

Romatoid artritte erken tedavi

Early treatment in rheumatoid arthritis

Reşit Yıldırım, Yusuf Yazıcı

NYU Langone Medical Center Hospital for Joint Diseases, New York, NY, 10016, ABD

Özet

Romatoid artrit (RA), başlıca sinoviyal, kırıkda ve kemik dokuları hedef alan, etiyojisi belli olmayan otoimmün bir hastalıktır. Yapılan çalışmalar, RA'lı hastalarda eklem hasarının düz grafide görünür hale gelmeden önce başladığını göstermiştir. Bu doğrultuda 1990'larda "erken artrit", 2000'lerde "çok erken artrit veya sinovit" kavramları tanımlanmıştır. Günümüzde, erken artrit ile gelen ve herhangi bir sınıfa giremeyen hastaların hangilerinde RA'ya doğru progresyon olacağı bilinmemektedir. Anti-CCP (anti-sitrüline peptit) ve RF (romatoid faktör) yüksekliği, sigara kullanımı gibi faktörler kısmen fikir vermektedir. RA'da temel hedefimiz, hastalarda meydana gelecek eklem erozyonlarını önlemek ve bu erozyonların yol açacağı fonksiyonel kısıtlamaların önüne geçmektir. Bu nedenle hastalara olabildiğince erken tanı konmalı, kesin tanının konamadığı veya şüphede kalan durumlar da dahil agresif bir tedavi stratejisi uygulanmalıdır. Metotreksat (MTX) uzun süreli kullanım oranı, biyolojik ajanlarla kombine edilebilmesi ve yan etki profilinin düşük olması nedeniyle RA tedavisinde öncü ilaç olarak kabul edilmektedir. Bunun yanı sıra hastalarda semptomları daha erken kontrol altına almak amacıyla yüksek veya düşük dozda prednizonun, MTX ile kombinasyonu önerilmektedir. İlk 3 ay veya en geç 6 aya kadar, birincil tedaviye yanıt vermeyen hastalarda öteki uzun etkili antiromatizmal ilaçlardan (DMARD'lar) (leflunomid, sülfasalazin, hidroksiklorokin) veya biyolojik ajanlardan (özellikle TNF inhibitörleri) herhangi birinin başlanması düşünülmelidir. İkincil tedavi stratejisi sonunda yeterli klinik cevap alınmayan (remisyon veya düşük hastalık aktivitesi) hastalarda bir başka biyolojik ajana geçiş denemeli, bu süreç hasta tedaviye klinik yanıt verene kadar devam ettirilmelidir.

Anahtar sözcükler: Romatoid artrit, erken sinovit, erken tedavi, metotreksat, biyolojik ajanlar

Summary

Rheumatoid arthritis (RA) is an autoimmune disease of unknown aetiology which primarily targets the synovial tissue, cartilage and bone. In the last two decades, it is well established that structural cartilage damage also may occur before it is visible on radiograph, so new terms, "early arthritis" in 1990s and "very early synovitis or arthritis" in 2000s, were defined. However, patients presenting with early arthritis evoke new problems in predicting progression to RA in the long-term. Definable risk factors, such as high titers of anti-CCP and/or RF (rheumatoid factor) at presentation, history of smoking may assist in classification. The goal in RA is based on early and aggressive therapeutic management to prevent functional disability over long-term, even in patients presenting with undifferentiated arthritis or highly suspected RA. Methotrexate (MTX) is the anchor drug in RA due to its long-term safety use, low toxicity profile and ability of combining with biologics. In addition to MTX, prednisone, at high or low doses, is also recommended to control the symptoms in short-term as well as in long term. In case of inadequate response despite primary therapy (MTX+prednisone) within the first 3 to 6 months, combination particularly with one of biologics or DMARD's (leflunomide, sulfasalazine, hydroxychloroquine) other than MTX should be considered as the second phase to achieve the target (remission or low disease activity). In the cases of low clinical response to the second phase of therapeutic regimen (biologics+MTX), patients should be switched to another biologic until the time to an optimal outcome.

Key words: Rheumatoid arthritis, early synovitis, early treatment, methotrexate, biologics

İletişim / Correspondence:

Dr. Yusuf Yazıcı. NYU Langone Medical Center Hospital for Joint Diseases, New York, NY, 10016, ABD
e-posta: yusuf.yazici@nyumc.org

Çıkar çakışması / Conflicts of interest: Makalenin ikinci yazarı (YY) son üç yıl içinde konuşmacı olarak BMS, Genentech, Merck, Pfizer ve UCB firmalarından telif aldığını belirtmiştir. / The second author (YY) has declared that he has received honoraria for serving as a speaker from BMS, Genentech, Merck, Pfizer, and UCB within the last 3 years.



Romatoid artrite yaklaşımdaki temel değişim; infeksiyon, kardiyovasküler ölüm, şiddetli eklem deformasyonları ve eklem protez ameliyatları gibi komplikasyonlarla karşılaşmamız nedeniyle 1980'lerin sonlarında başlamıştır. Hastalığa daha erken müdahale etmenin ve daha agresif tedavi yapmanın önemi anlaşılmıştır.^[1]

Sınıflandırılmamış Artrit ve Erken Artrite Yaklaşım

Erken artrit kavramı 1990'larda semptomları 12 ay veya 24 aydan daha az süredir mevcut hastalar için kullanılmaktaydı. Bu kavram yerini günümüzde 12 haftadan daha az süredir şikayetleri mevcut hastalarda "çok erken sinovit" tanımlamasıyla farklı bir boyuta taşınmıştır.^[2] Er-

ken veya çok erken sinovit kavramı güncel tedavi yaklaşımımızın temelini oluşturmaktadır. Tanımlanamayan artrit kavramı, erken sinoviti mevcut ancak infeksiyon hastalıkları veya herhangi bir otoimmün hastalık tanı kriterini karşılamayan hastalarda kullanılmaktadır. 1987 ACR tanı kriterlerine göre bu sınıfa giren hastaların bir kısmı belli bir süre sonra RA tanı kriterlerini karşıladığı anda radyolojik eklem erozyonları çoktan başlamış ve tedavide istenen düzeye ulaşmamızda önemli bir engel olmuştur. 2010'da yeni RA kriterlerinin^[3] tanımlanmasıyla birlikte (Tablo 1) 2010 ve 1987 tanı kriterleri baz alınarak geriye dönük karşılaştırmalı çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmalarda, 1987 tanı kriterlerine göre sınıflandırılmamış veya erken artrit olarak tanı almış hastaların yaklaşık üçte biri 2010 tanı kriterleri baz alındığında RA tanısı almıştır.^[4,5]

Tablo 1. 2010 ACR/EULAR romatoid artrit (RA) tanı kriterleri.

	Puan
Taranması gereken hedef popülasyon	
1. Klinik olarak en az bir eklemden saptanmış sinovit (şişlik)*	
2. Başka bir hastalıkla açıklanamayan sinovit mevcudiyeti†	
Tanı: Puanlama sonucunda, skorun $\geq 6/10$ olması RA tanısı için gereklidir.‡	
A. Eklem tutulumu§	
1 büyük eklem¶	0
2-10 büyük eklem	1
1-3 küçük eklem (eşlik eden büyük eklem tutulumu olsun veya olmasın)¶¶	2
4-10 küçük eklem (eşlik eden büyük eklem tutulumu olsun veya olmasın)	3
>10 eklem (en az biri küçük eklem)**	5
B. Seroloji (Sınıflama için en az bir test sonucu gereklidir)††	
Negatif RF ve negatif ACPA	0
Düşük-pozitif RF veya düşük-pozitif ACPA	2
Yüksek-pozitif RF veya yüksek-pozitif ACPA	3
C. Akut faz parametreleri (Sınıflama için en az bir test sonucu gereklidir)††	
Normal CRP veya normal ESR 0	0
Anormal CRP veya anormal ESR 1	1
D. Semptomatik süre§§	
<6 hafta	0
≥ 6 hafta	1

*Bu kriterler yeni hasta popülasyonunu hedef almaktadır. Ek olarak, eroziv hastalığı mevcut veya tedaviyle olsun veya olmasın inaktif hastalığı mevcut, 2010 kriterlerine göre RA tanı sınıfına giren hastalar için de geçerlidir.

†Ayrıntı tanıda SLE, gut, psoriyatik artrit gibi hastalıklar bulunmaktadır. Yetersiz ayrıntı tanısında romatolog tarafından konsülte edilmelidir.

‡Puanlama sonucu <6/10 olan hastalar RA sınıfına girmese de, takip edilmeli; zamanla kriterleri karşılayabilir.

§Eklem tutulumu, fizik muayene sonucu ağrılı veya şiş eklem saptanması veya görüntülemeler sonucu sinovitin mevcudiyeti. Distal interfalangeal eklem, 1. karpometakarpal eklem ve 1. metatarsofalangeal eklem muayene dışı tutulmuştur. Eklem tutulum sıklıkları ve lokasyonlarına göre değerlendirilmeye tabi tutulmuştur.

¶Büyük eklem; omuz, dirsek, kalça, diz ve ayak bileği eklemleri

¶¶Küçük eklem; metakarpofalangeal eklem, proksimal interfalangeal eklem, 2.'den 5.'ye kadar metatarsofalangeal eklem, baş parmak interfalangeal eklemi ve el bileği

**Bu kategoride en az 1 küçük eklem tutulumu olmalıdır. Öteki eklem büyük, küçük veya sık tutulum gözükmeyen eklemelerden oluşabilir (örneğin; temporomandibular, akromiyoklavikular, sternoklavikular gibi).

††Negatiflik, normalin üst limitine eşit veya altında laboratuvar değerlerini ifade eder. Düşük-pozitif, normalin üst limitinden 3 veya daha az katı yüksek; yüksek-pozitif, normalin üst limitinden 3 veya daha fazla katı yüksek durumu ifade etmektedir. Eğer Romatoid Faktör (RF) ile ilgili bilgi sadece pozitiflik veya negatifliği içeriyorsa, pozitiflik düşük-pozitif olarak değerlendirilmelidir.

‡‡Laboratuvar standartları muhafaza normal veya anormal sonuçlar

§§Semptomların süresi, tedaviden bağımsız ve şikayet (ağrı, şişlik, hassasiyet), bizzat hastanın ifadesi doğrultusunda

ACPA: Anti-sitrüline peptid antikor; ESR: Eritrosit sedimentasyon hızı; CRP: C-reaktif protein

Yeni tanı kriterleriyle birlikte RA'yı daha erken tanıyabilmekteyiz ancak hala elimizde mevcut tanı kriterlerinde RA sınıfına giremeyen hastalarda RA'ya gidişatı öngörebileceğimiz yeteri kadar veri bulunmamaktadır. Yapılan çalışmalarda, RA tanısı konmadan yaklaşık 2 ile 4 yıl kadar öncesinde hastaların önemli bir kısmında anti-CCP (%30-50) ve RF (%20-50, IgM-RF, IgA-RF) pozitifliği saptanmıştır.^[6,7] Bunun yanı sıra kadın cinsiyet (2 kat)^[8], 50 mg/dl üzerindeki CRP seviyeleri (5 kat), poliartrit mevcudiyeti (1.5 kat), sigara kullanımı ve HLA-DRB1 taşıyıcılığı gibi risk faktörlerine sahip hastalarda RA'ya doğru gidişatın daha yüksek olduğu gözlenmiştir.^[2,9]

Artritli hastaların pek çoğu primer sağlık kuruluşlarındaki hekimler tarafından görülmekte ve artrite yaklaşım yeteri düzeyde bilinmediği için romatoloğa yönlendirme gecikmektedir. Bu gecikmenin hastalığın erken dönem "pence-re dönemi" olarak tariflediğimiz ve efektif erken bir tedaviyle eklem erozyonlarını olabildiğince önleyebileceğimiz süreci engellediği yapılan pek çok çalışmada gösterilmiştir.^[10-12] Bu bilgiler ışığında, Avrupa Romatizma ile Mücadele Kurumu (EULAR) tarafından; bir veya birden fazla eklemde artritli mevcut hastaların, semptomlar (eklemde şişlik, ağrı, kızarıklık) başladıktan sonraki 6 hafta içerisinde bir romatolog tarafından görülmesi önerilmektedir.^[13]

Hastalık Aktivitesini Değerlendirme

Hastalığa yaklaşımımızda temel hedef remisyonu veya mümkün olan en düşük hastalık aktivitesini yakalamaktır. Remisyon; herhangi bir aktif hastalık belirtisinin olmaması durumunu ifade eder ve birtakım klinik ve laboratuvar parametrelerden oluşmaktadır. Bu parametreler kullanılarak bir takım hastalık aktivitesi ölçüm indeksleri (DAS, DAS28, SDAI, CDAI, RAPID3) tanımlanmıştır. Bunun yanı sıra hastaların tedaviye cevabını ölçmede sıkça kullandığımız ACR20/50/70 gibi indeksler mevcuttur. Bu doğrultuda günümüzde RA tanılı hastaların hedef kontrol seviyesine (remisyon veya düşük hastalık aktivitesi) gelip gelmediğini gösteren ve tedaviye cevabını anlamamıza yardımcı; RF ve anti-CCP seviyeleri, hastalık aktivite indeksleri, akut faz göstergeleri (ESR, CRP) ve radyolojik eklem hasarı gibi birtakım prognostik parametreler vardır. Bu parametrelerin yüksekliği mevcudiyetinde hastalığın agresif bir süreç izlediği ve tedaviye yeterli cevabın alınmadığı gösterilmiştir. Bunun yanı sıra anti-CCP'nin erken artrit ve erken RA'lı hastalarda radyolojik progresyondan bağımsız bir prognostik faktör olduğu pek çok çalışmada gösterilmiştir.^[14-17]

Hastalık aktivitesi ölçüm indekslerinden RAPID3 (sadece hasta tarafından değerlendirilen indeks) rutin klinik kullanımında daha az süre alması ve aktif artritli eklem sayımı ihtiyacı olmamasına rağmen, DAS ve CDAI ile güçlü korelasyon göstermesi nedeniyle daha yararlı gözükmektedir.^[18,19]

Pek çok çalışmada RF ve anti-CCP, RA tanılı hastaların yaklaşık %40'ında negatif olarak bulunmuştur.^[20,21] Bunun yanı sıra klinik araştırmalarda, düşük hastalık aktivitesindeki veya remisyondaki hastaların radyolojik skorlarındaki değişimin çok nadir olduğu, radyolojik değişimin istatistiksel olarak anlamlı olduğu hastalarda ise klinik olarak kayda değer bir farklılık olmadığı görülmüştür. Ek olarak fonksiyonel parametrelerin hastaların klinik gidişatını ve tedaviye cevabını daha iyi yansıttığı gösterilmiştir.^[22] Dolayısıyla güncel yaklaşımda RF, anti-CCP, ESR ve CRP gibi parametreler, hastalığın şiddetini ve tedavinin etkinliğini anlamamızda bize yardımcı olsalar da, bu parametrelerin (anti-CCP, RF) her hastada mevcut olmaması nedeniyle, hastanın klinik yanıtını değerlendirmede, klinik fonksiyonel parametreleri göz önünde bulundurmaya daha mantıklı gözükmektedir.

Güncel Tedavi Yaklaşımı

Romatoid artritli hastalarda eklem erozyonu erken başlamaktadır. Hastalık süresi iki yıldan az olan hastaların %80'inde radyolojik eklem hasarı gözlenmiştir.^[23] Bir başka çalışmada erken RA tanılı hastaların 4. aydaki MR görüntülemelerine göre %45'inde, düz grafide ise sadece %15'inde eklem erozyonu saptanmıştır.^[24] Klinik çalışmalarda RA tanılı hastalarda metotreksat (MTX) monoterapi veya MTX+TNF-i kombine tedavisi ile ilk 3 ay sonunda ulaşılmış hastalık aktivitesinin, 1. yıldaki hastalık aktivitesinin güçlü bir göstergesi olduğu; 3. ayda yüksek hastalık aktivitesine sahip hastaların 1. yılda düşük hastalık aktivitesini veya remisyonu yakalamasının zor olduğu gösterilmiştir.^[25] Artritli saptanmış uzun etkili antiromatizmal ilaç (DMARD) tedavisi hemen başlanmış hastalar ile DMARD tedavisi sadece birkaç ay ertelenmiş hastalar arasında yapılmış karşılaştırmada DMARD tedavisini olabildiğince çabuk başlamış olmanın radyolojik progresyonu yavaşlatmada ve hastanın fonksiyonel kapasitesini iyileştirmede etkili olduğu pek çok çalışmada gösterilmiştir.^[26-28] Bu bilgiler ışığında, DMARD tedavisi RA tanı kriterlerini karşılamış olan veya RA şüphesi olan hastalara olabildiğince erken başlanmalıdır ve ilk 3 aydaki "pence-re dönemi" diye tabir ettiğimiz süreç çok iyi değerlendirilmelidir. Bu doğrultuda hastada ilk 3 ay sıkı takip yapılmalı ve maksimum 6 aya kadar düşük hastalık aktivitesi veya remisyona sokmak amaçlanmalıdır.^[29] Ayrıca komite tanımlanamayan artritli mevcut olduğu durumlarda da DMARD tedavisine başlamayı önermektedir.^[13]

Metotreksat

Metotreksat, hastalar tarafından uzun süreli kullanımı, klinik güvenilirliğinin yüksek olması, biyolojik ajanlarla kombine edilebilmesi gibi pek çok özelliğe sahip olması

nedeniyle RA tedavisinde öncü ilaç olarak kabul edilmektedir.^[30] Yapılan literatür taramasında MTX monoterapisi ile MTX'in diğer DMARD'lar ile kombinasyon tedavisi arasında klinik etkinlik açısından anlamlı bir fark gözlenmemiştir.^[31] Güncel tedavi yaklaşımı çerçevesinde MTX'in kullanım dozu ile ilgili yapılmış literatür taramasında, MTX'in oral yoldan 25-30 mg/hafta dozda başlanması ile 15 mg/hafta dozda başlanması ve ayda 5 mg'lık doz artımıyla 25-30 mg/hafta doza veya tolere edilebilen maksimum doza çıkarılması arasında tedavi etkinliği bakımından farklılık gözlenmemiştir. MTX'in oral kullanımında yetersiz klinik cevap alınan hastalarda deri altı enjeksiyon formunun kullanılması önerilmektedir.^[32] Beş yıl kullanım oranına bakıldığında MTX %80 ile en çok devam edilen DMARD'dır.^[33] RA tanılı 182 hastada yapılan bir çalışmada anormal karaciğer enzim değerlerinin, 2791 testten sadece 94'ünde (%3.4) mevcut olduğu saptanmış, çalışmadaki hastaların ilaca devam etmemesindeki en büyük neden yan etkilerden ziyade yetersiz klinik cevap olarak gösterilmiştir.^[34] Bir başka çalışmada da karaciğer enzim anormalliklerinin hemen hepsinin ilk 4 ay içinde meydana geldiği, herhangi bir tedavi değişikliğine gidilmemesine rağmen anormalliklerin tamamen geri dönüşümlü olduğu gözlenmiştir ve hastaların hiçbirinde karaciğer biyopsisine ihtiyaç duyulmamıştır. Yan etki ilişkili ilaç kesiminin %90'ın üzerinde nedeninin anormal laboratuvar parametrelerinden ziyade ilacın gastrointestinal yakınma, oral ülser gibi klinik yan etkilerinin mevcut olmasından kaynaklandığı görülmüştür.^[35] Bu yan etkiler, yeterli sıvı alımı ve günlük folik asit kullanımıyla büyük çoğunlukla ortadan kalkmaktadır.

Prednizon

Günümüzde prednizonun, RA'lı hastalarda kısa dönemde semptomları (ağrı, eklem şişliği) kontrol altına almada başarılı olduğunu ve uzun dönemde radyolojik eklem hasarını yavaşatabildiğini gösteren çalışmalar mevcuttur (Tablo 2). Bu çalışmalarda, düşük doz veya yüksek dozda prednizonun, DMARD monoterapi veya DMARD kombi-

ne terapi ile kombine edildiğinde, tedavi etkinliğinin plaseboya nazaran daha yüksek olduğu gözlenmiştir. BARFOT çalışmasında, 2 yıllık tedavi süresi sonunda, prednizon (7.5 mg/gün) + DMARD monoterapisi alan hastaların %25'inde, sadece DMARD monoterapisi alan hastaların ise %40'ında radyolojik progresyon gözlenmiştir. Kombine tedavi (DMARD monoterapisi + prednizon) alan hastalarda 1. yıl sonunda remisyondakilerin oranı %51 iken, DMARD monoterapisi alanlarda %39 olarak bulunmuştur.^[36] COBRA çalışmasında, kombine DMARD (MTX + SSZ) + yüksek doz prednizon (60 mg/gün: 6 hafta sonunda 7.5 mg/gün doz, ardından gelen 6 hafta içinde doz azaltımıyla tamamen kesme) tedavisi altındaki hastalarda, 28. haftada şiş eklem sayısında ve semptomlarda anlamlı ölçüdeki azalma gözlenmiştir. Aynı süre sonunda remisyondaki hasta oranları sırasıyla %28 ve %16 olarak bulunmuştur. Semptomatik düzelme, 28. hafta sonunda prednizonun, 40. hafta sonunda MTX'in kesilmesiyle birlikte 56. haftada ortadan kaybolmuştur.^[37] Bu bilgiler ışığında; düşük doz prednizonun (<10 mg/gün) MTX veya öteki DMARD'lar ile kombinasyonu erken RA tedavisinde önerilmektedir.^[38]

Öteki DMARD'lar ile Tedavi

MTX'in öteki DMARD'lardan leflunomid, sülfasalazin, kas içi altın tedavilerinden daha efektif olduğunu gösteren yeterli kanıt yoktur.^[39] Ancak bunlar kısa süreli çalışmalardan toplanan verilerdir. MTX kullanımını için bir kontrendikasyon veya ilaç intoleransı mevcut ise öteki DMARD'lar ile tedavi düşünülmelidir.

Geçtiğimiz yıllara baktığımızda DMARD kombine tedavinin DMARD monoterapiye üstün olduğunu gösteren pek çok çalışma olmuştur (Tablo 3). FIN-RACo çalışmasında, 2 yıl sonunda DMARD kombine tedavi (MTX, SSZ, HCQ, prednizon) alan hastaların %37'si klinik remisyonda iken DMARD monoterapi (SSZ) alanlarda bu oran %18 olarak bulunmuştur. Aynı çalışmada 1. yıl sonundaki ACR50 oranları sırasıyla %75 ve %60 olarak bulunmuştur.^[40] Bir başka çalışmada MTX, (SSZ + HCQ),

Tablo 2. Glukokortikoidlerin RA tedavisindeki yeri ile ilgili çalışmalar.

Çalışma	Özellik	Semptomlar	Fonksiyon	Radyolojik hasar
Prednizon + DMARD monoterapi				
Svensson et al.	Düşük doz	++	++	++
Wassenberg et al.	Düşük doz	+	Belirtilmemiş	+/-
Capell et al.	Düşük doz	+	+	-
Prednizon + DMARD kombine terapi				
Boers et al.	60 mg → 7.5 mg*	++	++	++
Möttönen et al.	Düşük doz	++	-	++

++İstatistiksel olarak anlamlı; +/-Şüphede; +Anlamlı; -Anlamsız; *60 mg/gün dozdan 6 hafta sonunda 7.5 mg/gün'e, yavaş doz azaltımıyla ardından gelen 6 hafta sonunda tamamen kesme.

(MTX + SSZ + HCQ) terapileri karşılaştırılmıştır. Dokuzuncu aydaki ACR50 oranlarında (%33, %40, %77) 2. yıl sonunda da anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir.^[41] Öte yandan son yapılan literatür tarama çalışmasında DMARD naif hastalarda, MTX monoterapisi ile MTX + öteki DMARD kombine terapisi arasında tedavi etkinliği açısından istatistiksel anlamda bir farklılık gözlenmemiştir.^[42] DMARD tedavisi ile yeterli cevap (düşük hastalık aktivite-

si veya klinik remisyon) alamadığımız hastalarda biyolojik ajana başlamadan 3 ile 6 ay kadar öncesinde başka bir DMARD tedavisine geçiş denenebilir.

Biyolojik Ajanlar

Biyolojik ajanlara ne zaman başlanmalı sorusuna verilebilecek kesin bir cevap yoktur. Hastaların %50-60'ında birincil tedavi olarak MTX ve diğer DMARD'lara rağ-

Tablo 3. DMARD (klasik ve biyolojik) kombine tedavi ve monoterapi çalışmalarında yanıt oranları.

Süre	24. hafta			52. hafta		
	Çalışma	Populasyon	ACR50 (%)	Remisyon (%)	ACR50 (%)	Remisyon (%)
A. Klasik						
1. FIN-RACo^[40]						
	SSZ+MTX+HCQ+Prednizon	97	68*	24*	75	40*
	SSZ mono	98	55*	12*	60	18*
2. COBRA^[37]						
	SSZ+MTX+Prednizon	76	49	28	RE	32
	SSZ mono	79	27	16	RE	24
3. O'Dell JR^[41]						
	MTX	36	RE	RE	33 [†]	RE
	SSZ+HCQ	35	RE	RE	40 [†]	RE
	MTX+SSZ+HCQ	31	RE	RE	77 [†]	RE
B. Biyolojik						
1. ERA^[43,44]						
	MTX	217	31	RE	42	RE
	ETA 10 mg	208	33	RE	32	RE
	ETA 25 mg	207	39	RE	49	RE
2. TEMPO^[45]						
	MTX	228	40*	RE	43	13
	ETA	223	40*	RE	48	16
	MTX+ETA	231	58*	RE	69	35
3. PREMIER^[48]						
	MTX	257	RE	RE	46	21
	ADA	274	RE	RE	41	23
	MTX+ADA	268	RE	RE	62	43
4. ASPIRE^[46,47]						
	MTX	282	RE	RE	32	15
	IFX+MTX ^a	359	RE	RE	46	21
	IFX+MTX ^b	363	RE	RE	50	31
5. IMAGE^[49]						
	MTX	249	40*	RE	43*	13*
	MTX+RTX ¹	249	50*	RE	60*	34*
	MTX+RTX ²	250	55*	RE	65*	32*
6. AGREE^[50]						
	MTX	253	RE	20	45	23
	MTX+ABA	256	RE	38	61	43
7. AMBITION^{[51]‡}						
	MTX	284	33	12		
	TCZ	286	45	34		

RE: Rapor edilmemiş; a: Infliksimab dozu 3 mg, b: Infliksimab dozu 6 mg; 1: Rituksimab dozu 2x500 mg, 2: Rituksimab dozu 2x1000 mg

*Grafiklere göre yazılmıştır.

[†]Sonuçlar 9., 24. aydaki sonuçlardır. 9. ve 24. aydaki oranlar arasında anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir.

[‡]AMBITION çalışmasının sadece 24 haftalık sonuçları açıklanmıştır.

men yeterli cevap alınmamaktadır. Bu bağlamda söyleyebileceğimiz DMARD monoterapi ile başlanmış ancak 3-6 ay içerisinde kontrol altına alınamamış ve kötü prognostik faktörleri mevcut RA tanılı hastalar, biyolojik ajan tedavisi için düşünülmelidir.

Erken Romatoid Artrit Tedavisinde Biyolojik Ajanların Yeri

Erken RA tanılı hastalarda ilk tercih olarak günümüzde biyolojik ajanları metotreksat kombinasyonu veya tek başına kullanmak mümkün müdür? MTX ile biyolojik ajan çalışmalarına baktığımızda hepsinin birbirine benzer sonuçlar sağladıkları görülmüştür (Tablo 3). Bu çalışmaların pek çoğunda MTX ve biyolojik kombinasyon tedavisi, MTX ve biyolojik ajan monoterapilerinden daha etkin bulunmuştur. ERA çalışmasında, 1. yılın sonunda 25 mg etanersept (ETA) monoterapisi, MTX monoterapisi ve 10 mg ETA monoterapisinden daha efektif bulunmuştur (ACR50; %49, %42, %32). İkinci yıl sonunda da ACR50 cevabında anlamlı bir değişim olmamıştır. Öte yandan aynı süre sonunda radyolojik progresyonun 25 mg ETA alan hastalarda daha az olduğu gözlenmiştir.^[43,44] TEMPO çalışmasında, 1. yılın sonunda (ETA + MTX), ETA ve MTX tedavilerinin ACR50 oranları sırasıyla %69, %48, %43, remisyondaki (DAS <1.6) hasta oranları %35, %16, %13 olarak bulunmuştur.^[45] ASPIRE çalışmasında (6 mg infliximab [IFX] + MTX), (3 mg IFX + MTX) ve MTX monoterapisi karşılaştırılmıştır. 52 hafta sonunda; ACR50 oranları sırasıyla %50, %46, %32, remisyondaki (DAS28 <2.6) hasta oranları %31, %21, %15 olarak bulunmuştur.^[46] Bir başka çalışmada, (MTX + IFX) kombine tedavisinin prognostik faktörlerden bağımsız (yüksek CRP, yüksek ESH, yüksek hastalık aktivitesi) radyolojik progresyonu yavaşlatmada, MTX monoterapisine nazaran daha başarılı olduğu gözlenmiştir.^[47] PREMIER çalışmasında metotreksat naif hastalarda (adalimumab [ADA] + MTX), MTX, ADA tedavileri karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada yer alan hastaların %57'sinde hastalık 6 aydan daha az bir süredir mevcuttur. Birinci yıl sonunda ACR50 oranları sırasıyla %62, %46, %41, DAS <2.6 (klinik remisyon) olan hasta oranları %43, %23, %21 olarak bulunmuştur. İkinci yılda da ACR50 ve remisyon oranlarında anlamlı bir değişim gözlenmemiştir.^[48] IMAGE çalışmasında MTX naif hastalarda (2x500 mg rituksimab [RTX] + MTX), (2x1000 mg RTX + MTX), MTX tedavileri karşılaştırılmıştır. İkinci kombinasyonun (2x1000 mg RTX + MTX), 2 yıl süre sonunda MTX monoterapisine oranla eklem hasarını (erozyon skorları: 0.23, 0.50, 1.32) yavaşlatmada daha etkili olduğu ve hastanın fonksiyonel kapasitesinde belirgin bir artış olduğu gözlenmiştir. Ancak bu çalışmadaki, RF ve/veya anti-CCP pozitif hastalarda kombine tedavi monoterapiye üstünken (ACR50, radyolojik progresyon) seronegatif hastalarda

kombine tedavinin hem radyolojik hem de klinik cevapta yeterli olmadığı sonucu çıkmıştır.^[49] Bundan başka (abatasept [ABA] + MTX) ile MTX tedavilerini karşılaştıran, büyük çoğunluğu RF ve/veya anti-CCP pozitif hastalardan oluşan bir çalışmada 1. yıl sonunda ACR50 oranları sırasıyla %61, %45, remisyondaki (DAS28 <2.6) hasta oranları %43, %23 olarak bulunmuştur.^[50] AMBITION çalışmasında, öncesinde MTX (1/3'ü) veya biyolojik almamış hastalarda, tosilizumab (TCZ) ve MTX monoterapileri karşılaştırılmış, 24. haftadaki ACR50 oranları sırasıyla %45, %33, remisyondaki (DAS28 <2.6) hasta oranları %34, %12 olarak bulunmuştur. Bu süre zarfında lipid parametrelerinde yükselme ve tersine çevrilebilir nötrojeni gibi yan etkilerin mevcut olduğu belirtilmiştir.^[51] Bu tedavilerden sonra hastaların %20-30 kadarında MTX ve biyolojik kombinasyon tedavisine rağmen hastalık aktivitesi devam etmektedir. Bu noktada yapılması gereken biyolojik ajanı değiştirmek ve hastanın klinik cevabının iyileşmesini sağlamaktır.

Remisyondaki Hastaya Yaklaşım

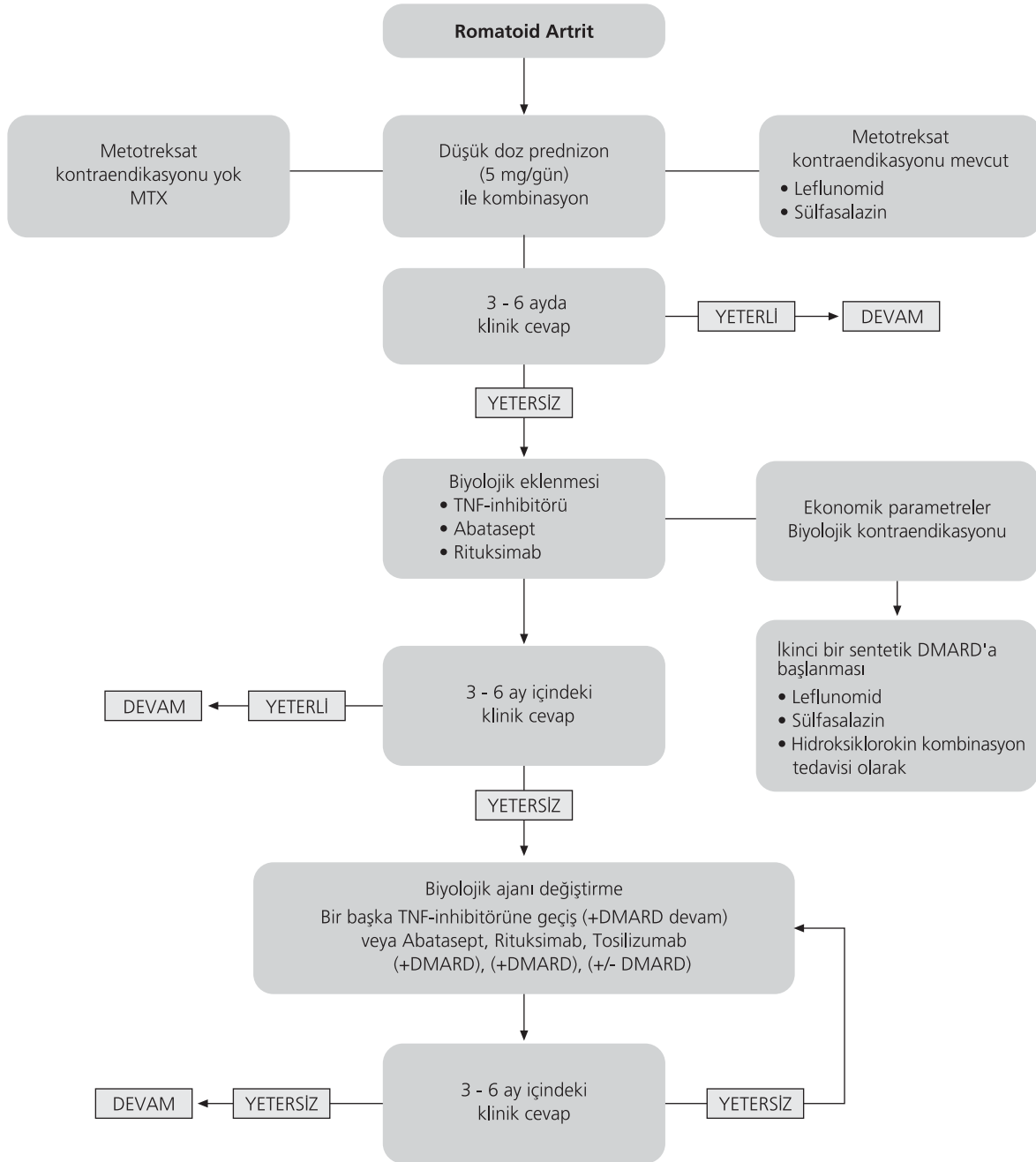
Remisyona sokmuş olduğumuz veya düşük hastalık aktivitesine sahip hastalarda tedavide nasıl bir yol izleyeceğimiz tam anlamıyla net değildir. Klinik araştırmalardan edindiğimiz bilgilere göre remisyonda olan DMARD tedavisini durdurduğumuz hastaların üçte ikisinde, DMARD tedavisine devam edenlerin üçte birinde hastalık tekrar aktif hale gelmektedir.^[52] Remisyonda DMARD tedavisini kestiysek ve hastalık alevlendiyse tekrar remisyonu yakalamak da daha zordur.^[53] Bunun yanı sıra, herhangi bir biyolojik ajan ile kombine edilmiş tedavi altında remisyondaki hastaların üçte birinde, kombinasyonda glikokortikoid olsun veya olmasın, hastalık alevlenmekte ve tekrar remisyona sokmak zor olabilmektedir. Bu doğrultuda, bizim düşüncemize göre tekrar alevlenmeleri kontrol altına almak zor olduğu için tedavide doz azaltımı yapmak veya ilacı kesmek herhangi bir komplikasyon olmadıkça bugün itibarı ile pek mantıklı gelmemektedir.

Sonuç

Şu an bulunduğumuz noktada erken tanı ve erken tedavi en önemli iki husustur. Günümüz tanı kriterleri erken artritli hastaları yakalamamıza geçmişe nazaran daha çok yardımcı olsa da henüz istediğimiz düzeyde değildir. Günümüzde sinoviti saptamada hala klinik muayenenin temel yöntem olduğunu düşünürsek, MRI ve USG kullanımını yeterli sayıda klinik araştırmalarla desteklendikçe erken sinoviti saptamada gelecekte önemli rol oynayabilirler.^[54,55] Günümüzde erken müdahalemizi belirleyen öteki önemli engeller, birincil sağlık hizmeti veren hekimlerin artritli hastaya yaklaşımının yetersiz oluşu ve hastaların romatoloğa ulaşmasındaki gecikmelerdir.

Bugün geldiğimiz noktada tedavide yeterli olduğumuza söylemek mümkün müdür? En azından 1980'lerdeki kadar artrit ciddi komplikasyonlarıyla karşı karşıya kalmamaktayız. Hastalığı geçmişe nazaran erken yakalayabilme ve agresif tedavi etmemizle eklem deformasyonunu yavaşlatabiliyoruz. Ancak, MTX monoterapisi olsun veya öteki DMARD'lar ile başladığımız olsun, biyolojik ajanlarla kombine olsun, hala uzun dönemde hastaların üçte birine

yakınında hastalığı hedef kontrol seviyesine getiremiyoruz. Bundan sonrası için şu an elimizde abatasept, rituksimab, tosilizumab gibi yeni biyolojik ajanlar mevcut. Hangi biyolojisi hangi hastada neden tercih edeceğimizi ve tercih ettiğimiz biyolojinin neden o hastada etkili olduğunu gerçek anlamda bilmemekteyiz. Sonuç olarak, günümüz RA yaklaşımında her hastayı en agresif şekilde ve en kısa zamanda tedavi etmeye çalışmak en temel husustur (Şekil 1).



Şekil 1. Erken RA'da tedavi yaklaşım şeması.

Kaynaklar

1. Pincus T, Gibofsky A, Weinblatt ME. Urgent care and tight control of rheumatoid arthritis as in diabetes and hypertension: better treatments but a shortage of rheumatologists. *Arthritis Rheum* 2002;46:851-4.
2. Huizinga TW, van der Helm-van Mil A. A quantitative approach to early rheumatoid arthritis. *Bull NYU Hosp Jt Dis* 2011;69:116-21.
3. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1580-8.
4. Krabben A, Huizinga TW, van der Helm-van Mil AH. Undifferentiated arthritis characteristics and outcomes when applying the 2010 and 1987 criteria for rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2012;71:238-41.
5. Van der Linden MP, Knevel R, Huizinga TW, van der Helm-van Mil AH. Classification of rheumatoid arthritis: comparison of the 1987 American College of Rheumatology criteria and the 2010 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism criteria. *Arthritis Rheum* 2011;63:37-42.
6. Rantapää-Dahlqvist S, de Jong BA, Berglin E, et al. Antibodies against cyclic citrullinated peptide and IgA rheumatoid factor predict the development of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2003;48:2741-9.
7. Nielen MM, van Schaardenburg D, Reesink HW, et al. Specific autoantibodies precede the symptoms of rheumatoid arthritis: a study of serial measurements in blood donors. *Arthritis Rheum* 2004;50:380-6.
8. Doran MF, Pond GR, Crowson CS, O'Fallon WM, Gabriel SE. Trends in incidence and mortality in rheumatoid arthritis in Rochester, Minnesota, over a forty-year period. *Arthritis Rheum* 2002;46:625-31.
9. Padyukov L, Silva C, Stolt P, Alfredsson L, Klareskog L. A gene-environment interaction between smoking and shared epitope genes in HLA-DR provides a high risk of seropositive rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2004;50:3085-92.
10. Ward MM, Leigh JP, Fries JF. Progression of functional disability in patients with rheumatoid arthritis. Associations with rheumatology subspecialty care. *Arch Intern Med* 1993;153:2229-37.
11. Emery P, Breedveld FC, Dougados M, Kalden JR, Schiff MH, Smolen JS. Early referral recommendation for newly diagnosed rheumatoid arthritis: evidence based development of a clinical guide. *Ann Rheum Dis* 2002;61:290-7.
12. Nell VP, Machold KP, Eberl G, Stamm TA, Uffmann M, Smolen JS. Benefit of very early referral and very early therapy with disease-modifying antirheumatic drugs in patients with early rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2004;43:906-14.
13. Combe B, Landewe R, Lukas C, et al. EULAR recommendations for the management of early arthritis: report of a task force of the European Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCI-SIT). *Ann Rheum Dis* 2007;66:34-45.
14. Vencovsky J, Machacek S, Sedova L, et al. Autoantibodies can be prognostic markers of an erosive disease in early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2003;62:427-30.
15. Goronzy JJ, Matteson EL, Fulbright JW, et al. Prognostic markers of radiographic progression in early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2004;50:43-54.
16. Forslind K, Ahlmen M, Eberhardt K, Hafström I, Svensson B; BARFOT Study Group. Prediction of radiological outcome in early rheumatoid arthritis in clinical practice: role of antibodies to citrullinated peptides (anti-CCP). *Ann Rheum Dis* 2004;63:1090-5.
17. Nishimura K, Sugiyama D, Kogata Y, et al. Meta-analysis: diagnostic accuracy of anti-cyclic citrullinated peptide antibody and rheumatoid factor for rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med* 2007;146:797-808.
18. Pincus T, Swearingen CJ, Bergman M, Yazici Y. RAPID3 (routine assessment of patient index data 3), a rheumatoid arthritis index without formal joint counts for routine care: proposed severity categories compared to disease activity score and clinical disease activity index categories. *J Rheumatol* 2008; 35: 2136-47.
19. Yazici Y, Bergman M, Pincus T. Time to score quantitative rheumatoid arthritis measures: 28-joint count, disease activity score, health assessment questionnaire (HAQ), multidimensional HAQ (MDHAQ), and routine assessment of patient index data (RAPID) Scores. *J Rheumatol* 2008; 35: 603-09.
20. Keenan RT, Swearingen CJ, Yazici Y. Erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein levels are poorly correlated with clinical measures of disease activity in rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus and osteoarthritis patients. *Clin Exp Rheumatol* 2008;26:814-19.
21. Wolfe F, Michaud K. The clinical and research significance of the erythrocyte sedimentation rate. *J Rheumatol* 1994;21:1227-37.
22. Pincus T, Sokka T. Quantitative measures and indices to assess rheumatoid arthritis in clinical trials and clinical care. *Rheum Dis Clin North Am* 2004;30:725-5.
23. Machold KP, Stamm TA, Eberl GJ, et al. Very recent onset arthritis – clinical, laboratory, and radiological findings during the first year of disease. *J Rheumatol* 2002;29:2278-87.
24. McQueen FM, Stewart N, Crabbe J et al. Magnetic resonance imaging of the wrist in early rheumatoid arthritis reveals a high prevalence of erosions at four months after symptom onset. *Ann Rheum Dis* 1998;57:350-6.
25. Aletaha D, Funovits J, Keystone EC, Smolen JS. Disease activity early in the course of treatment predicts response to therapy after one year in rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Rheum* 2007;56:3226-35.
26. Lard LR, Visser H, Speyer I, 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.
27. Verstappen SM, Jacobs JW, Bijlsma JW, et al.; Utrecht Arthritis Cohort Study Group. Five-year followup of rheumatoid arthritis patients after early treatment with disease-modifying antirheumatic drugs versus treatment according to the pyramid approach in the first year. *Arthritis Rheum* 2003;48:1797-807.
28. Grigor C, Capell H, Stirling A, et al. Effect of a treatment strategy of tight control for rheumatoid arthritis (the TICORA study): a single-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 364:263-9.
29. Saag KG, Teng GG, Patkar NM, et al. American College of Rheumatology. American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2008;59:762-84.
30. Pincus T, Yazici Y, Sokka T, Aletaha D, Smolen J. Methotrexate as the “anchor drug” for the treatment of early rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2003;21:S179-85.

31. Katchamart W, Trudeau J, Phumethum V, Bombardier C. Methotrexate monotherapy versus methotrexate combination therapy with non-biologic disease modifying anti-rheumatic drugs for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; (4):CD008495.
32. Visser K, van der Heijde D. Optimal dosage and route of administration of methotrexate in rheumatoid arthritis: a systematic review of the literature. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1094.
33. Yazici Y, Sokka T, Kautiainen H, Swearingen C, Kulman I, Pincus T. Long term safety of methotrexate in routine clinical care: discontinuation is unusual and rarely the result of laboratory abnormalities. *Ann Rheum Dis* 2005;64:207-11.
34. Aletaha D, Smolen JS. Laboratory testing in rheumatoid arthritis patients taking disease-modifying antirheumatic drugs: clinical evaluation and cost analysis. *Arthritis Rheum* 2002;47:181-8.
35. Yazici Y, Erkan D, Paget SA. Monitoring methotrexate hepatic toxicity in rheumatoid arthritis: is it time to update the guidelines? *J Rheumatol* 2002;29:1586-9.
36. Svensson B, Boonen A, Albertsson K, van der Heijde D, Keller C, Hafström I. Low-dose prednisolone in addition to the initial disease-modifying antirheumatic drug in patients with early active rheumatoid arthritis reduces joint destruction and increases the remission rate: a two-year randomized trial. *Arthritis Rheum* 2005;52:3360-70.
37. Boers M, Verhoeven AC, Markusse HM, et al. Randomised comparison of combined step-down prednisolone, methotrexate and sulphasalazine with sulphasalazine alone in early rheumatoid arthritis. *Lancet* 1997;350:309-18.
38. Kirwan JR. Combination therapy including glucocorticoids: the new gold standard for early treatment in rheumatoid arthritis? *Ann Intern Med* 2012;156:390-1.
39. Gaujoux-Viala C, Smolen JS, Landewé R, et al. Current evidence for the management of rheumatoid arthritis with synthetic disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010; 69:1004-9.
40. Möttönen T, Hannonen P, Leirisalo-Repo M, et al. Comparison of combination therapy with single-drug therapy in early rheumatoid arthritis: a randomised trial. FIN-RACo trial group. *Lancet* 1999;353:1568-73.
41. O'Dell JR, Haire CE, Erikson N, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with methotrexate alone, sulfasalazine and hydroxychloroquine, or a combination of all three medications. *N Engl J Med* 1996;334:1287-91.
42. Katchamart W, Trudeau J, Phumethum V, Bombardier C. Efficacy and toxicity of methotrexate (MTX) monotherapy versus MTX combination therapy with non-biological disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1105-12.
43. Bathon JM, Martin RW, Fleischmann RM, et al. A comparison of etanercept and methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000;343:1586-93.
44. Genovese MC, Bathon JM, Martin RW, et al. Etanercept versus methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis: two-year radiographic and clinical outcomes. *Arthritis Rheum* 2002;46:1443-50.
45. Klareskog L, van der Heijde D, de Jager JP, et al; TEMPO (Trial of Etanercept and Methotrexate with Radiographic Patient Outcomes) study investigators. Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2004;363:675-81.
46. St Clair EW, van der Heijde DM, Smolen JS, et al. Combination of infliximab and methotrexate therapy for early rheumatoid arthritis: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum* 2004;50:3432-43.
47. Smolen JS, Van Der Heijde DM, St Clair EW, et al. Active-Controlled Study of Patients Receiving Infliximab for the Treatment of Rheumatoid Arthritis of Early Onset (ASPIRE) Study Group. Predictors of joint damage in patients with early rheumatoid arthritis treated with high-dose methotrexate with or without concomitant infliximab: results from the ASPIRE trial. *Arthritis Rheum* 2006;54:702-10.
48. Breedveld FC, Weisman MH, Kavanaugh AF, et al. The PREMIER study: A multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. *Arthritis Rheum* 2006;54:26-37.
49. Tak PP, Rigby WF, Rubbert-Roth A, et al; IMAGE Investigators. Inhibition of joint damage and improved clinical outcomes with rituximab plus methotrexate in early active rheumatoid arthritis: the IMAGE trial. *Ann Rheum Dis* 2011; 70:39-46.
50. Wells AF, Westhovens R, Reed DM, et al. Abatacept plus methotrexate provides incremental clinical benefits versus methotrexate alone in methotrexate-naïve patients with early rheumatoid arthritis who achieve radiographic nonprogression. *J Rheumatol* 2011;38:2362-8.
51. Jones G, Sebba A, Gu J, et al. Comparison of tocilizumab monotherapy versus methotrexate monotherapy in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis: the AMBITION study. *Ann Rheum Dis* 2010;69:88-96.
52. Ten Wolde S, Hermans J, Breedveld FC, Dijkman BA. Effect of resumption of second line drugs in patients with rheumatoid arthritis that flared up after treatment discontinuation. *Ann Rheum Dis* 1997;56:235-9.
53. Ten Wolde S, Breedveld FC, Hermans J, et al. Randomised placebo controlled study of stopping second-line drugs in rheumatoid arthritis. *Lancet* 1996;347:347-52.
54. Kane D, Balint PV, Sturrock RD. Ultrasonography is superior to clinical examination in the detection and localization of knee joint effusion in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2003;30: 966-71.
55. Sugimoto H, Takeda A, Hyodoh K. Early-stage rheumatoid arthritis: prospective study of the effectiveness of MR imaging for diagnosis. *Radiology* 2000;216:569-75.