

ARTRİT TEDAVİSİNDE KULLANILAN TEMEL İLAÇLAR

27. BÖLÜM

Belkıs Nihan COŞKUN¹

Giriş

Yirmi yıl öncesine kadar romatolojik hastalıkların tedavisinde hastalık modifiye edici ajanlar (DMARD), non-steroidal antiinflatuar ilaçlar (NSAİİ), steroid ve kolşisin kullanılmaktaydı. Dünya Sağlık Örgütü'nün 2000 – 2010 yıllarını 'Kemik ve Eklem on yılı' olarak adlandırmasıyla beraber 2000'li yıllara doğru, tümör nekroz faktör (TNF) alfa blokerlerinin keşfiyle başlayan yenilikler, hastalıkların tedavisinde yeni bir çığır açmıştır. T hücre aktivasyonunu yandaş yolları bloke ederek önleyen abatacept, B hücreleri inhibe eden rituksimab, interlökin-6 blokeri tosilizumab, oral yolla alınabilen ve hücre içi ileti yollarını engelleyen tofasitinib, interlökin 17A inhibitörü sekukinumab, interlökin 12/23'e karşı geliştirilen ustekinumab ve interlökin-1inhibitörleri anakinra ve kanakinumab artrit tedavisinde kullanılan biyolojik tedavilerdir. Şimdi bu tedavileri tek tek inceleyelim.

Metotreksat

75 yıl önce kanser ilacı olarak geliştirilen metotreksat (MTX)'in, artritli hastaların tedavisinde etkin olduğu anlaşılmıştır. 1980'li yıllardan beri başta romatoid artrit (RA) olmak üzere pek çok romatolojik hastalığın tedavisinde etkin olarak

kullanılmaktadır. 1980'li yılların ortalarında yapılan pek çok randomize kontrollü çalışma, MTX'in etkinlik ve tolerabilitesini belirlemiştir; böylece Amerikan ilaç ve Gıda Dairesi (FDA) tarafından RA tedavisinde onayı almıştır¹.

Etki Mekanizması:

MTX folik asit analogudur. MTX reversibl olarak dihidrofolat redüktaz enzimini inhibe ederek folik asidin tetrafolik aside dönüşümünü engeller. Böylece DNA, RNA ve ATP sentezi için gerekli purin bazlarının sentezi durur ve protein sentezi inhibe olur^{1,2}.

Diğer bir enzim olan 5-aminoimidazol-4-karboksamid ribonükleotid (AICAR) transformilaz, purin biyosentezi ile ilişkili olup MTX'in antiinflatuar etkilerinin oluşmasında rol oynamaktadır^{1,3}.

Endikasyonları:

Metotreksat RA tedavisinin vazgeçilmez ilacıdır. Romatoid artrit tedavisinde 30 seneyi aşkın bir süredir yer almasına ve bu sürede birçok yeni tedavilerin kullanıma girmesine rağmen hala ilk seçenek konumundadır. Juvenil idiopatik artrit, Psöriatik artrit, Sistemik lupus eritematozus, vaskülitler, inflamatuvar miyopatiler başta olmak

¹ Uzm.Dr., Bursa İlker Çelikcan Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Hastanesi. belkisnihanseniz@hotmail.com

SONUÇ

Artrit tedavisinde kullanılabilecek pek çok ajan mevcut olup, uygun endikasyonda, hastaya göre bireyselleştirilerek tedavi kararı verilebilir. Lüzum halinde yan etkilere dikkat edilerek pek çok ajan kombine olarak kullanılabilir. Diğer bir taraftan tedaviye yanıt alınamaması ya da yan etki olması durumunda bir ajandan diğer bir ajana geçilebilir. Romatoloji uzmanı açısından bu kadar farklı seçeneklerin olması iyi bir şans gibi görülmekle beraber bazı durumlarda da bu seçenek fazlalığı hekimi karar vermekte zorlayabilir.

KAYNAKÇA

1. Cannella, A. C. & O'Dell, J. R. (2017) *Traditional DMARDs*. In: Firestein GS, Budd RC, Gabriel SE, et al (Eds). *Kelley and Firestein's Textbook of Rheumatology*. (10th ed., pp. 958-982). Philadelphia: Elsevier Inc. Doi:10.1016/b978-0-323-31696-5.00061-9.
2. Eular Online Course on Rheumatic Disease. Module 4. Treatment of Rheumatoid Arthritis. https://www.eular.org/edu_online_course.cfm?showArchive=1
3. Morgan SL, Oster RA, Lee JY, et al. The effect of folic acid and folinic acid supplements on purine metabolism in methotrexate-treated rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatology*. 2004; 50: 3104-11. Doi:10.1002/art.20516.
4. Snow MH, Cannella AC. (2019) Systemic Antirheumatic Drugs. West S. (Eds) *Rheumatology Secrets*. (4th E. S. A. D., pp. 662-670). Philadelphia: Elsevier.
5. Hoekstra M, Haagsma C, Neef C, et al. Splitting high-dose oral methotrexate improves bioavailability: A pharmacokinetic study in patients with rheumatoid arthritis. *The Journal of Rheumatology*. 2006; 33 (3): 481-5.
6. Hazlewood GS, Barnabe C, Tomlinson G, et al. Methotrexate monotherapy and methotrexate combination therapy with traditional and biologic disease modifying antirheumatic drugs for rheumatoid arthritis: Abridged cochrane Systematic review and network meta-analysis. *BMJ*. 2016;353,i1777. Doi:10.1136/bmj.i1777.
7. Shea B, Swinden MV, Ghogomu ET, et al. Folic acid and folinic acid for reducing side effects in patients receiving methotrexate for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013(5);CD000951 Doi:10.1002/14651858.CD000951.pub2.
8. 26 Mart 2020 tarihinde https://www.uptodate.com/contents/major-side-effects-of-low-dose-methotrexate?search=major-%20%20%20side-effects-of-low-dose-methotrexate&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
9. Dalkilic E, Coskun BN, Yagiz B, et al. Methotrexate intoxication: Beyond the adverse events. *International Journal of Rheumatic Disease*. 2018;21:1557-1562. Doi:10.1111/1756-185X.13339.
10. Davis JP, Cain GA, Pitts WJ, et al. The immunosuppressive metabolite of leflunomide is a potent inhibitor of human dihydroorotate dehydrogenase. *Biochemistry*. 1996;35,1270-1273. Doi:10.1021/bi952168g.
11. Fox R. Anti-malarial drugs: Possible mechanisms of action in autoimmune disease and prospects for drug development. *Lupus*. 1996;5 Suppl 1, S4-10. Doi:10.1177/0961203396005001031.
12. Marmor MF, Kellner U, Lai TYY, et al. Recommendations on Screening for Chloroquine and Hydroxychloroquine Retinopathy (2016 Revision). *Ophthalmology*. 2016;123(6),1386-1394. Doi:10.1016/j.ophtha.2016.01.058.
13. Buttgerit F, Straub RH, Wehling M, et al. Glucocorticoids in the treatment of rheumatic diseases: An update on the mechanisms of action. *Arthritis and Rheumatism*. 2004;50(11),3408-3417. Doi:10.1002/art.20583.
14. Buttgerit F, Silva JAP, Boers M, et al. Standardised nomenclature for glucocorticoid dosages and glucocorticoid treatment regimens: Current questions and tentative answers in rheumatology. *Annals of Rheumatic Disease*. 2002; 61 (8), 718-722. Doi:10.1136/ard.61.8.718.
15. Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Annals of Rheumatic Disease*. 2014; 73(3), 492-509. Doi:10.1136/annrhumdis-2013-204573.
16. Smolen JS, Landewe R, Bijlsma J, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Annals of Rheumatic Disease*. 2017; 76(6), 960-977. Doi:10.1136/annrhumdis-2016-210715.
17. Bacchi S, Palumbo P, Sponta A, et al. Clinical Pharmacology of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs: A Review. *Antiinflammatory & Antiallergy Agents in Medicinal Chemistry*. 2012; 11 (1), 52-64. Doi:10.2174/187152312803476255.
18. Hatemi G, Silman A, Bang D, et al. EULAR recommendations for the management of Behçet disease. *Annals of Rheumatic Disease*. 2008; 67 (12),1656-1662. Doi:10.1136/ard.2007.080432.

19. Dinarello CA, Wolff SM, Goldfinger SE, et al. Colchicine Therapy for Familial Mediterranean Fever: A Double-Blind Trial. *New England Journal of Medicine*. 1974; 291 (18), 934-937. Doi:10.1056/NEJM197410312911804.
20. Nuki G, Simkin PA. A concise history of gout and hyperuricemia and their treatment. *Arthritis Research and Therapy*. 2006; 8 Suppl 1 (Suppl 1), S1. Doi:10.1186/ar1906.
21. Taylor PC. Pharmacology of TNF blockade in rheumatoid arthritis and other chronic inflammatory diseases. *Current Opinion in Pharmacology*. 2010; 10(3),308-315. Doi:10.1016/j.coph.2010.01.005.
22. Braun J, Sieper J, Breban M, et al. Anti-tumour necrosis factor α therapy for ankylosing spondylitis: International experience. in *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2002;61 Suppl 3 (Suppl 3), iii51-60. Doi:10.1136/ard.61.suppl_3.iii51.
23. Mariette X, Matucci MC, Pavelka K, et al. Malignancies associated with tumour necrosis factor inhibitors in registries and prospective observational studies: A systematic review and meta-analysis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2011; 70 (11), 1895-1904. Doi:10.1136/ard.2010.149419.
24. Smolen JS, Keystone EC, Emery P, et al. Consensus statement on the use of rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2007; 66 (2), 143-150. Doi:10.1136/ard.2006.061002.
25. Specks U, Merkel PA, Seo P, et al. Efficacy of remission-induction regimens for ANCA-associated vasculitis. *New England Journal of Medicine*. 2013; 369 (5), 417-427. Doi:10.1056/NEJMoa1213277.
26. Bertsias GK, Tektonidou M, Amoura Z, et al. Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of adult and paediatric lupus nephritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2012; 71 (11), 1771-1782. Doi:10.1136/annrheumdis-2012-201940.
27. Genovese MC, Becker JC, Schiff M, et al. Abatacept for rheumatoid arthritis refractory to tumor necrosis factor α inhibition. *New England Journal of Medicine*. 2005; 353 (11), 114-1123. Doi:10.1056/NEJMoa050524.
28. Genovese MC, Schiff M, Luggen M, et al. Long-term safety and efficacy of abatacept through 5 years of treatment in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to tumor necrosis factor inhibitor therapy. *The Journal of Rheumatology*. 2012; 39 (8), 1546-1554. Doi:10.3899/jrheum.111531.
29. Schiff M. Abatacept treatment for rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2011; 50 (3), 437-449. Doi:10.1093/rheumatology/keq287.
30. Schiff M. Subcutaneous abatacept for the treatment of rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2013; 52 (6), 986-997. Doi:10.1093/rheumatology/ket018.
31. Singh JA, Saba B, Lopez-Olivo MA. Tocilizumab for rheumatoid arthritis: A cochrane systematic review. *Journal of Rheumatology*. 2011; 38 (1), 10-20. Doi:10.3899/jrheum.100717.
32. Lee JY, Schneider R. Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. *Pediatric Clinics of North America*. 2018; 65 (4), 691-709. Doi:10.1016/j.pcl.2018.04.005.
33. Mariano VJ, Frishman WH. Tocilizumab in Giant Cell Arteritis. *Cardiology in review*. 2018; 26 (6), 321-330. Doi:10.1097/CRD.0000000000000204.
34. Sanford M, McKeage K. Secukinumab: First global approval. *Drugs*. 2015; 75 (3), 329-338. Doi:10.1007/s40265-015-0359-0.
35. Roberts J, O'Rielly DD, Rahman P. A review of ustekinumab in the treatment of psoriatic arthritis. *Immunotherapy*. 2018; 10 (5), 361-372. Doi:10.2217/imt-2017-0149.
36. Moll M, Kuemmerle-Deschner JB. Inflammasome and cytokine blocking strategies in autoinflammatory disorders. *Clinical Immunology*. 2013; 147 (3), 242-275. Doi:10.1016/j.clim.2013.04.008.
37. Kaur K, Kalra S, Kaushal S. Systematic review of tofacitinib: A new drug for the management of rheumatoid arthritis. *Clinical Therapeutics*. 2014; 36 (7), 1074-1086. Doi:10.1016/j.clinthera.2014.06.018.