



Romatoid Artrit ve Seronegatif Spondartritlerin Tedavi Prensipleri

Doç. Dr. İzzet Fresko

ROMATOİD ARTRİT

Romatoid artrit, sinovyal eklemlerde iltihapla ve çeşitli eklem dışı bulgularla karakterize, kronik, otoimmün bir hastalıktır. Tüm dünyada eşit sıklıkta görülür ve prevalansı %0.8 civarındadır.

Tedavisinde ana amaç ağrıyı gidermek, hastalığın yol açtığı fonksiyon kaybını önlemek ve deformiteleri engellemektir.¹

İlk yapılması gereken hastanın eğitimidir. Hastalığın özellikleri, kronik hastalıkla yaşama zorunluluğu, kullanılması düşünülen ilaçların etkileri ve yan etkileri anlatılmalıdır. Bu bilgilere sahip bir hastanın tedavi uyumu daha yüksek olur.

Egzersiz özendirilmelidir. Hastalığın erken dönemlerinde eklem açıklığını koruyacak pasif egzersizlerden geç dönemde ise fiziksel aktiviteyi ve hastanın enerjisini koruyacak aerobik egzersizlerden yararlanılmalıdır.

Farmakolojik tedaviye ve özellikle uzun etkili anti romatizmal ilaçların kullanımına, hastalıkta erozyonlar ve eklem hasarı özellikle ilk iki yıl içinde geliştiği için, mümkün olduğunca erken başlanmalıdır. Bu tedavide amaç iltihaba bağlı ağrının kaybolması, sabah tutukluğu ve halsizliğin olmaması, eklem muayenesinde sinovitin olmaması, radyolojik hasar bulgularının ilerlememesi ve inflamasyon bulgularının olmaması şeklinde tanımlanabilecek romatoid artrit remisyonunu elde etmektir.

Ağrı tedavisinde non-steroidal anti enflamatuar ilaçlardan yararlanılabilir. COX-2 inhibitörlerinin klasik non-steroidal enflamatuar ajanlara oranla daha az gastrointestinal kanama ve perforasyona yol açtığı unutulmamalıdır. Buna karşın tüm non-steroidal anti enflamatuarlar özellikle efektif plazma volümünün az olduğu hastalarda ödemi arttırabilirler. Non-steroidal anti enflamatuar-

ar ilaçların hastalığın seyrini değiştirdiğine ve erozyonları engellediğine dair bir bulgu yoktur.

Kortikosteroidler kullanılabilir. <10 mg/gün prednizon veya 1 gr'lık pulse metilprednizolon enjeksiyonları ya da özellikle bir ve iki eklem tutulduğu durumlarda eklem içine lokal kortikosteroid uygulamasından yararlanılabilir. Erozyonları engellediğine ve romatoid artrit seyrini değiştirdiğine dair bilgiler tartışmalıdır. Steroidin hipertansiyon, glikoz tolerans bozukluğu gibi yan etkileri konusunda dikkatli olunmalıdır.

Romatoid artrit osteoporoz riskini arttıran bir hastalıktır. Sistemik kortikosteroid kullanan hastalarda bu risk daha da artar. Amerikan Romatizma Birliği, hastaların düzenli kemik yoğunluğu ölçümü yapmalarını ve günde 1500 mg elemental kalsiyum ve 400-800 ünite/gün D vitamini kullanmalarını önermektedir. Bifosfonatlar ve diğer anti-rezorptif ajanlardan da yararlanılabilir.

Uzun etkili tedavide sıklıkla kullanılan ilaçlar antimalaryaller (klorokin ve hidroksiklorokin), salazopirin, metotreksat ve siklosporin A, daha az sıklıkta altın tuzları ve azatioprin'dir. Son yıllarda leflunomid ve TNF-alfa blokerleri de kullanılmaya başlamış ve bunlardan ikisi (etanercept ve infliximab) dünyanın bir çok ülkesinde günlük kullanıma girmiştir. Bu ilaçların ortak etkisi değişen oranlarda hastalık seyrine etki etmeleri ve erozyonları mümkün olduğunca engellemeleridir. Ancak hiç birinin kesin şifa sağlamadığı unutulmalıdır.

Hafif romatoid artritte genellikle anti malaryaller ve salazopirin tercih edilmektedir. Buna karşın erken yaşta başlayan hastalık, yüksek RF titresi, yüksek eritrosit sedimentasyon hızı, şiş eklem sayısının 20'den fazla olması ve eklem dışı bulguların varlığı (serozit, sklerit, episklerit) gibi bulgular tedavide erken dönemlerde metotreksat kullanmayı gerekli kılmaktadır. Tedaviyi değerlendirmek için 3 ay beklenmeli, bu süre içinde yanıt alınamazsa alternatif ilaçlardan yararlanılmalıdır (leflunomid, TNF-alfa blokerleri). Metotreksat, hidroksiklorokin, salazopirin veya metotreksat, siklosporin A gibi kombinasyon tedavilerinden de yararlanılabilir. Leflunomidin de metotreksat veya sulfasalazinle kombine edilebileceği unutulmamalıdır.

Romatoidartrit tedavisinde kullanılacak uzun etkili anti romatizmal ilaçlar ve dozları Tablo 1'de özetlenmiştir.

Anti malaryal kullananların yılda bir göz muayenesine giderek görme alanı yaptırılmaları, metotreksat, salazopirin ve leflunomid kullananların 8 haftada bir kan sayımı ve karaciğer fonksiyonlarına bakmaları gereklidir. Siklosporin kullanan hastalarda da böbrek fonksiyonları ve kan basıncı yakından izlenmelidir.

Tablo 1. Romatoid artritte kullanılan uzun etkili antiromatizmal ilaçlar

	Ortalama etki başlama süresi	İdame dozu
Hidroksiklorokin	2- 6 ay	200-400 mg/g
Klorokin	2-6 ay	250 mg/g
Sulfosalazin	1-3 ay	2-3 g/g
Metotreksat	1-2 ay	7.5-25 mg/hafta
Leflunomide	1-3 ay	Başlangıç: 100 mg/g (3 gün) İdame: 10-20 mg/g
Siklosporin-A	2-4 ay	2.5-4 mg/kg/g
İnfliksımab + MTX	Birkaç gün-4 ay	3-10 mg/kg IV 8 haftada bir
Etanersept	Birkaç gün-3 ay	25 mg SC haftada 2 kez
Azatioprin	2-3 ay	50-150 mg/g
Oral Altın tuzu	4-6 ay	6 mg/gün
IM Altın Tuzu	3-6 ay	25-50 mg IM, 2-4 haftada bir

Infliximabın en önemli yan etkisi tüberkülozudur. Bu nedenle aktif tüberküloz enfeksiyonu bu ilaç için kontrendikasyondur. Öyküde geçirilmiş tüberküloz enfeksiyonu, son 1 yıl içinde aynı ev içinde akciğer tüberkülozu olan bir vakayla temas öyküsü, birinci PPD veya 1-2 hafta sonra tekrarlama sonrası >10 mm nin üzerinde ölçüm ve anti TNF ile birlikte 15 mg/gün'ın üzerinde prednizolon kullanım gereği, 9 ay süreyle 5 mg/kg/gün (maksimum 300 mg/gün) izoniazid profilaksisini gerekli kılar.

Medikal tedaviye rağmen aşırı eklem hasarı sonucu şiddetli ağrı ya da ağır fonksiyon kaybı olan hastalarda cerrahi tedavi düşünülmelidir. RA'da uygulanan cerrahi tedaviler arasında karpal tünel dekompresyonu, sinoviyektomi, metatarsal başların rezeksiyonu, eklem füzyonu ve total eklem artroplastisi sayılabilir.

SERONEGATİF SPONDARTRİTLER

Seronegatif spondartritler, aksial iskelet sistemini tutan ancak değişen oranlarda el, ayak gibi çevre eklemlerinde de iltihaba yol açan bir hastalık grubunu içerir. Patognomonik bulgusunu tek veya çift taraflı sakroiliitisi oluşturur. Anterior üveit, akciğer fibrozu, aort yetmezliği gibi tutulumlar ve topuk dikenini, aşıl tendiniti gibi entesopatiler de hastalık tablosuna eşlik edebilir.

Bu grupta 5 hastalık vardır: 1) Ankilozan spondilit (AS), 2) Psoriatik artrit (PsA), 3) Enteropatik artrit (EA), 4) Reiter ve reaktif artrit (ReA), 5) Sınıflamayan seronegatif spondartritler (UnSp).

Tedavi prensipleri, bu gruptaki tüm hastalıklar için benzer özellikler içerir. Romatolog, fizik tedavi uzmanı ve ortopedistlerin mültidisipliner yaklaşımını gerektirir. Erken başlanan bir egzersiz programının eklem ankilozunu engellediği ve hastanın fonksiyonel kapasitesini koruduğu bildirilmiştir. Bu yazıda öncelikle medikal seçenekler üzerinde durulacaktır.

NON-STERÖİDAL ANTI ENFLAMATUAR İLAÇLAR

Bu hastalık grubunda en sık reçetelenen ve ilk seçilmesi gereken ilaç grubudur. AS'li hastalarda %70-80 sıklığında kullanıldığı bildirilmiştir. Genellikle yanıt iyidir. Bu ilaç sınıfına iyi yanıt vermenin önemli bir tanı kriteri olduğu düşünülür.² Non-steroidlere kötü yanıtın ya da yanıtızlığın kötü prognoz işareti olduğu söylenir.³ Bu çerçevede kullanılan non-steroid anti enflamatuar ilaçlar indometasin, naproksen ve diklofenaktır ama hasta yanıtına göre aynı sınıftaki diğer ilaçlardan da yararlanılabilir. Herhangi bir nonsteroidal anti enflamatuar ilaca yanıtızlık durumunda, 1-2 haftalık bir deneme süresi sonunda o ilaç kesilmeli ve başka bir non-steroidal başlanmalıdır. COX-2 inhibitörlerinin de bu bağlamda yararlı olduğunu düşündüren veriler mevcuttur.⁴ Bu ilaçlar, konvansiyonel non-steroid anti enflamatuarlara göre daha az gastrointestinal komplikasyona yol açar.

Non-steroid anti enflamatuar ilaçların hastalık seyrini etkilediğine dair bir kanıt yoktur. Ancak ağrıyı keserek hastanın daha fazla ve rahat hareket etmesini sağlarlar. Bu yolla yeni kemik oluşumunu ve ankilozu engellediklerine inanılır.

Ağrı kesici olarak opioidlerin ve trisiklik antidepresanların kullanımı tartışmalıdır.

UZUN ETKİLİ ANTIROMATİZMAL İLAÇLAR

Bu çerçevede en fazla veriye sahip olduğumuz ilaç sulfasalazin'dir. Bu ilaçla yapılan iki büyük plasebo kontrollü çalışmada, ilacın periferik artrite iyi geldiği ancak aksiyal hastalık üzerinde herhangi bir etkisinin bulunmadığı sonucuna varılmıştır.⁵ Ancak bu çalışmalardaki hastalar, ortalama 15 yıl ve üzerinde AS'si olan vakalardır. Daha yeni hastalarda sulfasalazin'in aksiyal hastalığa da iyi gelme olasılığı mevcuttur. Bugünkü veriler ışığında önerilen, ilacın sadece periferik eklem tutulumu olan seronegatif spondartritli hastalara verilmesi gerekliliğidir. Bu ilacın üveit ataklarını engellediğine dair kanıtlar da vardır ama bu konuda kesin bir endikasyon mevcut değildir.⁶

Dünyada bu grup hastalık için çok sık reçetelenen bir diğer uzun etkili anti-romatizmal ilaç metotreksattır ancak elimizde bu ilaç konusunda sulfasalazin kadar bilgi mevcut değildir. Bu konuda yayınlanan tek veri, 30 AS'li hastaya 10 mg/hafta metotreksatın verildiği, plasebo kontrollü bir çalışmadır.⁷ Bu çalışmada metotreksatın gerek aksiyal gerek periferik hastalıkta bir fayda sağlamadığı sonucuna varılmıştır. Metotreksatın bu hastalık grubundaki rolünü değerlendirebilmek için daha büyük sayıda hasta sayısını içeren çalışmalara gereksinim vardır.

KORTİKOSTEROİDLER

Bu grup içindeki hastaların steroidde yanıtları genelde iyi değildir. Ancak periferik artriti, anterior üveiti, iltihaplı barsak hastalığı, yüksek CRP'si ve negatif HLA-B27'si olan hastalarda⁸ ve özellikle kadın cinsinde steroidde yanıtın daha iyi olduğu düşünülür. Kalçalara ve sakroiliak eklemlere CT altında lokal kortikosteroid enjeksiyonları yapmak yarar sağlayabilir.⁹ Kortikosteroidlerin seronegatif spondarritlere etkisi konusundaki verilerimizin çok sınırlı olduğunu unutmamamız gerekir.

BİFOSFANATLAR

Bifosfonatlar osteoklast aktivitesini engeller ve kemik rezorpsiyonunu inhibe eder. Pamidronatın AS'nin hem aksiyal hem de periferik tutulumuna etkili olduğuna dair veriler mevcuttur. Ortalama yaşı 40 olan 84 AS'li hastada 60 mg ila 10 mglik pamidronat dozlarının karşılaştırıldığı bir çalışmada, 6. ayın sonunda 60 mglik dozu alan hastalarda 10 mg'a kıyasla, hastalık aktivite indekslerinde (BASDAI, BASFI, BASGI, BASMI) ciddi düşüşler gözlenmiştir.¹⁰ İlaç akut faz parametrelerini değiştirmemiş ve hastaların bir kısmında artralji, miyalji ve özellikle genç hastalarda ateş ve lökopeni gibi istenmeyen etkilere yol açmıştır.

Seronegatif spondartritlerde bifosfonat kullanımı standart bir uygulama haline gelmemiştir ancak diğer tedavilere dirençli hastalarda verilmesi düşünülebilir.

TALİDOMİD

Talidomid glutamik asidinden elde edilen ve ilk kez 1956 yılında sedatif olarak kullanılan bir ilaçtır. Fransa'da 12 AS'li hastada açık bir çalışmada¹¹ ve Çin'de ağır, aktif ve konvansiyonel tedaviye dirençli 30 erkek AS'lide¹² denenmiştir. Hastaların %80'inde klinik bulgularda ciddi bir düzelme sağlanmış, eritrosit sedimentasyon hızı ve C-reaktif protein gibi akut faz parametrelerini düşürmüştü ve TNF- α ve IL-1 düzeylerini azaltmıştır.

Bu da standardize olmuş bir tedavi değildir. Seçilmiş vakalarda kullanılabilir.

TNF- α BLOKERLERİ

TNF- α blokerleri son 10 yılda romatizmal hastalıkların tedavisinde önemli kazanımlar sağlamıştır. Bunlardan infliximab, TNF- α ya karşı monoklonal bir antikor olarak, etanercept ise yalancı bir TNF- α reseptörü gibi davranarak etkir; farklı mekanizmalarla TNF- α 'nın etkisini bloke ederler.

Seronegatif spondartritlerde özellikle infliksimabın etkisini sınavan bir çok açık ve kontrollü çalışma mevcuttur.¹³⁻¹⁸ Özellikle 5 mg/kg dozunda infliksimabın hastalık bulgularını baskıladığı ve hastalık seyrini ve erozyon oluşumunu etkilediği bildirilmiştir ancak infüzyonların süresi konusunda konsensus yoktur. İlacın uygulanması ile ilgili sorular Tablo 2'de özetlenmiştir.

Tablo 2. Seronegatif spondartritlerde TNF- kullanımında yanıtlanması gereken sorular

- Uzun dönemli etkileri
- Ankiloz üzerine etkileri (durdurma vs progresyon)
- Değişik hedef organlarda farklı yanıtlar
- Doz
- Doz aralığı
- Sürekli ya da aralıklı tedavi
- Tedavinin kişiselleştirilmesi
- Uzun süreli güvenlik
- Otoantikor oluşumunun önemi, bu antikorların oluşumunu engellemek için başka bir uzun etkili anti-romatizmal ilaç eklenip eklenmemesi
- Tüberküloz profilaksisi

KAYNAKLAR

1. American College of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid Arthritis Guidelines. Guidelines for the Management of Rheumatoid Arthritis 2002 Update. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 328-346.
2. Leirisalo-Repo M. Prognosis, course of disease and treatment of the spondylarthropathies. *Rheum Dis Clin North Am* 1998; 24: 737-751.
3. Amor B, Santos RS, Nahal R et al. Predictive factors for the long term outcome of spondylarthropathies. *J Rheumatol* 1994; 21: 1883-1887.
4. Dougados M, Behier JM, Jolchine I. Efficacy of celecoxib, a cyclo-oxygenase 2-specific inhibitor, in the treatment of ankylosing spondylitis: a six week controlled study with comparison against placebo and against a conventional non-steroidal anti-inflammatory drug. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 180-185.
5. Dougados M, Van der Linden S, Leirisalo-Repo M et al. Sulfasalazine in the treatment of spondylarthropathy. A randomized, multicenter, double blind placebo controlled study. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 618-627.
6. Benitez Del Castillo, Garcia-Sanchez J, Iradier T et al. Sulfasalazine in the prevention of anterior uveitis associated with ankylosing spondylitis. *Eye* 2000; 14: 340-343.
7. Roychowdhury B, Bindey-Bagot S, Hunt J et al. Methotrexate in severe ankylosing spondylitis-a randomized placebo controlled study [abstract]. *Rheumatology* 2001, 40(suppl 1): S43.

8. Yoshida S, Motai Y, Hattori H et al. A case of HLA-B27 negative ankylosing spondylitis treated with methylprednisolone pulse therapy. *J Rheumatol* 1993; 20: 1805-1806.
9. Maugars Y, Mathis C, Berthelot JM et al. Assessment of the efficacy of sacroiliac corticosteroid injections in spondylarthropathies: a double blind study. *Br J Rheumatol* 1996; 35: 767-770.
10. Maksymowych WP, Fitzgerald A, Leclercq S et al. A 6 month randomized, double blinded dose comparison of iv pamidronate (60 mg vs 10 mg) in the treatment of NSAID refractory ankylosing spondylitis (AS). *Arthritis Rheum* 2002; 46: 766-773.
11. Breban M, Gombert B, Amor B et al. Efficacy of thalidomide in the treatment of refractory ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 580-581.
12. Huang F, Gu J, Zhao W et al. A one year open label trial of thalidomide in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2000; 43: S396.
13. Brandt J, Haibel H, Cornely D et al. Successful treatment of active ankylosing spondylitis with the anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody infliximab. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 1346-8.
14. Van Den Bosch F, Kruithof E, Baeten D et al. Effects of a loading dose regimen of three infusions of chimeric monoclonal antibody to tumour necrosis factor (infliximab) in spondylarthropathy: one year follow-up. *Ann Rheum Dis* 2002; 61: 207-12.
15. Stone M, Salonen D, Lax M et al. Clinical and imaging correlates of response to treatment with infliximab in patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 2001; 28: 1605-1614.
16. Collantes-Estevez E. Treatment of refractory SpA/AS with TNF-blockers: the Spanish experience. Lecture presented at: International workshop on new treatment strategies in Ankylosing Spondylitis; 18-19 Ocak 2002; Berlin: Germany.
17. Breban M, Vignon E, Caludepierre P et al. Efficacy of infliximab in refractory ankylosing spondylitis: result of a six month open labeled study. *Rheumatology* (Oxford) in press.
18. Maksymowych WP, Jhangri GS, Lambert RG et al. Infliximab in ankylosing spondylitis: a prospective observational inception cohort analysis of efficacy and safety. *J Rheumatol* 2002; 29: 959-65.