

Romatoid Artrit ve Hastalığı Modifiye Edici Antiromatizmal İlaçlar Rheumatoid Arthritis and Disease Modifying Antirheumatic Drugs

Rengin GÜZEL

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Adana, Türkiye

Özet

Romatoid Artrit'te, hastalığı modifiye edici antiromatizmal ilaç (DMARD) tedavisine erken dönemde başlanması hastalık kontrolü, eklem hasarının engellenmesi ve fonksiyonların korunması açısından çok önemlidir. Kullanılan DMARD'larda toksisite izlemi dikkatle yapılmalıdır. Yetersiz yanıt alınan olgularda agresif tedaviler fark yaratabilir ve ek stratejilerin zaman kaybetmeden dikkate alınması gereklidir. Bu derlemede daha yaygın olarak kullanılan metotreksat, sulfasalazin ve leflunomid üzerinde durulmuştur. Gebelik veya operasyon gibi bazı özel durumlar, ilk ilaç seçimi ve çoklu ilaç seçenekleri hakkında özet pratik bilgiler verilmiştir. *Türk Fiz Tıp Rehab Derg 2008; 54 Özel Sayı 1: 25-30*

Anahtar Kelimeler: Metotreksat, sulfasalazin, leflunomid, romatoid artrit, DMARD

Summary

It has now been well established that in Rheumatoid Arthritis early treatment with disease modifying antirheumatic drugs (DMARDs) should be initiated to control the inflammatory activity, structural damage and function. Toxicity of the drugs should be monitored carefully. In cases with insufficient response aggressive treatment options can create a difference so additional strategies should be taken into consideration in time. This review mentions about the more commonly prescribed DMARDs such as methotrexate, sulphasalazine and leflunomide. Practical tips on special situations like pregnancy, lactation and perioperative period are given, first drug choice and combination therapies are summarized. *Turk J Phys Med Rehab 2008; 54 Suppl 1: 25-30*

Key Words: Methotrexate, sulphasalazine, leflunomide, rheumatoid arthritis, DMARD

Romatoid Artrit'te (RA) ilaç tedavisinin tarihsel süreci göz önüne alındığında 1985'lere kadar nonsteroidal antiinflamatuar ilaçlar (NSAİİ) ile hastanın izlendiği, DMARD (disease modifying antirheumatic drugs, hastalığı modifiye edici ilaçlar) tedavisine başlamak için belirli bir sürenin geçmesini gerektiren ve 'yavaş başla ve yavaş git' şeklinde özetlenebilecek klasik tedavi piramidi geçerliydi. Ancak DMARD tedavisi almayan RA hastalarında radyolojik erozyonların %70'inin hastalığın ilk 2 yılı içinde geliştiği, hastaların %80'inde fonksiyonel durumun 5-15 yıl içinde belirgin şekilde bozulduğu, hastalığın işgücü kaybına yol açtığı ve yaşam süresini azalttığına ortaya konması ile 1985-1995 yılları arasındaki dönemde bu tedavi piramidi yıkılmış ve 1995'lerden sonra erken agresif tedavi yaklaşımları benimsenmiştir. Günümüzde RA tedavisinde amaç radyolojik hasarı engelleyerek hastalığın ilerlemesini durdurmak, inflamasyonu ve hastalığın eklem dışı bulgularını kontrol altında tutarak yaşam kalitesini koruyabilmektir. Bu amaçla ulaşılabilmesi için hastalığa erken tanı konup, DMARD tedavisine en kısa süre içinde başlanması gerekmektedir (1-4).

Semptomların başlaması ve DMARD tedavisi arasında geçen sürenin ortalama olarak 15 gün veya 123 gün olduğu iki grup RA hastası 2 yıl sonra değerlendirildiğinde, radyolojik eklem hasarını değerlendiren Sharp skoru ve hastalık aktivite skorları erken tedavi grubunda belirgin şekilde daha düşük bulunmuştur (5).

RA'da kullanılan DMARD tedavileri Tablo 1'de özetlenmiştir. Biyolojik ajanlar ayrıca ele alınacağı için bu derlemede daha yaygın olarak kullanılan metotreksat (MTX), sulfasalazin (SSZ) ve leflunomid (LEF) tedavisi üzerinde durulacaktır. Gebelik veya operasyon gibi bazı özel durumlar, ilk ilaç seçimi ve çoklu ilaç seçenekleri hakkında özet pratik bilgiler verilecektir.

Metotreksat

Tüm dünyada en yaygın kullanılan DMARD'dır. 1988'de RA'da kullanım için FDA (Amerikan İlaç ve Gıda Dairesi) onayı aldıktan sonra yaklaşık 500.000 RA hastasına önerilmiştir (6,7).

Etki mekanizması

MTX bir folik asit antagonistidir. Dehidrofolat redüktazı inhibe ederek, hücre proliferasyonunda önemli olan pürin metabolitlerinin sentezini azaltır. Ancak bu antiproliferatif etki için RA'da kullanılan dozların çok üzerinde dozlar gereklidir. RA'daki etkisi daha çok antiinflamatuvar özelliği ile ilgilidir. Adenozin seviyesini ve antiinflamatuvar sitokinleri artırırken proinflamatuvar sitokinleri azaltır (IL6 ve IL 1B). İlaç kesildikten sonra hastalıkta alevlenme olması da bu özelliklerle ilişkilidir (7).

Klinik farmakoloji

Başlangıç dozu 7.5-10 mg/haftadır. Haftada bir tek doz veya 12 saat aralarla verilen 2-3 doz şeklinde uygulanır. 4-8 hafta içinde pozitif yanıt alınmazsa ve toksisite yoksa, doz artırılır (2.5-5 mg/hafta, her ay). Tedavinin yetersiz olduğuna karar verilmesi için dozun 20-25 mg/haftaya çıkılması veya oral tedavide olan ve yanıt alınamayan hastalarda subkutan (SC) veya intramusküler (IM) enjeksiyona geçilmesi önerilmektedir (8,9). MTX farmokokinetiği ile ilgili yapılan araştırmalarda düşük doz MTX'in oral alımından sonra emiliminin %20 ile %95 arasında değiştiği gösterilmiştir (10). 15mg/hafta dozundan daha yüksek dozlarda emilim %30 oranında azalır ve parenteral kullanım daha uygun olabilir. IM ve SC enjeksiyonlarda emilimin benzer olduğu bulunmuştur (9). 65 yaş üzerindeki hastalarda ve renal bozukluğu olanlarda daha düşük dozlar tercih edilmelidir. Remisyon sağlandığında (tam remisyon nadirdir), ilaç dozu azaltılabilir veya doz iki haftada bir verilebilir (7).

MTX'in RA'daki etkinliği iyi kanıtlanmış olmasına rağmen etki hastalar arasında değişkenlik göstermektedir ve tedavi yanıtını önceden değerlendirebilmek için güvenilir klinik veya moleküler belirteçler mevcut değildir. İlaç etkinliğini değerlendirmek için MTX'in serum seviyeleri kullanılamaz, çünkü ilaç 24 saat içinde dolaşımdan elimine olmaktadır ki bu süre standart haftalık dozajdan çok daha kısadır. MTX poliglutamalarının (MTXPG) eritrosit ve polimorfonükleer lökositlerdeki seviyesi klinik etkinlikle korele bulunmuştur. Eritrositlerdeki MTXPG seviyesi <60 nmol/l ise klinik yanıt daha düşüktür, ancak bu ölçüm teknik olarak güçtür ve pek çok merkezde yapılamamaktadır (11). MTX'in hücre içine alınması ve metabolizmasında etkili olan enzimlerdeki bireysel genetik varyasyonların, ilaç yanıtı ve potansiyel yan etkilerin gelişmesi konusunda bir öngörü sağlayabileceği düşünülmektedir. Henüz emekleme döneminde olan bu farmakogenomik çalışmalar sonucunda bir 'farmakogenetik indeks' değerlendirmesi elde edilebilirse ilerideki yıllarda belki de hangi hastanın ilaca daha iyi yanıt vereceğini, hangi hastada toksisite gelişebileceğini önceden tahmin edebilme olanağımız olacaktır (11,12).

Tablo 1. Romatoid Artrit'te kullanılan DMARD'lar.

Birinci jenerasyon	Üçüncü jenerasyon
Altın D-penisilamin Anti-malerialler Azathiopürin Siklofosamid Levamisol	Leflunomid
İkinci jenerasyon	Biyolojik ajanlar
Sulfasalazin Metotreksat Siklosporin	TNF- α inhibitörleri

Folat eklenmesi

Folik asit eklenmesi; gastrointestinal intolerans, stomatit, hepatotoksiste, alopesi gibi ilaca bağlı bazı yan etkileri azalttığı için pek çok hekim tarafından kullanılmaktadır. Folat alan hastalarda tedaviyi bırakma oranları daha düşüktür ancak etkinlik için biraz daha yüksek MTX dozları gerekebilir. MTX dozunun ertesi sabahında 5 mg folik asit verilir, yan etkiler devam ederse doz artırılabilir veya 24 saat sonrasında 5 mg folinik asite geçilebilir. Bir metaanaliz sonucunda MTX alan tüm hastalara rutin olarak folik asit verilmesi önerilmiştir (13). Folik asit eklenmesi ile karaciğer fonksiyon testlerindeki yükseklik azalmaktadır ve kemik iliği baskılanması riski daha azdır. Folat plazma homosistin seviyelerini azaltmaktadır. Hiperhomosistinemi koroner arter hastalığı için bağımsız bir risk faktörüdür ve RA hastalarındaki erken mortalitede aterosklerozun da önemi vardır. MTX kullanan RA hastalarına folik asit verilmesinin bu yönden de olumlu bir etkisi olabileceği düşünülmektedir (7).

İlaç etkileşimleri ve kontrendikasyonları

MTX alan hastalarda probenesid ve kotrimoksazol'den kaçınılmalıdır. Probenesid MTX klirensini %60 oranında azaltır ve kotrimoksazol kendisi de bir antifolat olduğu için ciddi kemik iliği supresyonu yapabilir. Aspirin'in MTX klirensini azalttığı bilinmektedir ve aspirin ile olan ilaç etkileşimi diğer NSAİİ'lara göre daha belirgindir, ancak bunun klinik önemi açık değildir. Salisilat veya NSAİİ'la birlikte kullanım sonucunda yan etki gelişimi bildirilen olgular genelde yüksek dozda MTX alan olgulardır. MTX ve NSAİİ toksisitesi klinik olarak nadirdir. Stabil dozda MTX alan hastada NSAİİ eklenmesi veya değiştirilmesi halinde serum kreatinin seviyelerinin değerlendirilmesi gereklidir (7).

Alkolizmi, kronik karaciğer hastalığı, renal yetmezliği, tedavi edilmemiş folat eksikliği, lökopeni, trombositopeni, ciddi anemi, immün yetmezliği olan hastalara MTX önerilmemelidir. Üreme çağındaki kadınlara MTX tedavisi ile uygun kontrasepsiyon önerilmelidir, emziren kadınlarda kullanılmaz. Gebe kalmak isteyen kadınlar tedaviyi 3-6 ay önce kesmelidir. Erkeklerde de konsepsiyondan 3 ay önce tedavinin kesilmesi önerilmektedir.

İzlem önerileri ve yan etkiler

Tedavinin bırakılması etkisizlikten daha çok yan etkilerle ilişkilidir. Buna rağmen, hastaların %50'si üç yıldan daha fazla süreyle MTX almaya devam etmektedirler ve bu oran diğer DMARD'lara göre daha yüksek bir orandır. Mukozit, alopesi, gastrointestinal intolerans ve transaminaz yüksekliği gibi yan etkiler genellikle hafif ve kendini sınırlar özelliktedir, ancak kemik iliği supresyonu, hepatotoksiste ve pulmoner toksiste gibi daha ciddi yan etkilerle de karşılaşılabilir. Tedavi başlangıcında akciğer grafisi, tam kan sayımı (CBC), karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, hepatit serolojisi değerlendirilir. Tedavi sırasında CBC ve karaciğer fonksiyon testleri (KCFT) ile toksisite monitorizasyonu rutin olarak yapılmalıdır (Tablo 2). İlaç ucuz olmasına rağmen bu izlem tedavi giderlerini artırmaktadır.

Karaciğer toksisitesi açısından inatçı aspartat aminotransferaz yüksekliği daha önemlidir. Hafif lökopeni ve trombositopeni genelde ilaca kısa süreli ara verilmesi ile veya spontan olarak iyileşir. Nadir rastlanan pansitopeni fatal olabilir, MCV yüksekliği klinisyeni bu yönden uyarmalıdır ve tedavisinde İV folinik asit önerilmektedir.

İlaça bağlı pulmoner toksiste (MTX pnömonisi), genellikle tedavinin ilk 2 yılı içinde gelişir, daha önceden kronik akciğer hastalığı olanlarda, transaminazları yüksek seyredenlerde ve ileri yaşta risk artmaktadır. Enfeksiyon bulgusu olmaksızın gelişen akut solunum yetmezliği, ateş ve öksürük ile karakterizedir. MTX pnömoni-

si şüphesi olduğunda ilaç hemen kesilmelidir, yüksek doz kortikosteroid ile genel destek tedavisi uygulanabilir, ventilasyon desteği de gerekebilir, mortalite %13 oranında bildirilmiştir (15).

Sulfasalazin

RA ile ilgili klinik çalışmalarda etkinliği gösterilmiştir, günümüzde daha çok kombinasyon tedavilerinde kullanılmaktadır (16). Nispeten ucuz bir ilaçtır ve tedavinin üçüncü ayından sonra monitörizasyon harcaması da düşüktür.

Etki mekanizması

Aktif parçası, 5 aminosalisilik asit değil sulfapiridindir. Etki mekanizması Tablo 3'te özetlenmiştir (17).

Klinik farmakoloji

İlaça başlama dozu genellikle 500 mg günde iki doz şeklindedir, birer hafta ara ile 500 mg'lık artışla tedrici olarak 2-3 gr/gün dozuna erişilir. Bu şekilde ilacın yarattığı gastrointestinal intolerans daha azdır. Dozun 3 gr/gün'ün üzerine çıkılması ek bir yarar sağlamaz ve toksisite riskini artırır (18).

İlaç etkileşimleri ve kontraendikasyonları

İlaç etkileşimi çok nadirdir, digoksin emilimi azalabilir. Kümülatif toksisitesi yoktur ve ilaçla direkt ilişkilendirilen ölüm çok nadirdir. Komorbid hastalığı olanlara da rahatlıkla önerilebilir (18).

İzlem önerileri ve yan etkiler

Tedavinin başlangıcında CBC, BUN ve elektrolitler ile KCFT değerlendirilir. Antinükleer antikor (ANA) ve glukoz 6-fosfat dehidrojenaz (G6PD) seviyeleri göz önüne alınır. Tedavi süresince CBC ilk 12 hafta, iki haftada bir; daha sonra 24 haftaya kadar 6 haftada bir değerlendirilir. KCFT'ye 6 haftada bir bakılır. Uzun dönemde ise CBC ve KCFT 3 ayda bir değerlendirilir. Hastalardan açıklanamayan ateş, kanama, morarma veya döküntü olması durumunda başvuru yapılması istenir (19).

Yan etkiler doz bağımlıdır, genellikle tedavinin ilk 6 ayı içinde ortaya çıkar ve geri dönüşümlüdür. Tedavinin ilk haftalarında hastaların %25'inde bulantı yakınması olur ve %10-15'i bu yüzden tedaviyi bırakır. Bulantı yaşlılarda, kadınlarda ve yavaş asetilatörlerde daha sıktır. Bulantının santral kaynaklı olduğu ve buna yönelik proklorperazin tedavisi ile engellenebildiği bildirilmiştir. Ülkemizde proklorperazin preparatı olmadığı için metoclopramide HCl veya trimethobenzamide HCl preparatları önerilmektedir (Panel tartışması, Romatizmal Hastalıklara Güncel Yaklaşım Sempozyumu, Gaziantep, 2007). Mukokutanöz reaksiyonlar hastaların yaklaşık %10'unda tedavinin ilk aylarında gelişir. Makülopapüler döküntü, ürtiker, fotosensitivite ve çok nadir olarak eritema multiforme veya Stevens-Johnson sendromu bildirilmiştir. Hematolojik toksisite; megaloblastik anemi, lökopeni, lenfopeni, nötropeni, trombositopeni veya kemik iliği baskılanması şeklinde olabilir. Tedavinin ilk 12 haftasında transaminaz yüksekliği gelişebilir, ilaç kesilince normaleşir ve tekrar başladığında yükselebilir, ancak ciddi karaciğer hasarı riski oluşturmaz.

Pratik tedavi önerileri ve dikkat edilmesi gereken noktalar şu şekilde özetlenebilir (19):

- G6PD eksikliği olanlara bu ilaç önerilmemelidir,
- Daha önce sulfonamidlere, oral hipoglisemik ajanlara karşı yan etki yaşamış olanlarda ilacın kullanımından kaçınılmalı,
- Yumuşak kontakt lenslerde renk değişikliği olabileceği, idrar, ter ve gözyaşı renginin turunculaşabileceği hastaya açıklanmalı,
- Sperm sayısında geri dönüşümlü bir azalma olabileceği söylenmelidir.

Leflunomid

1998'de FDA onayı almıştır.

Etki mekanizması

Bir ön ilaçtır, barsak submukozası ve karaciğerde aktif meta-

Tablo 2. Romatoid Artrit'te metotreksat kullanımında monitörizasyon önerileri (7).

Başlangıç	CBC, kreatinin, ALT, AST, ALP, bilirubin, albumin, Hepatit B ve C serolojisi, akciğer grafisi
4-8 hafta*	CBC, AST, ALT, albumin, kreatinin
Tedavi öncesi karaciğer biyopsisi	a) Daha önce aşırı alkol kullanımı b) AST seviyelerinin yüksekliği c) Kronik Hepatit B veya C enfeksiyonu
Tedavi sırasında karaciğer biyopsisi**	a) 12 aylık süre içinde yapılan AST ölçümlerinin 9 tanesinden 5'i (testler aylık yapıyorsa 12'den 6'sı) yüksekse (normalin üst sınırının üzerinde bir yükseklik) b) Albumin normal sınırların altında seyrediyorsa (RA kontrol altında olmasına rağmen)

CBC: tam kan sayımı, ALT: alanin aminotransferaz, AST: aspartat aminotransferaz, ALP: alkalen fosfat, RA: romatoid artrit
*Beyaz küre veya trombosit sayımı belirgin şekilde düşerse veya ciddi ve süregiden AST, ALT yüksekliği varsa MTX dozu azaltılmalı veya ilaç kesilmelidir. MTX nadiren ciddi hepatik yan etki oluşturduğu için bazı otörler AST, ALT monitorizasyonunun daha az sıklıkta yapılmasını önermektedirler (14).
** Karaciğer fonksiyon testleri sürekli yüksek seyreden ve biyopsiyi kabul etmeyen hastalarda veya biyopsi sonuçları IIIB veya İV olan hastalarda MTX kesilmelidir.

Tablo 3. Sulfasalazin'in etki mekanizması (17).

Nötrofil	Fonksiyonu ve rekrutmanını inhibe eder
Doğal öldürücü (NK) hücre	Apoptozisi indüklemeye yeteneklerini hızlandırır
T hücresi	IL-2 indüksiyonu ve proliferasyonu inhibe eder
B hücresi	İmmunoglobulini azaltır
Sitokinler	IL-6, TNF-α ve IL-12 seviyesini azaltır
Transkripsiyon faktörleri	NFκB'yi inhibe eder
Folat bağımlı enzimler	Pürin sentezini inhibe eder ve adenosin seviyelerini artırır
Fibroblastlar	Endotelial hücre proliferasyonunu ve yeni kan damarı oluşumunu inhibe eder

boliti olan A 77 1726'ya (malononitriloamid) dönüşür. Bu metabolit pirimidin sentezinde rol alan dihidrorotat dehidrogenaz'ı inhibe eder, böylece T hücre proliferasyonu engellenir (20).

Klinik farmakoloji

3 gün süreli 100 mg'lık yükleme dozu ile başlanır. Yükleme dozunun önerilmesinin nedeni ilacın yarı ömrünün 15 gün olmasıdır, bu rejim ile gerekli ilaç seviyesine ulaşılması daha kolaydır ve bu şekilde etki 4 haftada başlar. Ancak toksisite kaygısından ötürü bazı hekimler yükleme dozunu vermemektedir, yükleme dozu verilmediği hallerde ilaç 7 haftada etkili seviyeye ulaşır. Yaşlı veya komorbide problemleri olanlarda veya hızlı yanıt hedeflenmiyorsa yükleme dozu atlanır. İdame dozu 20 mg/gündür. Bu doz klinik olarak tolere edilemezse 10 mg'a inilir. MTX ile kombinasyon, yaşlı hastalarda kullanma gibi toksisite riskinin daha yüksek olduğu durumlarda ise doz 2 ay kadar 10 mg şeklinde verilir, klinik yanıtın yetersiz olması halinde 20 mg'a çıkılır (20,21).

İlaç etkileşimleri ve kontraendikasyonları

Warfarin alanlarda daha sık INR kontrolü yapılması, gerekirse Warfarin dozunun azaltılması önerilmektedir (22).

Karaciğer fonksiyon bozukluğu, hipoproteinemi ve ciddi renal hasarı olanlarda ilaç önerilmez.

İzlem önerileri ve yan etkiler

Yan etkileri SSZ'den daha sık, MTX'ten daha azdır. Diyare, dispepsi, bulantı, kusma gibi gastrointestinal yakınmalar olabilir. Diyare ilk 3 ayda gözlenir, %30'unda bir haftada ortadan kalkar, %35'inde bir aydan daha uzun süre devam edebilir. Döküntü, kaşıntı, alopesi gibi dermatolojik reaksiyonlar %10 civarındadır, ilk 2-5 ay içinde görülürler. Hafif orta derecede baş ağrısı, sersemlik, parestezi gelişebilir ancak ilacın kesilmesini gerektirmez. Hipertansiyonda kötüleşme olabilir. İlaça bağlı ciddi enfeksiyon bildirilmemiştir, malignite riskini artırdığına dair veri yoktur.

ALT ve AST tedavi başlangıcında ve ilk 6 ay, ayda bir; daha sonra 2-3 ayda bir değerlendirilmelidir. CBC ilk 6 ay, 2 haftada bir, daha sonra 8 haftada bir değerlendirilir. MTX ile birlikte kullanımda daha sık izlem gerekir.

Transaminaz artışı ilk 6 ayda daha sıktır. Beraberinde NSAİİ, MTX, alkol, hepatit, interstisyel akciğer hastalığı, renal yetmezliği ve pankreatiti olanlarda daha sıktır. Transaminaz yüksekliği genelde asemptomatiktir, hipoalbumemi veya protrombin zamanı uzaması ile ilişkili değildir. ALT veya AST artışında normal değerlerin üst sınırına (upper limit of normal, ULN) göre tedavinin nasıl şekillendirileceği kararı verilir (örn: (1) değer ULN'nin >1 - <2 katı: izleme de-

vam et, doz azaltmasına gerek yok (2) ULN'nin 2-3 katı: dozu azalt, testi daha sık tekrar et ve >2 katı sürerse ilacı kes (3) ULN'nin >3 katı: ilacı kes, hala yüksekse hızlı eliminasyona geç gibi.) (20,21).

Bazı hastalarda beyaz kürede geçici azalmalar saptanabilir, lökopeni genelde kalıcı değildir ve 2000-3000 civarındadır. Geçici trombositopeni olabilir.

İlacın plazma yarı ömrü 15 gün (5-40 gün) olduğu ve tek dozdan 36 gün sonra bile idrarda aktif metabolit saptandığı için ilaca bağlı ciddi yan etki gelişen hastalarda LEF eliminasyon prosedürü uygulanmalıdır. Bu amaçla 11 gün süre ile kolestramin 3X8 gr/gün veya aktif kömür 4X50 gr/gün uygulanır. İlacın aktif metaboliti olan A77 1726 peritoneal diyalizle temizlenmemektedir, hemodiyaliz ile klirens biraz hızlanmaktadır. Bu açıdan diyaliz eliminasyon için iyi bir seçenek değildir.

Hayvan çalışmalarında ciddi teratojenik etkileri bulunmuştur. İlacı bıraktıktan iki yıl sonra bile gebe kalmak istenirse plazma seviyelerine bakılması gerektiğinden (14 gün ara ile iki kez bakılan ölçümde <0.02 mg/L seviyesine inmiş olmalı) üreme çağındaki kadınlarda dikkatle kullanılmalıdır. Erkeklerde teorik olarak riskin düşük olduğu ve eliminasyon gerekmediğini belirten yazarlar olsa da (21), üretici firma erkeklerde de eliminasyon önermekte ve seviyenin azaldığı gösterildikten en erken 3 ay sonra konsepsiyona izin vermektedir.

DMARD Kullanımında Özel Durumlar: Gebelik, Laktasyon ve Perioperatif Dönem

Hamilelik planlayan, gebe kalan veya emziren kadınlarda DMARD kullanımı önerilmez, ancak gebelik sırasında hastalıkla ilişkili ciddi alevlenmeler olabileceğine riskleri tartışılmalıdır. Hidroksiklorokin en güvenli olduğu düşünülen ilaçtır, emzirme devam edebilir. Sulfasalazin ile inflamatuvar barsak hastalığı olan 300 kadında teratojenite gösterilmemiş olmasına rağmen, folik asit emilimini bozabileceği için nöral tüp defekti riskinin artabileceği düşünülmektedir. MTX teratojeniktir. Yüksek dozlarda kranial, santral sinir sistemi ve ekstremitelerde defektleri bildirilmiştir. Düşük dozlarda, plansız gerçekleşen gebeliklerde ilk trimesterde fetus kaybı %20 civarındadır. İlacı gebeliklerinin 11. haftasında kesen ve gebelikleri devam eden 20 kadının bebeklerinde belirgin anomaliye rastlanmamıştır. Süte geçtiği için emzirme kontrendikedir. Kortikosteroidlerin gebelikte uzun süreli kullanımı preeklamsi ve gestasyonel diyabet riskini artırır. Süte geçer ama <20 mg/gün dozlar güvenli kabul edilebilir, >20 mg/gün dozda ise, son ilaç dozundan

Tablo 4. Perioperatif dönemde antiromatizmal ilaç kullanımı önerileri (25)

İlaç	Öneri
MTX	Diğer yönden sağlıklı kişilerde devam edebilir.
Leflunomid	Yarı ömrü uzun olduğu için, ilaç kesilmesi problemlili olabilir ve büyük olasılıkla gerekli değildir, ancak halen perioperatif riski açık değildir.
Sulfasalazin, Azatiyoprin	İlaç operasyon günü kesilir, konu ile ilgili yayın az.
Hidroksiklorokin	Güvenli görünmekte, enfeksiyon riskini artırmaz, yarı ömrü uzundur.
TNF-α inhibitörleri	Sadece kısıtlı veriler mevcut, çalışmalar umut verici, cerrahiden birkaç hafta öncesinde kesilir, yara iyileşmesi tamamlanana dek verilmez. Yeni veriler ilacın daha kısa süreli kesilmesini veya devam etmesini destekleyebilir.
NSAİİ	Antitrombotik etkilerini ortadan kaldırmak için, yarı ömrünün 4-5 katı bir süre önce kesilir.
Aspirin	Trombosit fonksiyonunun inhibe edici etkisinden sakınmak için 7-10 gün önce kesilir.
Glukokortikoid	Kronik olarak glukokortikoid kullanan ve hipotalamo- pitüiter- adrenal aksı baskılanmış olan hastalarda tedavi kesilmez ve ek destek verilir. Yapılacak işleme göre doz ayarlanır.

sonraki 4 saat içinde emzirmemek bebeği koruyabilir. NSAİİ'lar ductus arteriozusun erken kapanmasına yol açtıkları için 32. haftada kesilmelidirler (23,24).

Tablo 3'te perioperatif dönemde antiromatizmal ilaç kullanımı önerileri özetlenmiştir. Yaşlı veya renal yetmezliği olan hastalarda MTX operasyondan 2-4 hafta önce kesilip, bir hafta sonrasında başlanabilir (25).

DMARD Kombinasyonları

DMARD kombinasyonlarının, RA'da tekli tedaviye göre daha etkili olduğu gösterilmiştir. DMARD kombinasyon tedavilerinde radyolojik eklem hasarı daha belirgin bir şekilde yavaşlamaktadır (26,27). Kombinasyon tedavisi basamak- çıkma şeklinde olabilir, tedavi bir DMARD'la başlar ve yetersiz yanıt halinde yeni DMARD'lar eklenir. Basamak- inme veya paralel yaklaşımlar da mevcuttur. Paralel yaklaşımda başlangıçtan itibaren çoklu ilaç birlikte kullanılır (28). Erken RA'da hastalığın mümkün olabildiğince çabuk baskılanması amacıyla basamak- inme yaklaşımı sıklıkla tercih edilir (29). Bu stratejide en toksik olan ilaç önce kesilir ve etkinlik/toksisite oranı en iyi olan ilaçla devam edilir. Yerleşmiş RA'sı olan hastalarda da mevcut tedaviye yanıt yetersizse veya tedavi altında bile yeni bir hastalık alevlenmesi varsa yeni bir DMARD eklenmesi yoluna gidilebilir veya hasta mevcut tedaviden bir diğer tekli veya kombine tedaviye kaydırılır (30). Özellikle MTX ile sulfasalazin ve/veya hidroklorokin veya TNF- α inhibitörlerinin kombinasyonlarının yarar/risk oranları olumlu bulunmuştur (27,31). MTX'in LEF, siklosporin veya altın ile kombinasyonları etkilidir (32). En sık kullanılan kombinasyon MTX+ SSZ'dir (30).

36 uzmanın erken RA'da tercih ettikleri ilk DMARD'ın hangisi olduğunun değerlendirildiği bir çalışmada en sık tercih edilen tedavi MTX veya LEF olarak saptanmıştır ve klinisyenlere yol gösterici olabilecek hastalık aktivite skoru (DAS 28), yapısal hasar ve RF pozitifliği durumuna göre hazırlanmış bir karar verme şeması oluşturulmuştur (33).

Bir grup yazar, erken RA'da 6 aylık ilk DMARD tedavisinin yetersiz olması halinde izlenebilecek stratejileri değerlendirmiştir. Yeni tedavi yaklaşımını belirlerken ilk kullanılan ilacın ne olduğu, hastalık aktivitesi, RF pozitifliği ve radyolojik eklem hasarı göz önünde tutulmalıdır. Hastalık aktivitesi halen orta-yüksek ise kortikosteroid eklenmesi, radyolojik hasar ilerliyorsa, özellikle RF (+) olan hastalarda bir biyolojik ajana geçilmesi önerilmektedir (34).

Sonuç olarak RA'da eklem hasarı erken başlamaktadır ve etkili tedaviye erken dönemde başlanması hastalık kontrolü, eklem hasarının engellenmesi ve fonksiyonların korunması açısından çok önemlidir. Kullanılan DMARD'larda toksisite izlemi dikkatle yapılmalıdır, yetersiz yanıt alınan olgularda agresif tedaviler fark yaratabilir ve ek stratejilerin zaman kaybetmeden dikkate alınması gereklidir.

Kaynaklar

1. Sokka T, Hannonen P, Möttönen T. Conventional disease-modifying antirheumatic drugs in early arthritis. *Rheum Dis Clin N Am* 2005; 31:729-44.
2. O'Dell JR. Treating rheumatoid arthritis early: a window of opportunity. *Arthritis Rheum* 2002; 46:283-5.
3. Landewe RB, Boers M, Verhoeven AC, Westhovens R, van de Laar MA, Markusse HM, et al. COBRA combination therapy in patients with early rheumatoid arthritis: long term structural benefits of a brief intervention. *Arthritis Rheum* 2002; 46:347-56.

4. Combe B. Early rheumatoid arthritis: strategies for prevention and management. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2007; 21:27-42.
5. Lard LR, Visser H, Speyer I, vander Horst-Bruinsma IE, Zwinderman AH, Breedveld FC, et al. Early versus delayed treatment in patients with recent-onset rheumatoid arthritis: comparison of two cohorts who received different treatment strategies. *Am J Med* 2001; 111:446-51.
6. Battistone MJ, Williams HJ. Disease-modifying antirheumatic drugs 3: methotrexate. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH editors. *Rheumatology*. 4th ed. Philadelphia: Mosby Elsevier; 2008. p. 449-59.
7. Swierkot J, Szechinski J. Methotrexate in rheumatoid arthritis. *Pharmacol Rep* 2006; 58:473-92.
8. Tugwell P, Bennett K, Gent M. Methotrexate in rheumatoid arthritis. Indications, contraindications, efficacy and safety. *Ann Intern Med* 1987; 107:358-66.
9. Brooks PJ, Spruill WJ, Parish RC, Birchmore DA. Pharmacokinetics of methotrexate administered by intramuscular and subcutaneous injections in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1990; 33:91-4.
10. Herman RA, Veng-Pedersen P, Hoffman J, Koehnke R, Furst DE. Pharmacokinetics of low-dose methotrexate in rheumatoid arthritis patients. *J Pharm Sci* 1989; 78:165-71.
11. Stamp L, Roberts R, Kennedy M, Barclay M, O'Donnell J, Chapman P. The use of low dose methotrexate in rheumatoid arthritis-are we entering a new era of therapeutic drug monitoring and pharmacogenomics? *Biomed Pharmacother* 2006; 60: 678-87.
12. Ranganathan P, McLeod HL. Methotrexate pharmacogenetics the first step toward individualized therapy in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006; 54:1366-77.
13. Whittle SL, Hughes RA. Folate supplementation and methotrexate treatment in rheumatoid arthritis: a review. *Rheumatology (Oxford)*. 2004; 43:267-71.
14. Yazici Y, Erkan D, Harrison MJ, Nikolov NP, Paget SA. Methotrexate use in rheumatoid arthritis is associated with few clinically significant liver function test abnormalities. *Clin Exp Rheumatol* 2005; 23:517-20.
15. Imokawa S, Colby TV, Leslie KO, Helmers RA. Methotrexate pneumonitis: review of the literature and histopathological findings in nine patients. *Eur Respir J* 2000; 15:373-81.
16. Dale J, Alcorn N, Capell H, Madhok R. Combination therapy for rheumatoid arthritis: methotrexate and sulfasalazine together or with other DMARDs. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2007; 3:450-8.
17. Ranganath VK, Furst DE. Disease-modifying antirheumatic drug use in the elderly rheumatoid arthritis patient. *Rheum Dis Clin N Am* 2007; 197-217.
18. Chatham WW. Traditional disease-modifying antirheumatic drugs: gold compounds, D-penicillamine, sulfasalazine and antimalarials. In Kopman WJ, Moreland LW editors. *Arthritis and allied conditions*. 15th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. p. 915-44.
19. Capell HA, Madhok R. Disease-modifying antirheumatic drugs 2: sulfasalazine. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH editors. *Rheumatology*. 4th ed. Philadelphia: Mosby Elsevier; 2008. p. 437-47.
20. Keystone E, Haraoui B. Disease-modifying antirheumatic drugs 4: leflunomide. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH editors. *Rheumatology*. 4th ed. Philadelphia: Mosby Elsevier; 2008. p. 461-9.
21. Toloza SMA, Alarcon GS. Methotrexate and leflunomide: use in the treatment of rheumatoid arthritis and other rheumatologic disorders. In Kopman WJ, Moreland LW editors. *Arthritis and allied conditions*. 15th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. p. 705-38.
22. Chonlahan J, Halloran MA, Hammonds A. Leflunomide and warfarin interaction: case report and review of the literature. *Pharmacotherapy* 2006; 26:868-71.
23. Golding A, Haque UJ, Giles JT. Rheumatoid arthritis and reproduction. *Rheum Dis Clin N Am* 2007; 33:319-43.
24. Chambers C, Koren G, Tutuncu ZN, Johnson D, Jones KL. Are new agents used to treat rheumatoid arthritis safe to take during pregnancy? Organization of Teratology Information Specialists (OTIS) study. *Can Fam Physician* 2007; 53:409-12.
25. Pieringer H, Stuby U, Biesenbach G. Patients with rheumatoid arthritis undergoing surgery: how should we deal with antirheumatic treatment? *Semin Arthritis Rheum* 2007; 36:278-86.

26. O'Dell JR, Leff R, Paulsen G, Haire C, Mallek J, Eckhoff PJ et al. Treatment of rheumatoid arthritis with methotrexate and hydroxychloroquine, methotrexate and sulfasalazine, or a combination of all three medications. *Arthritis Rheum* 2002; 46:1164-70.
27. Choy EH, Smith C, Dore CJ, Scott DL. A meta-analysis of the efficacy and toxicity of combining disease-modifying anti-rheumatic drugs in rheumatoid arthritis based on patient withdrawal. *Rheumatology* 2005; 44:1414-21.
28. Calguneri M, Pay S, Caliskaner Z, Apras S, Kiraz S, Ertenli I, et al. Combination therapy versus monotherapy for the treatment of patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 1999;17:699-704.
29. Boers M, Verhoeven AC, Markusse HM, van der Laar MA, Westhovens R, van Denderen JC et al. Randomised comparison of combined step-down prednisolone, methotrexate and sulphasalazine with sulphasalazine alone in early rheumatoid arthritis. *Lancet* 1997; 350:309-18.
30. Blom M, van Riel PL. Management of established rheumatoid arthritis with an emphasis on pharmacotherapy. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2007;21: 43-57.
31. Lipsky PE, van der Heijde DM, St Clair EW, Furst DE, Breedveld FC, Kalden JR et al. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. Anti-Tumor Necrosis Factor Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy Study Group. *N Engl J Med* 2000; 343:1594-602.
32. Kremer JM, Genovese MC, Cannon GW, Caldwell JR, Cush JJ, Furst DE et al. Concomitant leflunomide therapy in patients with active rheumatoid arthritis despite stable doses of methotrexate. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 2002; 137:726-33.
33. Le Loet X, Berthelot JM, Cantagrel A, Combe B, De Bandt M, Fautrel B et al. Clinical practice decision tree for the choice of the first disease modifying antirheumatic drug for very early rheumatoid arthritis: a 2004 proposal of the French Society of Rheumatology. *Ann Rheum Dis* 2006; 65:45-50.
34. Meyer O, Bandt M, Berthelot JM, Cantagrel A, Combe B, Fautrel B et al. Clinical practice format for choosing a second-line disease modifying anti-rheumatic drug in early rheumatoid arthritis after failure of 6 months' first-line DMARD therapy. *Joint Bone Spine* 2007; 74:73-8.