermektedir (7). Özellikle uzun dönemde tedaviye cevap elde edilememesi; hastalık aktivitesinin artması ve hastalığın ilerlemesinin kontrol altına alınamaması ilaç kesilmesi problemlerine neden olmaktadır (5). Ayrıca ilaç tedavisi sırasında ortaya çıkan yan etkilerde bu durumun artmasına katkıda bulunmaktadır (8).

Bu çalışmanın amacı; kliniğimizde takip edilen RA'lı hastalarda her bir DMARD'ın kullanım süresinin, toplam hastalık süresine oranını belirlemek, ilaca bağlı yan etkileri ve ilaçların kesilme nedenlerini ortaya koymaktır.

Gereç ve Yöntem

SB Ankara Dışkapı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon polikliniğine Eylül 2002-Ocak 2004 tarihleri arasında başvuran, 1987 American College of Rheumatology (ACR) (9) kriterlerine göre RA tanısı almış, takipte olan 18 yaşından büyük 85 hasta ardışık olarak çalışmaya alındı. Hastaların yaş, cinsiyet, meslek, hastalık süresi (yıl) kaydedildi.

Hastaların geçmişte ve halen kullandıkları DMARD'ları kullanma süreleri (ay) sorgulandı. Her hasta için bu ilaçları kullanma oranı; ilaç kullanım süresinin (ay), toplam hastalık süresine (ay) bölünmesiyle yüzde (%) olarak hesaplandı. Kombine tedavi alan hastalarda kullanılan DMARD'lar süre ve yan etki açısından ayrı ayrı sorgulandı.

İlaç kesilme öyküleri ve yan etkiler hasta ile yüzyüze görüşme yöntemi ile hastaların bildikleri kadar söyledikleri ile elde edildi (örneğin hepatotoksisite; karaciğer testlerim yükseldi veya ilaç karaciğerime dokundu, hematolojik yan etki; kanımda düşme oldu, nefrotoksisite; böbrek testlerim bozuldu). Kesilme nedenleri etkisizlik, remisyon, gastrointestinal (GİS) intoleransı, GİS kanama, hematolojik yan etki, hepatotoksisite, akciğer (AC) toksisitesi, nefrotoksisite, göz toksisitesi, yeni ilaçların çıkması, allerji ve diğer olarak gruplandırıldı.

İstatistik sonuçları gruplar normal dağılıma uymadığı için ortanca, 25. ve 75. yüzdeler dilim olarak, diğer sonuçlar sayı ve yüzde şeklinde verildi.

Bulgular

Hastaların 72'si (%84,7) kadın, 13'ü (%15,3) erkekti. Yaş ortalaması $49,32 \pm 11$, 80 yıl, hastalık süresi ortalaması $17,75 \pm 6,3$ yıl idi. Hastaların 69'u (%81,2) ev hanımı, 13'ü (%15,3) emekli, 3'ü (%3,5) çalışıyordu. Hastaların eğitim durumları incelendiğinde %84,7'sinin okuma yazmasının olmadığı, ilkokul öncesi veya ilkokul mezunu oldukları dikkati çekmekte idi (Tablo 1).

Hastaların kullandığı ilaçların dağılımı Tablo 2'de sunuldu. RA tedavisinde kullandıkları ilaçların kullanım süresi oranları hesaplandığında hastalık süresince en uzun süre kullandıkları DMARD'ın sülfasalazin (SAZ) (%27) olduğu bulundu. Tüm DMARD'ların kullanım oranı ortanca, 25. ve 75. yüzdeler dilim değerleri Tablo 3'de belirtildi. DMARD tedavisinin kesildiği hastaların kesilme nedenleri Tablo 4'de sunuldu. Bazı hastaların ilaçlarının kesilmesinde birden fazla faktörün etkili olduğu görüldü.

SAZ kullanan 76 hastanın 26'sında (%34,2) ilaç kesilmişti. İlaç kesilmesinin nedenleri sıklık sırasıyla ilaç etkisizliği (%35,7), GİS intoleransı (%17,9) ve hematolojik yan etki (%14,3) olarak tespit edildi.

Metotreksat (MTX) kullanan 70 hastanın 19'unda (%27,1) tedavi kesilmişti. MTX kesilmesi için en sık rastlanan neden %36,4 ile GİS intoleransı olarak saptandı.

Antimalaryallerle tedavi görmüş 49 hastanın 23'ünde (%46,9) ilaç kesilmişti. Kesilme nedenleri 11 hastada (%47,8) ilaç etkisizliği, 4 hastada (%17,4) göz toksisitesi, 4 hastada (%17,4) GİS intoleransı ve 4 hastada (%17,4) allerji şeklinde belirlendi.

Siklosporin kullanan 12 hastanın 7'sinde (%58,3) ilaç kesilmişti, nedenleri 5'inde (%71,4) ilaç nefrotoksisitesi, 2'sinde (%28,6) etkisizlik olarak kaydedildi.

Leflunomid (LEF) kullanan 23 hastadan 8'inde (%34,7) olan ilaç kesilme sebepleri: 3 hastada (%37,5) hematolojik yan etki, 3 hastada (%37,5) hepatotoksisite, 1'inde (%12,5) allerji, 1'inde (%12,5) diğer nedenler olarak sıralanıyordu.

Halen altın preparatları kullanılan yoktu, ancak daha önce kullanıp bırakan 24 hasta vardı. Hastalardan 17'si (%70,8) yeni ilaçlar çıktığı için ilaçlarının değiştirildiğini bildirirken, 5'i (%20,8) etkisizlik, 1'i (%4,2) remisyon, 1'i (%4,2) GİS intoleransı geliştiğini ifade etti.

Tedavi süresine bağlı yan etki sıklığı incelendiğinde; SAZ için allerji, GİS kanama, GİS intoleransı ve hematolojik yan etkinin erken dönemde ortaya çıktığı, hepatotoksisitenin geç dönemde, ilaç etki-

Tablo 1. Hastaların eğitim durumları.

Eğitim durumu	N	%
Okuma yazma yok	25	29,4
İlkokul öncesi	8	9,4
İlkokul mezunu	39	45,9
Ortaokul mezunu	6	7,1
Lise mezunu	6	7,1
Üniversite	1	1,2
Toplam	85	100

Tablo 2. DMARD tedavisini halen kullanan ve kullanıp bırakan hastaların dağılımı.

	Halen kullanan hasta sayısı	Kullanıp bırakan hasta sayısı	Toplam
Sülfasalazin	50 (%65,8)	26 (%34,2)	76
Metotreksat	51 (%72,9)	19 (%27,1)	70
Antimalaryal	26 (%53,1)	23 (%46,9)	49
Siklosporin	5 (%41,7)	7 (%58,3)	12
Leflunomid	15 (%65,3)	8 (%34,7)	23
Altın Preparatları	0	24 (%100)	24
İnfliksımb	6 (%100)	0	6
Steroid	41 (%67,2)	20 (%32,8)	61
NSAİİ	66 (%100)	0	66

sizliğinin ise herhangi bir zamanda olabileceği dikkati çekmektedir (Grafik 1). MTX'de ise alerji ve hepatotoksiste erken dönemde; nefrotoksiste ve hematolojik yan etkiler daha geç dönemde çıkmıştır (Grafik 2). Antimalaryal ilaçlarda ise göz toksisitesi ve GİS intoleransı erken dönemde, ilaç etkisizliği ise herhangi bir dönemde olabilmektedir (Grafik 3).

Tartışma

RA'nın ilaç tedavisi, semptomları baskılayıcı özelliklerine rağmen hastalığın seyri üzerine etkinliği olmayan steroid ve NSAİİ'ler ve hastalığı kontrol eden DMARD'lardan oluşur.

RA tedavisinde sık kullanılan DMARD'lardan biri SAZ'dır. Bizim hastalarımızda hastalıkları boyunca SAZ'ın en yüksek oranda kullanıldığı (%27), kesilme nedenlerinin ise en fazla etkisizlik (%35,7), daha sonra GİS intoleransı (%17,9) ve hematolojik yan etki (%14,3) olduğu tespit edilmiştir. Benzer şekilde RA'lı 102 hastanın 5 yıllık takibinde, etkisizliğe bağlı kesilme oranı %40, yan etki gelişme oranı %25,4 olarak tespit edilmiştir (10). Beş yılın sonunda SAZ kullanım oranını Jones %22 (11), Porter %26 (12); Wijnands ise 3 yılın sonunda bu oranı %50 olarak bildirmiştir (13). Bir meta analizde 15 yılın sonunda SAZ ortalama kullanım süresi 4,8 yıl, yan etkiler %43,4 ile GİS intoleransı, %20,7 ile allerjik reaksiyonlar olarak bulunmuştur (14). SAZ, LEF ve MTX'in karşılaştırıldığı bir çalışmada kullanım süresi ortalama 23 ay ve yan etki en sık ilaç kesilme sebebi bulunmuştur (15). Ülkemizde yapılan bir çalışmada ilaç kullanım süresi ortalama

36,37±28,45 ay, ilaç etkisizliği %14,7, yan etki nedeniyle kesilme oranı %31,1 olarak bulunmuştur (16). SAZ tedavisinin etkinliğini ve yan etkilerini araştıran bir meta-analiz, GİS'deki yan etkileri %10, dermatolojik yan etkileri %7, hepatotoksisteyi %4 ve nötropeniye %2 kesilme nedeni olarak tespit etmiştir (17). İlaçın etkisizliğine bağlı kesilme oranı literatürde %21,2-%53 arasında değişmektedir (18,19). Başka bir çalışmada SAZ kullananlarda üst abdominal rahatsızlıklar (%39) ve bulantının (%7,3) sık görüldüğü bildirilmiştir (20). Bizim hastalarımızda SAZ kullanımında tolerabilite yüksek olmakla birlikte, ilaç etkisizliği uzun süreli kullanımını sınırlandırmıştır.

MTX, RA'lı hastalarda altın standart bir ilaçtır. Çalışmamızda MTX'in kullanım oranı %17, en sık kesilme nedeni GİS intoleransı %36,4 olarak bulunmuştur. Keysser ve ark.'ı (14) 15 yıl takip ettikleri 1681 RA'lı hastanın %39,6'sının MTX'e devam ettiğini ve ortalama 4,6 yıl kullanıldıklarını, en sık yan etkinin GİS intoleransı olduğunu (%37,4) ve etkisizlik nedeniyle en az kesilen ilaçın MTX olduğunu kaydetmişlerdir. Benzer bir çalışmada MTX kullanan 460 hasta 12 yıl takip edilmiş ve sonuçta %53 hastanın ilaca devam ettiği; %17 hastada ise yan etki nedeniyle kesildiği, en sık yan etkinin ise GİS yan etkiler olduğu bulunmuştur (21). Wolfe (22) ortalama ilacın kesilme süresini 23 ay, Van Gestel (23) ise yaklaşık 53 ay, Aletaha ve arkadaşları (15) ise 28 ay olarak bulmuştur. MTX alan 425 hastanın bir yıllık takibinde ilk altı ayda %52,3; ikinci altı ayda %36,6 kullanım oranı tesbit edilmiştir (24). Farklı bir çalışmada MTX'in yüksek etki, düşük toksisite ve uzun kullanım süresi ile en çok reçete edilen DMARD olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada 5 yılın so-

Tablo 3. Hastaların DMARD'ları kullanım oranları.

	Kullanım oranları ortalama	Kullanım oranı % 25 dilim	Kullanım oranı % 75 dilim
Sülfasalazin	27	10	64,5
Metotreksat	17	8	33
Antimalaryal	8	3	25,5
Siklosporin	3,5	2,25	6,75
Leflunomid	1,5	1	4,25
Altın Preparatları	4,5	2	17,75
İnfliksımab	6,5	3	14,25

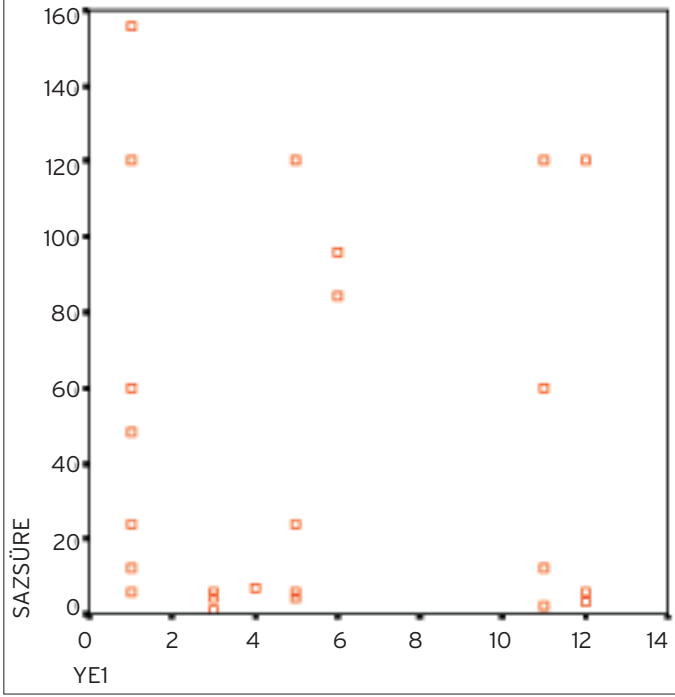
Tablo 4. DMARD tedavisi kesilme nedenlerinin dağılımı.

	Sülfasalazin %	Metotreksat %	Antimalaryal %	Siklosporin %	Leflunomid %	Altın preparatları %
Remisyon	0	0	0	0	0	4,2
Etkisizlik	35,7	0	47,8	28,6	0	20,8
Gastrointestinal intolerans	17,9	36,4	17,4	0	0	4,2
Gastrointestinal kanama	3,6	9,1	0	0	0	0
Hematolojik yan etki	14,3	13,6	0	0	37,5	0
Hepatotoksiste	7,1	9,1	0	0	37,5	0
Akciğer toksisitesi	0	18,2	0	0	0	0
Nefrotoksiste	0	0	0	71,4	0	0
Göz toksisitesi	0	0	17,4	0	0	0
Yeni ilaçların çıkması	0	0	0	0	0	70,8
Allerji	10,7	4,5	17,4	0	12,5	0
Diğer	10,7	9,1	0	0	12,5	0

nunda MTX almaya devam eden hasta oranı %55 olarak tespit edilmiştir (8). MTX'in uzun dönem kullanımının araştırıldığı bir çalışmada 5 yılın sonunda ilacı almaya devam oranı %64,9 yıl sonunda %50 bulunmuştur. Bu çalışmada MTX ile birlikte folik asit ve düşük doz prednizolon alan hastaların daha uzun süre MTX kullandı-

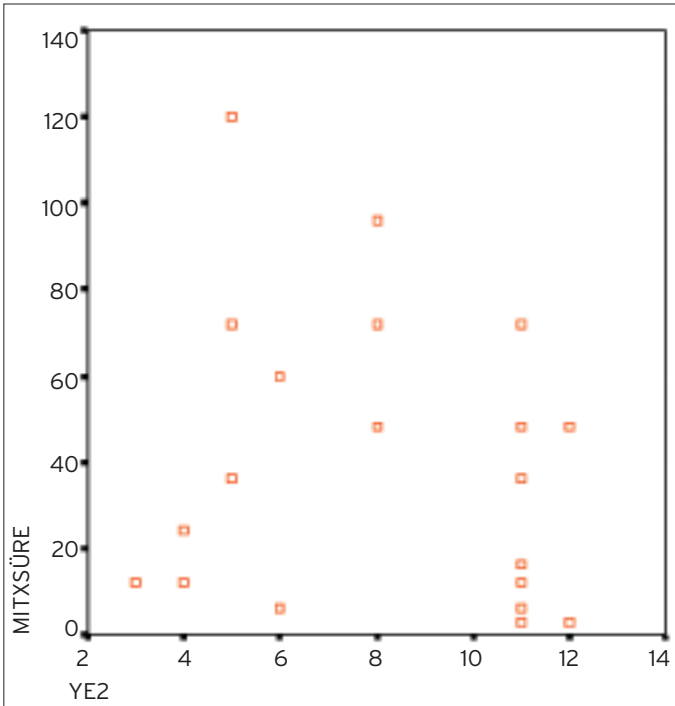
ğı tespit edilmiştir (25). DMARD'ların uzun dönem kullanımının araştırıldığı bir çalışmada en uzun kullanılan DMARD'ın MTX olduğu; folik asit alanlarda 61,7 ay, almayanlarda 30,3 ay bulunmuştur (7). Çalışmamızda MTX ile birlikte kombine steroid ve folik asit kullanan hastalar ayrıca değerlendirilmemiştir. Yapılan bir meta analizde 60 aylık sürede MTX'in kesilme süresi 41 ay bulunmuş; MTX'in etkisizlikten ziyade toksisite nedeniyle kesildiği saptanmıştır (18). Ülkemizde yapılan bir çalışmada MTX'in kullanım süresi $37,40 \pm 16,64$ ay, yan etki nedeniyle kesilme oranı %8,53 olarak bulunmuş ancak ilaç etkisizliği nedeniyle ilaç sonlandırılması bizim çalışmamıza benzer şekilde saptanmamıştır (16). Diğer bir çalışmada sonuçlarımızı destekler şekilde MTX'in belirgin şekilde üst gastrointestinal toksisite (%32,2) yaptığı bulunmuştur (20). Felson ve ark.'nın (26) ikinci basamak ilaçların etkinliğini ve toksisitesinin karşılaştırdığı meta-analizde MTX'in hepatotoksisite nedeniyle kesilme oranı %10,3 olarak tespit edilmiştir ki bizim oranımızda da benzer şekilde %9,1 olarak bulunmuştur. Bu sonuçlar bize MTX'in RA tedavisinde etkin bir ilaç olmasına karşın özellikle GİS yan etki profili nedeniyle kullanım oranının düştüğünü göstermiştir.

Antimalaryaller uzun etkili ilaçlar içinde en güvenilir olanlardır, ancak etkinlikleri zayıftır. Hidroksiklorokin (HCQ) 5 yılın üzerinde kullanma oranı literatürde %19 olarak belirlenmiş, genellikle tedavinin ilk 2 yılında etkisizlik nedeniyle kesildiği bildirilmiştir (22). Ülkemizde yapılan bir çalışmada etkisizliğe bağlı kesilme klorokinde (CQ) %15,78; HCQ'da %14,28 olarak saptanmıştır. Aynı çalışmada CQ kullanım süresi ortalama $71,95 \pm 45,61$ ay; HCQ için $56 \pm 22,44$ ay olarak bulunmuştur (16). Wolfe ve ark. (22) HCQ'nun kesilme süresini 2,01 yıl olarak bulmuşlar, nedenleri ise sırasıyla gastrointestinal, döküntü ve oftalmik yan etkiler olarak kaydetmişlerdir. İlaç uyumsuzluğu da CQ ve HCQ'nun kesilme nedenlerinden biridir. Yılmaz ve ark. (16) CQ kullanan 25 hastadan biri periyodik göz kontrollerini yaptırmadığı için ilaç kesilmiş, 3 hasta düzenli kontrol yaptırdığı halde gelişebilecek retinal toksisiteden korktuğu için ve



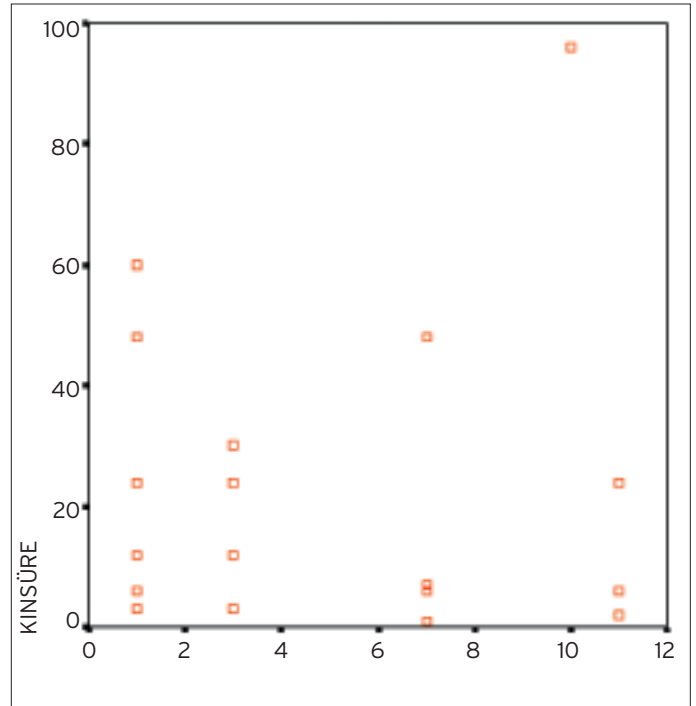
Grafik 1. Sülfasalazin tedavi süresi (ay), yan etki sıklığı.

1. Etkisizlik 2. Remisyon 3. Allerji 4. Gastrointestinal kanama 5. Hematolojik yan etki 6. Hepatotoksisite 7. Göz toksisitesi 8. Akciğer toksisitesi 9. Nefrotoksisite 10. Yeni ilaçların çıkması 11. Gastrointestinal intolerans 12. Diğer



Grafik 2. Metotreksat tedavi süresi (ay), yan etki sıklığı.

1. Etkisizlik 2. Remisyon 3. Allerji 4. Gastrointestinal kanama 5. Hematolojik yan etki 6. Hepatotoksisite 7. Göz toksisitesi 8. Akciğer toksisitesi 9. Nefrotoksisite 10. Yeni ilaçların çıkması 11. Gastrointestinal intolerans 12. Diğer



Grafik 3. Antimalaryal ilaçların tedavi süresi (ay), yan etki sıklığı.

1. Etkisizlik 2. Remisyon 3. Allerji 4. Gastrointestinal kanama 5. Hematolojik yan etki 6. Hepatotoksisite 7. Göz toksisitesi 8. Akciğer toksisitesi 9. Nefrotoksisite 10. Yeni ilaçların çıkması 11. Gastrointestinal intolerans 12. Diğer

4 hasta ekonomik nedenlerle ilacı kendileri kesmiştir. Bizim çalışmamızda antimalaryal kullanım oranı %8 bulunmuş; en önemli kesilme nedeni ise etkisizlik (%47,8) olarak saptanmıştır. Diğer çalışmalardan farklı olarak göz tutulumu ve GİS yan etkisi eşit oranda (%17,4) tespit edilmiştir. Antimalaryal ilaçların temininin ülkemiz koşullarında zor olması hastanın ilaca uyumunu bozmuş olabileceği ve sonuçta etkisizlik oranımızın yüksek olduğu düşünülmüştür.

Leflunomid son yıllarda RA tedavisine giren bir ilaç olmasına rağmen hastaların %1,5 oranında ilaca devam ettiği saptanmıştır. Leflunomid kullanan 479 hastanın 3 yıl takip edildiği bir çalışmada %62 hastanın tedaviyi bıraktığı tespit edilmiştir (27). Aletaha ve ark. (15) ise ortalama kullanım süresini 20 ay ve bu ilacın MTX'e kıyasla yan etki nedeniyle daha önce kesildiğini, en önemli yan etkilerinin diare (%5-15), döküntü, alopesi ve karaciğer enzim yüksekliği olduğunu kaydetmişlerdir (%5). Çalışmamızda ise diare hiçbir hastamızda saptanmazken en sık hepatotoksisite ve hematolojik yan etkiler gözlenmiştir.

Halen altın tedavisi kullanan hastamız olmamasına rağmen daha önceden kullanan 24 hastanın %4,5 oranında ilaca devam ettiği bulunmuştur. Japon hastalarda altı aylık kullanım oranı % 40,4 olarak bulunmuştur (24). Araştırmamızda ilacın kesilmesinin (%70,8) nedeni yan etkiden ziyade kullanıldığı yıllarda ilacın temininin güç olması ve MTX gibi yeni, ucuz, temini kolay ilaçların piyasaya çıkmış olmasından kaynaklanabilir. Papadopoulos ve ark. (8) ilacın en sık etkisizlik ve toksisite nedeniyle kesildiğini (%22,6); en belirgin yan etkisinin de döküntü olduğunu saptamışlardır.

Bizim sonuçlarımız SAZ'ın en çok kullanılan, ancak etkisizlik nedeniyle kesilmek zorunda kalınan, MTX'in ise etkinliği yüksek olmakla birlikte özellikle GİS yan etkileri nedeniyle idamesi zor olan ilaçlar olduğunu göstermiştir. Ancak çalışmamızda hastaların eğitim seviyelerinin düşük olması ve yan etki bilgilerinin hastalardan sorgulanarak elde edilmesi sonuçlarımızı etkilemiş olabilir. Ayrıca hastanemizde çalışmanın yapıldığı tarihlerde dosya takip sisteminin olmaması geriye dönük tam doğru bilgilere ulaşmamızı engellemiş olabilir. Bu açıdan optimal şartlarda ve fazla hasta sayısı ile yapılacak bir araştırma ilaç kullanım oranları hakkında daha sağlıklı bilgi verebilir.

Klinik sonuçlarımıza göre RA tedavisinde kullanılan DMARD'ların yan etki insidanslarının artmasına bağlı olarak kullanım oranlarının düşebileceği unutulmamalıdır. RA'nın kronik, progresif, destrüktif bir hastalık olduğu göz önünde bulundurulduğunda, halen tolerabilitesi yüksek ve etkinliği fazla ilaçlara ihtiyaç duyulduğu bir gerçektir.

Kaynaklar

- Zvaifler NJ. Etiology and pathogenesis of Rheumatoid Arthritis. In: McCarty DJ, Koopman WJ, editors. Arthritis & Allied Conditions. 12th ed. Philadelphia: Lea & Febiger; 1993. p. 723-36.
- Fuchs HA, Sergent JS. Rheumatoid Arthritis: The Clinical Picture. In: Koopman WJ, editor. Arthritis & Allied Conditions. 13th ed. Pennsylvania: Williams & Wilkins; 1997. p. 1041-70.
- Harris ED. Clinical Features of Rheumatoid Arthritis. In: Kelley WN, Harris ED, Ruddy S, Sledge CB, editors. Textbook of Rheumatology. 4th ed. Philadelphia: WD, Saunders; 1993. p. 874-911.
- Ergin S. Romatoid Artrit ve Sjögren Sendromu. Beyazova M, Gökçe Kutsal Y, editörler. Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon. 1. basım. Ankara: Güneş Kitabevi; 2000. s. 1549-76.
- American College of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid Arthritis Guidelines. Guidelines for the management of rheumatoid arthritis 2002 update. Arthritis Rheum 2002;46:328-46.
- O'Dell JR. Treating strategies for rheumatoid arthritis. N Engl J Med 2004;350:2591-602.
- Maradit-Kremers H, Nicola PJ, Crowson CS, O'Fallon WM, Gabriel SE. Patient, disease, and therapy-related factors that influence discontinuation of disease modifying antirheumatic drugs: a population-based incidence cohort of patients with rheumatoid arthritis. J Rheumatol 2006;33:248-55.
- Papadopoulos NG, Alamanos Y, Papadopoulos IA, Tsifetaki N, Voulgari PV, Drosos AA. Disease modifying antirheumatic drugs in early rheumatoid arthritis: a long-term observational study. J Rheumatol 2002;29:261-6.
- Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1988;31:315-24.
- Mundo A, Pedone V, Lamanna G, Cervini C. Sulfasalazine: Side effect and duration of therapy in patients with rheumatoid arthritis. Clin Ther 1997;148:7-13.
- Jones E, Jones JV, Woodbury JFL. Response to sulphasalazine in rheumatoid arthritis: Life table analysis of a 5-year follow up. J Rheumatol 1991;18:195-8.
- Porter DR, McInnes I, Hunter J, Capell HA. Outcome of second line therapy in rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 1994;53:812-5.
- Wijnands MJ, van't Hof MA, van Leeuwen MA, van Rijswijk MH, van de Putte LB. Long term second line treatment: a prospective drug survival study. Br J Rheumatol 1992;31:253-8.
- Keysser M, KeyBer G, Keysser C. Long term application of disease modifying antirheumatic drugs (DMARD). A single-center, observational study of 1681 patients with rheumatoid arthritis (RA). Z Rheumatol 1999;58:267-76.
- Aletaha D, Stamm T, Kapral T, Eberl G, Grisar J, Machold KP, Smolen JS. Survival and effectiveness of leflunomide compared with methotrexate and sulfasalazine in rheumatoid arthritis: a matched observational study. Ann Rheum Dis 2003;62:944-51.
- Yılmaz L, Aslan G, Bodur H. Romatoid artriti hastalarda ikinci basamak ilaç kullanımı. Romatizma 2003;18:141-50.
- Tugwell P, Welch V, Suarez-Almazor M, Shea B, Wells G. Efficacy and toxicity of old and new disease modifying antirheumatic drugs. Ann Rheum Dis 2000;59 (Suppl):32-5.
- Maetzel A, Wong A, Strand V, Tugwell P, Wells G, Bombardier C. Meta-analysis of treatment termination rates among rheumatoid arthritis patients receiving disease modifying anti-rheumatic drugs. Rheumatology (Oxford) 2000;39:975-81.
- Situnayake RD, Grindulis KA, McConkey B. Long term treatment of rheumatoid arthritis with sulfasalazine, gold, or penicillamine: a comparison using life-table methods: Ann Rheum Dis 1987;46:177-83.
- Jiang L, Zhao N, Ni L. Retrospective study of adverse events in patients with rheumatoid arthritis treated with second line drugs. Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi 2002;23:213-7.
- Wluka A, Buchbinder R, Mylvaganam A, Hall S, Harkness A, Lewis D, et al. Longterm methotrexate use in rheumatoid arthritis: 12 year follow up of 460 patients treated in community practice. J Rheumatol 2000;27:1864-71.
- Wolfe F. The epidemiology of drug treatment failure in rheumatoid arthritis. Baillieres Clin Rheumatol 1995;9:619-32.
- Van Gestel AM, Haagsma CJ, Furst DE, van Riel PL. Treatment of early rheumatoid arthritis patients with slow acting anti-rheumatic drugs. Baillieres Clin Rheumatol 1997;11:65-82.
- Nagashima M, Shu G, Yamamoto K, Yamahatsu S, Yoshino S. The ability of disease modifying antirheumatic drugs to induce and maintain improvement in patients with rheumatoid arthritis. Epidemiology of DMARDS treatment in Japan. Clin Exp Rheumatol 2005;23:27-35.
- Hoekstra M, Van Der Laar MA, Bernelot Moens HJ, Kruijsen MW, Haagsma CJ. Longterm observational study of methotrexate use in a Dutch cohort of 1022 patients with rheumatoid arthritis. J Rheumatol 2003;30:2325-9.
- Felson DT, Anderson JJ, Meenan RF. The comparative efficacy and toxicity of second-line drugs in rheumatoid arthritis: Results of two meta analyses. Arthritis Rheum 1990;33:1449-61.
- Hoekstra M, Tobi H, Jansen TL, Bernelot Moens HJ, Brouwers JR, van de Laar MA. Leflunomide in the treatment of rheumatoid arthritis. An analysis of predictors for treatment continuation. Br J Clin Pharmacol 2005;60:319-25.