

Türkiye Romatoloji Derneği romatoid artrit ulusal tedavi önerileri

Turkish Society for Rheumatology recommendations for the management of rheumatoid arthritis

Ayşe Çefle, Gökhan Keser, Ender Terzioğlu, İhsan Ertenli, Nevsun İnanç, Fulya Coşan, Neslihan Yılmaz, Ali Şahin, Meryem Can, Vedat Hamuryudan

Türkiye Romatoloji Derneği, Romatoid Artrit Tedavi Önerileri Komitesi

Özet

Romatoid artrit (RA) tedavisi son otuz yılda dramatik olarak değişmiştir. Bugün tedavide konvansiyonel sentetik hastalık seyrine etki eden antiromatizmal ilaçların yanında biyolojik ve hedefe yönelik sentetik ajanlar da başarı ile kullanılmaktadır. RA tedavisinde hedef remisyon veya düşük hastalık aktivitesidir. Hangi hastada hangi ilacın verileceği, dozu ve tedavi değişimi ile ilgili ideal bir kılavuz mevcut değildir. Bu nedenle Türkiye Romatoloji Derneği (TRD) tarafından RA tedavisi için ulusal bir kılavuz geliştirilmesi amaçlandı. Deneysel on uzman Nisan 2017’de bir araya geldi. Öneriler oluşturuldu ve puanlandı (0–10 arası). Önerilerin son hali Mart 2018’de dernek üyelerine sunuldu.

Anahtar sözcükler: Romatoid artrit, Türkiye Romatoloji Derneği (TRD), tedavi önerileri

Summary

The management of rheumatoid arthritis has changed dramatically during the last thirty years. At the present time, in addition to conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs), biological and targeted synthetic DMARDs are also used with success. The aim of RA treatment is remission or low disease activity. There is no guide concerning choice of agent, dosage and drug switch. Therefore it was intended to develop a national guide for RA treatment by Turkish Society for Rheumatology. Ten experts met in April 2017. Recommendations were established and voted (0–10). These recommendations were presented to members in March 2018.

Keywords: Rheumatoid arthritis, Turkish Society for Rheumatology, management recommendations

Romatoid artrit (RA) etiyojisi ve patogenezi bugüne dek tam olarak anlaşılamamıştır. Bu nedenle ideal bir tedavi yöntemi henüz geliştirilememiştir. Bununla birlikte RA tedavisinde özellikle son otuz yıl içinde dramatik değişiklikler olmuştur. Eskiden elimizde az sayıda ilaç mevcuttu ve bu ilaçlar çoğu hastada istenilen sonuca ulaşmayı mümkün kılmıyordu. Bugün elimizde başta metotreksat (MTX) olmak üzere konvansiyonel sentetik hastalık modifiye edici ilaçlar (ksDMARD) (DMARDs: disease-modifi-

ying antirheumatic drugs), giderek artan sayıda biyolojik DMARD’lar (bDMARD) ve hedefe yönelik sentetik DMARD’lar (hysDMARD) bulunmaktadır.

Önceleri tedavi hedefi henüz tanımlanmamıştı. Semptomların giderilmesi en önemli hedefti. Zamanla remisyon veya düşük hastalık aktivitesi kavramları ortaya atıldı. American College of Rheumatology (ACR) ve European League Against Rheumatism (EULAR) yeni remisyon tanımları geliştirdiler.^[1] Erken tedavinin önemi görüldü. Hastalı-

İletişim / Correspondence:

Dr. Ayşe Çefle, Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, Kocaeli.
e-posta: acefle@hotmail.com

Geliş tarihi / Received: Temmuz / July 10, 2018, Kabul tarihi / Accepted: Temmuz / July 24, 2018

Çıkar çakışması / Conflicts of interest: Çıkar çakışması bulunmadığı belirtilmiştir. / No conflicts declared.

www.romatolojidergisi.org
doi:10.2399/raed.18.18022
Karekod / QR code:



ğin erken dönemindeki RA hastalarının tanınabilmesi için yeni RA klasifikasyonu geliştirildi.^[2] Hangi hastada ve ne zaman hangi ilacı vermemiz gerektiği, tedavi takibinin nasıl yapılacağı ve ne zaman tedavi değişimi yapılacağı ile ilgili öneriler ortaya atıldı. Bununla birlikte halen kesin delillere dayalı ideal bir kılavuz mevcut değildir ve zaman içinde mevcut kılavuzların yeniden düzenlenmesi gerekmektedir.

Amaç

Türkiye Romatoloji Derneği (TRD) tarafından RA tedavisi için ulusal bir kılavuz geliştirilmesi amaçlandı. RA konusunda deneyimli on uzmandan oluşan bir grup Nisan 2017’de bir araya geldi. Öneriler oluşturulduktan sonra son hali on uzman tarafından 0–10 arasında puanlandı (0: Hiç katılmıyorum, 10: Kesinlikle katılıyorum). Ekim 2017’de dernek üyelerine sunuldu ve Mart 2018’de önerilerin son hali oluşturuldu.

TRD romatoid artrit tedavi önerilerinin geliştirilmesinde 2016 yılında güncellenen “Romatoid Artrit Tedavisi için EULAR Önerileri” esas alınmıştır.^[3] Bu nedenle kanıt düzeyleri belirtilmemiştir.

Önerilerde Yer Alan Tanım, Kavram ve Kısaltmalar

DMARD

Hastalık seyrine etki eden anti-romatizmal ilaçlar.

Sentetik DMARD’lar

- Konvansiyonel sentetik DMARD’lar (ksDMARD): Metotreksat, leflunomid, sulfasalazin, hidroksiklorokin
- Hedefe yönelik sentetik DMARD’lar (hysDMARD): Tofasitinib, barisitinib

Biyolojik DMARD’lar

- Orijinal biyolojik DMARD’lar (obDMARD)
- Biyo-benzer DMARD’lar (bbDMARD)

Düşük Doz Kortikosterod

≤7.5 mg/gün prednizon veya eşdeğeri

Hastalık Aktivitesi

- **Remisyon:** ACR-EULAR Boolean veya indeks temelli remisyon^[1]
- **Düşük hastalık aktivitesi:** Eklem sayısını içeren kompozit hastalık aktivite indekslerinden herhangi birine göre olan “düşük hastalık aktivitesi”^[4,5]
- **Orta, yüksek hastalık aktivitesi:** Eklem sayısını içeren kompozit hastalık aktivite indekslerinden herhangi birine göre olan “orta, yüksek hastalık aktivitesi”^[4,5]
- **UD:** Uzlaşma düzeyi (LoA: Level of agreement)

Kötü Prognostik Faktörler

- Orta (ksDMARD tedavi sonrası) veya yüksek hastalık aktivitesi
- Yüksek akut faz düzeyleri
- Şiş eklem sayısının fazla olması
- RF ve/veya ACPA pozitifliği özellikle yüksek titrede
- Yukarıdaki faktörlerin kombinasyonu
- Erken erozyon varlığı
- İki veya daha fazla ksDMARD’a cevapsız olması

Genel Prensipler

Romatoid artrit tedavi kararı hastalık aktivitesine ve diğer faktörlere (yapısal hasarın olup olmaması veya derecesi, komorbiditeler ve güvenlilik) göre düzenlenmelidir.

Öneriler

Öneriler mantıksal bir dizi oluşturacak şekilde sıralanmıştır. Teşhisten hemen sonra etkin bir tedavinin başlatılmasının gerekliliği ile başlamakta ve bir tedavi hedefi belirlendikten sonra hedefe doğru hastalığın değerlendirilmesi ile devam etmektedir. İstenilen amaca ulaşıldığında ve sürdürüldüğünde tedavinin azaltılması ve hatta bazı ilaçların kesilmesi ile öneriler sonlanmaktadır.

1. Tedaviye RA Tanısı Konulduğu Anda Başlanmalıdır (UD:9.8)

Bu öneri RA tedavi yaklaşımının esasıdır. DMARD tedavisinin mümkün olduğunca erken başlatılması hastaların büyük kısmında yapısal hasarı önlemektedir. Bunun için tanı olabildiğince erken konulmalıdır. Bütün DMARD’lar erken başlandığında uzun süreli sonlanım daha iyi olmaktadır. Bu nedenle DMARD tipi spesifik olarak belirtilmemiştir.

2. Tedavi Sürdürülebilir/Kalıcı Remisyon veya Düşük Hastalık Aktivitesi Hedefine Ulaşacak Şekilde Düzenlenmelidir (UD:9.4)

Amaç her hastada remisyonla ulaşmak olmalıdır. Özellikle DMARD naif hastalarda bu mümkün olmaktadır. Fakat daha önceki tedavilerin başarısız olduğu hastalarda ise düşük hastalık aktivitesi hedeflenebilir. Komorbid hastalığı olanlarda da aşırı risk almaktansa güvenliliği ön planda tutarak düşük hastalık aktivitesi düşünülebilir (UD:8.9).

Hasta ile iletişim kurularak tedavi üzerinde görüş birliğinin sağlanması önemlidir. Tedavi hedefine mümkün olduğunca çabuk ulaşılması gereklidir. Çünkü ilk 3 ayda önemli düzelme göstermeyen ya da ilk 6 ayda tedavi hedefine ulaşmayan hastalarda aynı tedavinin sürdürülme-

siyle amaçlanan hedefe ulaşamayacağına dair kanıtlar vardır. Remisyon için geçerli hastalık aktivite indekslerinden biri kullanılabilir (DAS28, Boolean, SDAI, CDAI).^[1] Boolean, SDAI ve CDAI’de remisyon oranlarının daha düşük olduğu ve muhtemelen gerçek durumu daha iyi yansıttığı göz önünde bulundurulmalıdır. SDAI, CDAI akut faz yanıtını etkileyen ilaçlar (IL-6 inhibitörleri ve Jak inhibitörleri) kullanıldığında tercih edilmelidir (UD:7.3). Sonografik remisyonu hedeflemenin klinik remisyon üzerine üstünlüğü yoktur.

Tedavi hedefine ulaşıldığında bu durumun sürdürülebilir olması önemlidir. Sürdürmenin tarifi net değildir fakat en az 6 aylık süre anlaşılmalıdır (UD:9.0).

3. İzleme Aktif Hastalıkta Sık Olmalıdır (1–3 Ayda Bir) (UD:9.7). Eğer 3 Ay Sonra Bir Düzelme Yoksa veya 6 Ay Sonra Hedefe Ulaşılammış ise Tedavi Yeniden Düzenlenmelidir (UD:9.5)

Takip sıklığı hastalığın aktivitesine göre ayarlanmalıdır. Yüksek aktivitesi olanlarda ayda bir, tedavi hedefine ulaşıldığında ve sürdürüldüğünde 6–12 ayda bir yapılmalıdır.

Üçüncü ayda eğer minimal bir düzelme sağlanmıyorsa tedavi hedefine ulaşma ihtimali çok düşüktür. Bunun için SDAI/CDAI’de en az %50 iyileşme olmalıdır. MTX veya diğer ksDMARD dozunun optimizasyonu, verilmiş yolunun değiştirilmesi önerilebilir. Az sayıda aktif eklem varlığında intra-artiküler kortikosteroid uygulanabilir. Bu önlemler başarısız kalırsa veya uygun değilse ilaç değiştirilmelidir. Ölçüt olarak baştan olan hastalık aktivitesindeki değişim ve bu değişimin hızı tedavi kararlarının alınmasında göz önünde tutulmalıdır.

4. MTX İlk Tedavi Stratejisinin Bir Parçası Olmalıdır (UD: 9.8).

MTX etkili ve güvenilir (özellikle folik asit verildiğinde) bir ilaçtır. Doz ve verilmiş şekli bireyselleştirilebilir. Maliyeti düşüktür. Bu nedenle MTX, RA tedavisinde temel ilaçtır. Hem monoterapi hem de diğer ilaçlarla kombine kullanılabilir. Erken artrit çalışmalarında MTX monoterapi alan hastaların %25’i 6. ayda ACR70 cevabını karşılamaktadır. Eğer bir kontrendikasyon yoksa 15 mg/hafta dozunda başlanmalıdır (UD: 8.3). Oral veya subkutan verilebilir. Maliyet açısından önce oral tedavinin tercih edilmesi tavsiye edilir. Folik asit desteği verilmelidir. Aylık takiplerle 25–30 mg/hafta dozuna yükseltilebilir. Fakat doz arttıkça toksisite riskinin artacağı göz önüne alınmalıdır. Tolere edilirse yanıtı görmek için maksimum doza 8–12 hafta devam edilmelidir. Sonuç olarak MTX ya monoterapi olarak ya da diğer ksDMARD’larla kombine olarak kullanılacak ilk

ksDMARD olmalıdır. Monoterapi başlanıp 6. ayda yeterli cevap alınamayan hastalarda diğer ksDMARD veya kombinasyona geçilmelidir.

5. MTX’e Kontrendikasyon Varlığında veya Erken İntolerans Geliştiğinde Leflunomid veya Sulfasalazin İlk Tedavi Stratejisinin Bir Parçası Olarak Düşünülmelidir (UD:9.2)

Böbrek hastalığı veya karaciğer hastalığı gibi kontrendikasyonlar olduğunda leflunomid (20 mg/gün, yükleme yapılmadan) veya sulfasalazin (maksimum 3 g/gün) ilk tedavi stratejisi için en iyi alternatif olarak görünmektedirler. Leflunomid ve sulfasalazin monoterapi olarak veya diğer ksDMARD ya da bDMARD’larla kombine olarak kullanılabilir (UD: 9.1).

6. ksDMARD Tedavisi Başlarken veya Tedavi Değişimi Aşamasında Değişen Doz ve Uygulama Şekillerinde Kortikosteroidler Kullanılabilir (UD:9.7). Ama Mümkün Olan En Kısa Sürede Azaltılıp Kesilmesi Önerilir (UD:8.9).

Kortikosteroidlerin ksDMARD’larla kombine edildiğinde etkinliği artırdığı iyi bilinmektedir. bDMARD ve hysDMARD kullanıldığında gerek hastalığın hızlı kontrol altına alınması gerekse enfeksiyon riskini artırması sebebiyle steroidlerin mümkün olan en düşük dozda kullanılması ve mümkün olan en kısa sürede kesilmesi önerilir.

Kortikosteroid tedavisi yeni tanı konulmuş bir hastada tedavinin bir parçası olmalıdır. ksDMARD’ların etki maksimuma ulaşana kadar köprü tedavisi olarak kullanılmalıdır. Kliniğin müsaade ettiği şekilde olabildiğince çabuk azaltılmalı ve mümkünse kesilmelidir. İntraartiküler kortikosteroid rezidüel inflamasyonu olan veya aktif eklemi olanlarda uygulanabilir.

7. Eğer İlk ksDMARD Stratejisi ile Tedavi Hedefine Ulaşılamaz ise “Kötü Prognostik Faktörlerin Yokluğunda” Diğer ksDMARD’lar Düşünülmelidir (UD:9.0)

Kortikosteroid ile kombinasyon tedavi algoritmasının bu basamağında da önerilmektedir.

8. “Kötü Prognostik Faktörlerin Varlığında” En Az Altı Ay Süreli ksDMARD Stratejileri (Ardışık veya Kombinasyon) ile Tedavi Hedefine Ulaşılamaz ise (Remisyon/Düşük Hastalık Aktivitesi) Bir bDMARD veya Bir hysDMARD Eklenmesi Düşünülmelidir (UD:9.0)

Bugünkü pratikte genellikle bir bDMARD başlanmaktadır (TNF inhibitörleri, IL-6 reseptör blokerleri,

abatasept, rituksimab). Uzun dönemli kayıt verilerinin olması nedeniyle bDMARD'lar biraz daha fazla tercih edilmekte fakat gün geçtikçe hysDMARD'larla ilgili deneyim artmaktadır.

9. bDMARD ve hysDMARD'lar Bir ksDMARD'la Kombine Edilmelidir (UD:9.0). Ek İlaç Olarak Bir ksDMARD Kullanamayan Hastalarda IL-6 İnhibitörleri (UD:8.0) ve hysDMARD'lar (UD:8.1) Diğer bDMARD'lara Göre Uygun Olabilir

Bütün bDMARD'lar MTX ile kombine edildiğinde tek başlarına olduğundan daha etkilidir. Tosilizumab ve Jak inhibitörlerinin monoterapi olarak kullanıldığında MTX monoterapisine üstün olduğuna dair bazı kanıtlar vardır. Diğer biyolojik ajanlarla olan monoterapi MTX monoterapisinden klinik olarak daha üstün bulunmamıştır. MTX, TNF inhibitörlerine ek etkinlik sağlamak için 7.5-10 mg/hafta dozlarında kullanılmalıdır. Bu düşük dozlarda yan etki nadirdir. Ayrıca biyolojik ajanlar diğer ksDMARD'larla da kombine edilebilirler (entolerans veya kontrendikasyon yoksa). Biyolojik eklenen hastalarda kortikosteroid dozu hızlıca azaltılmalı ve mümkünse kesilmelidir.

Düşük dozlarda eklenen MTX anti-ilaç antikor düzeylerini azaltmaktadır. Klinik pratikte anti-ilaç antikor ve ilaç düzeyi ölçülmesinin gereği yoktur. İyi bir klinik yanıt varlığında anti-ilaç antikor varlığı veya ilaç düzeyinin düşük olması tedavi devamlılığını etkilemez (UD:9.1).

10. Eğer Bir bDMARD veya hysDMARD Başarısız Olursa Başka Bir bDMARD veya hysDMARD Düşünülmelidir. Eğer Bir TNF İnhibitörü Başarısız Olursa Başka Bir TNF İnhibitörü (UD:8.6) ya da Farklı Bir Etki Mekanizmasına Sahip Ajan (UD:8.2) Kullanılabilir

Bir TNF inhibitörüne primer yanıtız olan hastalarda bile başka bir TNF inhibitörü ile yanıt alınabileceğini gösteren veriler vardır. Eğer ikinci bir TNF inhibitörü başarısız ise hastalar etki mekanizması farklı bir ilaç almalıdır. Eğer bir obDMARD yeterli etkinlik göstermemiş ise o ilacı içeren bbDMARD kullanılmamalıdır (veya tersi).

11. Eğer Hasta Kortikosteroid Dozu Azaltıldıktan Sonra Kalıcı Remisyonda ise bDMARD Dozunun Azaltılması (Özellikle de Beraberinde ksDMARD Kullanıyorsa) Düşünülmelidir (UD:9.2)

Azaltma dozunun azaltılması ya da uygulamalar arasındaki aralığın uzatılması anlamına gelmektedir. Uygulama aralığı bDMARD'ın uygulama sıklığının üç katına çıkabilen hastalarda bDMARD kesilebilir (UD:8.3). Bu bazen nükse sebep olabilir. Fakat ilaç kesildiğinde hastalarda alevlenme olsa bile çoğu hasta tedavinin yeniden başlanmasından sonra önceki iyi cevabı elde etmektedir. Önce kortikosteroid sonra bDMARD azaltılıp kesilmelidir. ksDMARD tedavisi tek başına sürdürülmelidir.

12. Eğer Hasta Kalıcı Remisyonda ise ksDMARD Tedavisinin Azaltılıp Kesilmesi Düşünülebilir (UD:9.2)

Sadece ksDMARD alan hastalarda remisyon sağlandıktan sonra ksDMARD dozu azaltılıp mümkün olan bir kısım hastada kesilebilir.

13. Alevlenmelerde Kortikosteroid ve DMARD Dozunda Düzenleme Yapılarak İlaçlarda Büyük Değişikliğe Gidilmeden Tedavi Yönetilebilir (UD:9.4).

Romatoid artrit için tek başına kortikosteroid tedavisi önerilmemektedir.

Kaynaklar

1. Felson DT, Smolen JS, Wells G, et al. American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism provisional definition of remission in rheumatoid arthritis for clinical trials. *Ann Rheum Dis* 2011;70:404–13.
2. 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.
3. 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. *Ann Rheum Dis* 2017;76:960–77.
4. Fransen J, vanRiel PL. The Disease Activity Score and the EULAR response criteria. *Clin Exp Rheumatol* 2005;23:S93–9.
5. Aletaha D, Smolen JS. The definition and measurement of disease modification in inflammatory rheumatic diseases. *Rheum Dis Clin North Am* 2006;32:9–44.