



**VII. İSTANBUL
DAHİLİYE KLİNİKLERİ BULUŞMASI**

17-19 Kasım 2017 | Marriott Hotel Asia, İstanbul

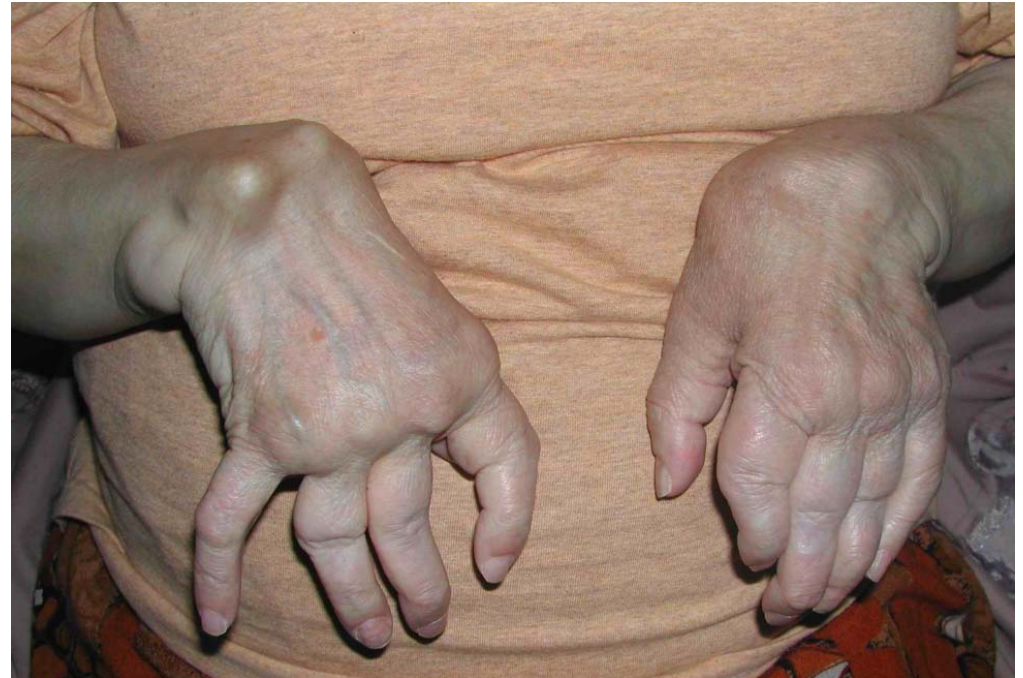
Romatoid artritte güncel tedavi yaklaşımları, değişen kriterler ve biyolojik ajanlar

*Prof. Vedat Hamuryudan
İstanbul Üniversitesi
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları ABD-Romatoloji BD*

Romatoid artrit

- En az bir eklemi tutan, zaman içinde eklem hasarı geliştirme riski taşıyan (ve *immünosüpresif ilaç başlanmasını gerektiren*) kronik iltihabi hastalık.

Aletaha D, ve ark. Ann Rheum Dis 2010



Romatooid artrit: Dođal seyri

- 20 yılda %60 hasta fonksiyonel sınıf III (yardımcı araç - gereç kullanan, kendi bakımını zor yapan, eklem replasman ameliyatı gerektiren) ya da IV (günlük işlerinde başkasına bağımlı olan)
- Yaşam beklentisi: Yaş ve cins uyumlu kontrollere göre azalmış
- İnfeksiyon, lenfoma ve kardiovasküler hastalık sıklığı artmış
- Kötü prognoz göstergeleri: Çok sayıda eklem tutulumu, sürekli yüksek akut faz göstergeleri, eklem dışı tutulum, yüksek RF/antiCCP

Tanı

- Kesin tanı koyduran test yok
- RA tanısını güçlendiren belirti & bulgular:
 - Çok sayıda eklem tutulumu
 - Şikayetlerin uzun süreli (>6 hafta) olması
 - Yüksek Sedim & CRP
 - Yüksek RF & anti CCP
- Bulgular başka bir hastalıkla açıklanmamalı

Table 1 The 1987 ACR classification criteria and the 2010 ACR/EULAR classification criteria for RA

1987 classification criteria (parameters)	2010 classification criteria (parameters and points)
	To be used in patients with at least one joint with definite clinical synovitis and with the synovitis not better explained by another disease
Morning stiffness	Joint involvement 1 large joint=0 2-10 large joints=1 1-3 small joints=2 4-10 small joints=3 >10 small joints=5
Arthritis of three or more joint areas	Serology RF and ACPA negative=0 Low positive RF or ACPA=2 High positive RF or ACPA=3
Arthritis of hand joints	Acute phase reactants Normal=0 Elevated CRP or ESR=1
Symmetric arthritis	Duration of symptoms <6 weeks=0 >6 weeks=1
Rheumatoid nodules	
Serum RF	
Radiographic changes	
Criteria are fulfilled if 4 out of 7 parameters are present	Criteria are fulfilled if a patient has ≥ 6 points

Romatoid artrit sınıflama kriterleri

Sol: 1987 Amerikan

Sağ: 2010 Amerikan & Avrupa

RA tanısını erken koyma amaçlı 2010 ACR/EULAR RA sınıflama kriterleri

Table 1 The 1987 ACR classification criteria and the 2010 ACR/EULAR classification criteria for RA

1987 classification criteria (parameters)	2010 classification criteria (parameters and points)
Morning stiffness	To be used in patients with at least one joint with definite clinical synovitis and with the synovitis not better explained by another disease Joint involvement 1 large joint=0 2-10 large joints=1 1-3 small joints=2 4-10 small joints=3 >10 small joints=5
Arthritis of three or more joint areas	Serology RF and ACPA negative=0 Low positive RF or ACPA=2 High positive RF or ACPA=3
Arthritis of hand joints	Acute phase reactants Normal=0 Elevated CRP or ESR=1
Symmetric arthritis	Duration of symptoms <6 weeks=0 >6 weeks=1
Rheumatoid nodules	
Serum RF	
Radiographic changes	
Criteria are fulfilled if 4 out of 7 parameters are present	Criteria are fulfilled if a patient has ≥ 6 points

- RA'nın daha erken tanınmasını sağlıyor
- Duyarlılığı eski kriterlere göre yüksek, özgüllüğü düşük
- Sorun: Seronegatif hasta kriterleri zor dolduruyor:
- 2 hasta örneği:
 - 6 aylık öykü; 9 küçük eklem şiş, sabah tutukluğu var, CRP yüksek, seronegatif
 - 2010: 5 puan (RA değil)
 - 1987: 4 puan (RA)
 - 3 günlük öykü; 1 PİP şiş, CCP yüksek pozitif, CRP yüksek
 - 2010: 6 puan (RA)
 - 1987: 3 puan (RA değil)

Romatooid artritinin güncel tedavisi

- Romatooid artrit kronik seyirlidir. Kr saėlayan bir tedavi henüz yoktur.
- Mevcut ilaçlar ve tedavi stratejileri ile önemli oranda hastada tam remisyon saėlamak mümkündür.
- Tanı konduėu anda tedavi verilmelidir.
- Hastalar 3-6 ayda bir görülmeli ve yanıtı iyi olmayanlarda tedavi ayarlanmalıdır.
- Tedavi kesildiğinde hastalık aktivitesinin geri dönmesi kuraldır.
- Kalıcı remisyon sağlanan hastalarda tedavinin yavağ şekilde azaltılması denenmelidir.

Romatooid artrit tedavisinde kullanılan ilaçlar

- Ağrı kesiciler: (NSAID & parasetamol):
 - Geçici etki, hastalık gidişine etkisiz.
- Kortizon:
 - Tedavi başında & tedavi değişikliğinde veya atakta.
 - Kısa süreli - düşük dozda
- Hastalık seyrini değiştiren ilaçlar (DMARD'lar):
 - Klasik DMARD'lar:
 - Metotreksat, Leflunomid, Sulfasalazin, Hidroksiklorokin
 - Yeni (hedefe yönelik) DMARD'lar:
 - *Biyolojik ilaçlar:* anti TNF, anti IL-6, anti CD20, T hücre sinyal blokeri,
 - *Küçük moleküller:* JAK inhibitörleri

DMARD'ların kombine kullanımı

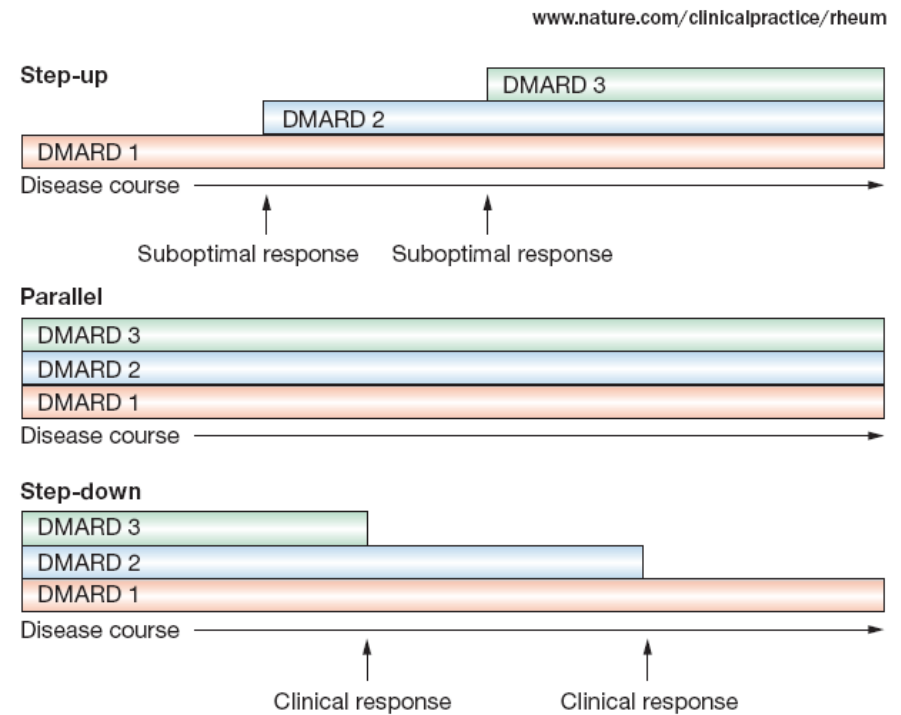
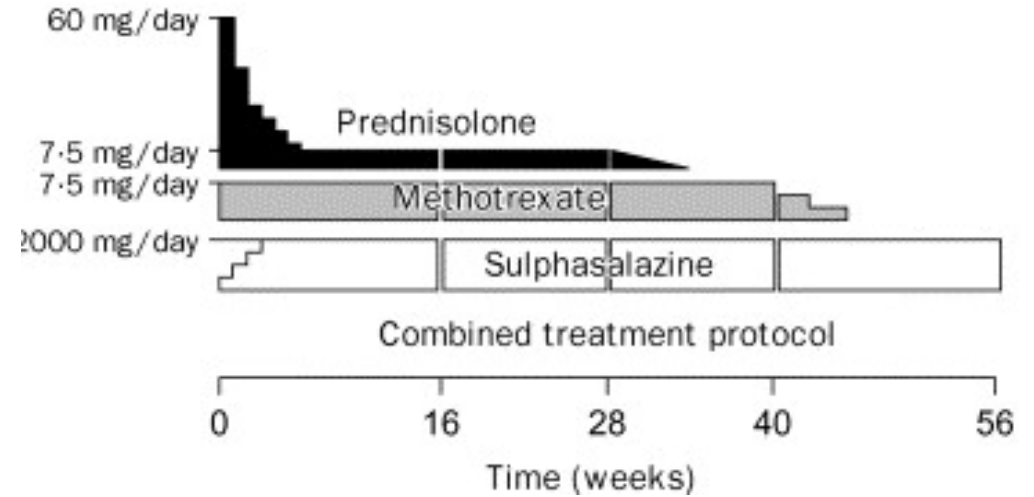
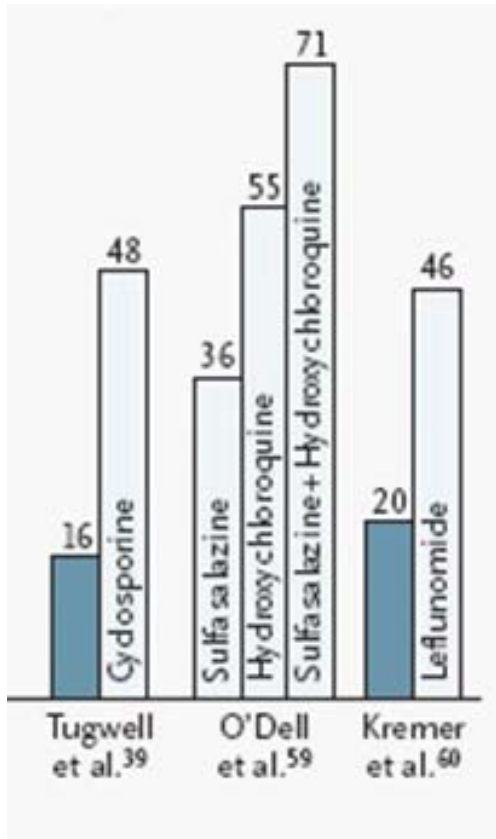
ARTHRITIS & RHEUMATISM
Vol. 52, No. 10, October 2005, pp 2975-2983
DOI 10.1002/art.21293
© 2005, American College of Rheumatology

REVIEW

Superior Efficacy of Combination Therapy for Rheumatoid Arthritis

Fact or Fiction?

Josef S. Smolen,¹ Daniel Aletaha,² and Edward Keystone³



Hastalık aktivitesini değerlendirmede kompozit skorların geliştirilmesi

Components	Cutpoints			
	Remission	Low disease activity	Moderate disease activity	High disease activity
DAS28-ESR* Tender joint count (of 28), swollen joint count (of 28), erythrocyte sedimentation rate (in mm), global health	<2.6	2.6 to 3.2	>3.2 to ≤5.1	>5.1
DAS28-CRP† Tender joint count (of 28), swollen joint count (of 28), C-reactive protein (in mg/dL), global health	<2.6	2.6 to 3.2	>3.2 to ≤5.1	>5.1
SDAI‡ Tender joint count (of 28), swollen joint count (of 28), patient global assessment, evaluator (physician) global assessment both in cm, C-reactive protein (in mg/dL)	≤3.3	>3.3 to 11	>11 to ≤26	>26
CDAI§ Tender joint count (of 28), swollen joint count (of 28), patient global assessment, evaluator (physician) global assessment both in cm	≤2.8	>2.8 to 10	>10 to ≤22	>22
ACR-EULAR remission ⁷⁹ Index: SDAI, CDAI; Boolean: swollen joint count (of 28), tender joint count (of 28), patient global assessment, C-reactive protein (in mg/dL)	SDAI ≤3.3, CDAI ≤2.8, Boolean all ≤1

- Hastalık durumunu ve tedaviye yanıtı değerlendirmede yararlı
- Skorlar fiziksel fonksiyon ve erozyon gelişimi sıkı ilişkili

Zayıf noktalar:

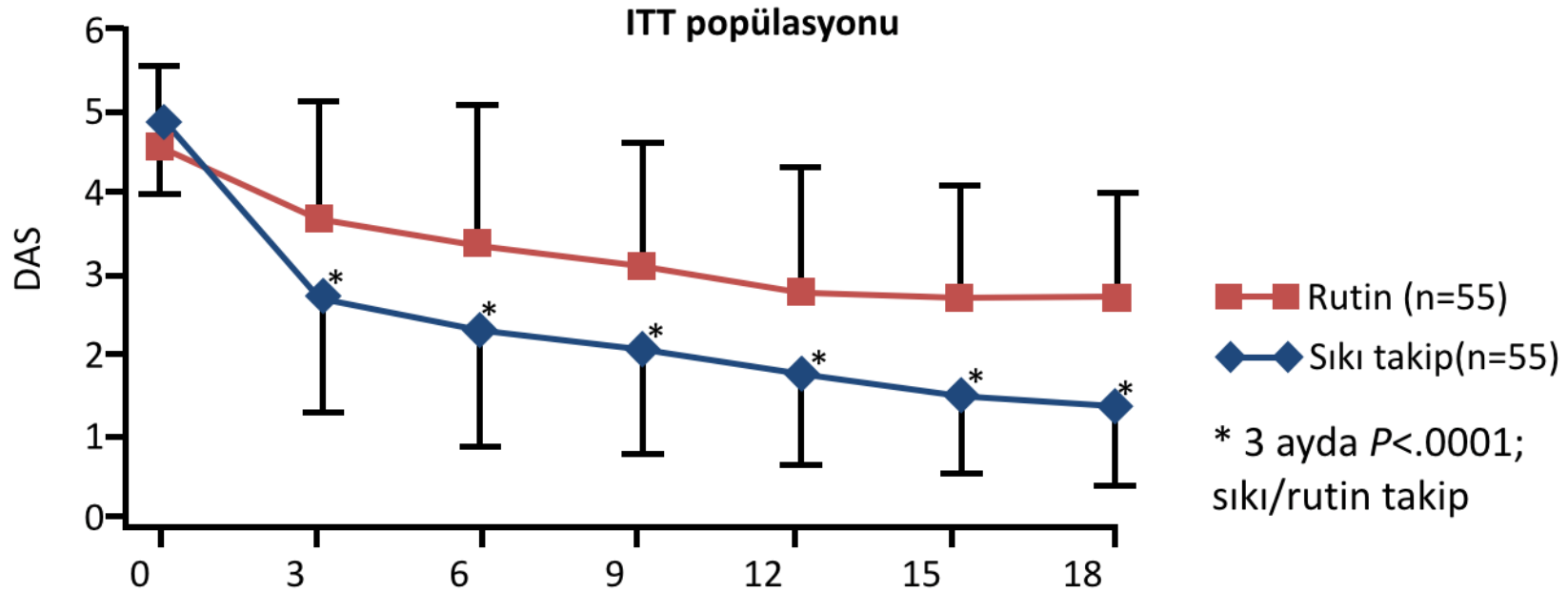
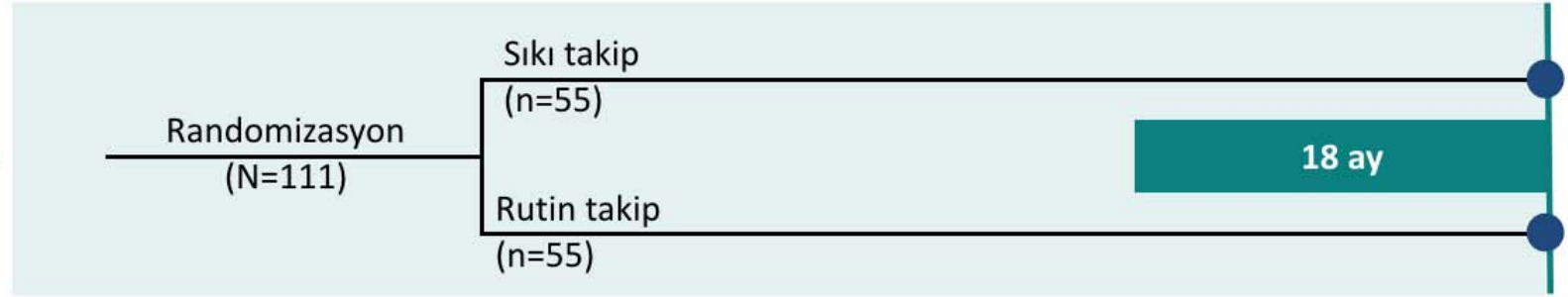
- DAS28 remisyon gerçek remisyonu yansıtmıyor.
- ACR/EULAR Boolean gerçek duruma en yakın
- USG ile takip değerlendirmesi bu ölçütlere üstün değil & gereksiz aşırı tedaviye yol açıyor

Sıkı takip (tight control) ve DAS'a bağlı tedavi dönemi

TICORA

çalışma dizaynı¹

<5 yıldır RA öyküsü olan hastalar



- Sonuç: Hastayı sık görmek ve DAS skoruna göre tedavi düzenlemek daha başarılı
- Gerçek: Sıkı kontrol kolunda her vizitte şiş eklemlere max 120 mg deposteroid yapılıyor

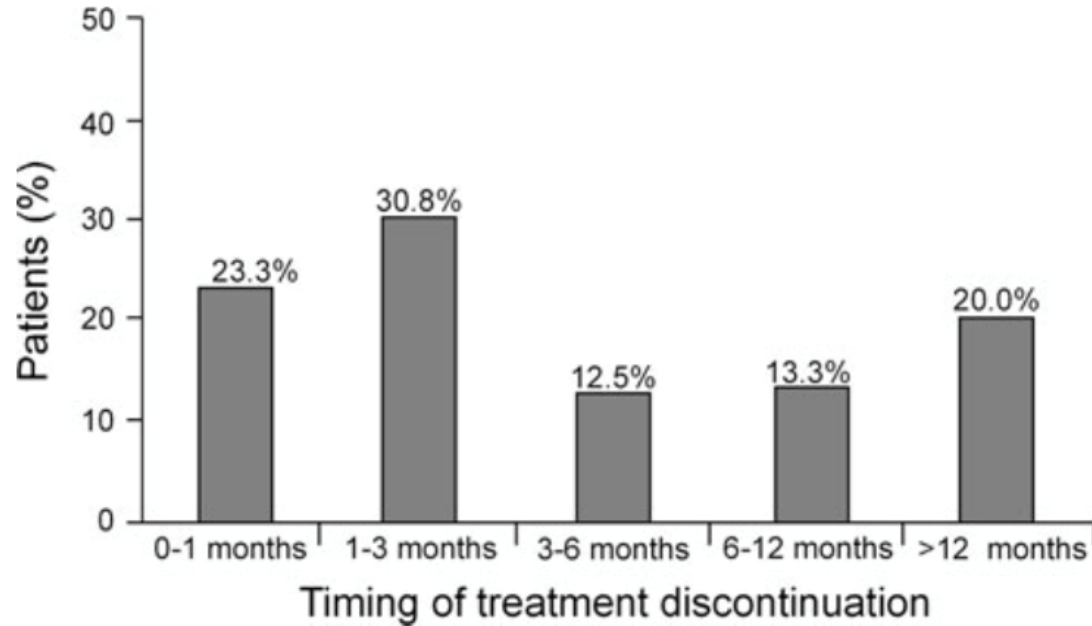
Metotreksat: RA tedavisinde baş DMARD

- Folik asit antagonistidir.
- Özel bir durum olmadıkça RA tedavisinde ilk başlanacak ilaçtır
- Uygun dozda tek başına %40 hastada istenen etkiyi sağlar
- Oral ya da subkutan yolla ve **HAFTADA TEK GÜN** verilir
 - Haftada 10-15 mg dozda başlanıp kısa sürede 20-25 mg'a (yeni klavuzda 30 mg'a) çıkılır.
 - Etki başlangıcı 6- 12 haftada değerlendirilir
 - Bir gün sonra günde 5 mg Folik asit başlayıp 2-3 gün vermek yan etki gelişme riskini azaltır

Metotreksat: Yan etkileri

- En sık: Bulantı, kusma ve ağız yaraları
- Karaciğer enzim yüksekliği, kemik iliği baskılanması
 - Böbrek yetmezliğinde yan etki artar. Dializ hastasında kontrendike!
 - Aşırı alkol yan etkiyi arttırır
- Teratojen: MTX alırken gebelik yasak! Kestikten sonra 3 adet görülüp gebe kalınmalı
- Yan etki takibi:
 - İlk başta ayda bir, daha sonra 2- 3 ay ara ile kan sayımı, ALT ve kreatinin

Metotreksat: Gastrointestinal intolerans



- Oral MTX alan 400 hastada (346 RA; 54 Sedef artriti) geriye dönük çalışma
- Gastrik intolerans nedeniyle tedavi terk oranı %29. En sık terk ilk 3 ayda
- Yaş, cinsiyet, tanı ile intolerans arasında ilişki yok.
- Subkutana geçenlerin yarısı tedaviyi sürdürüyor

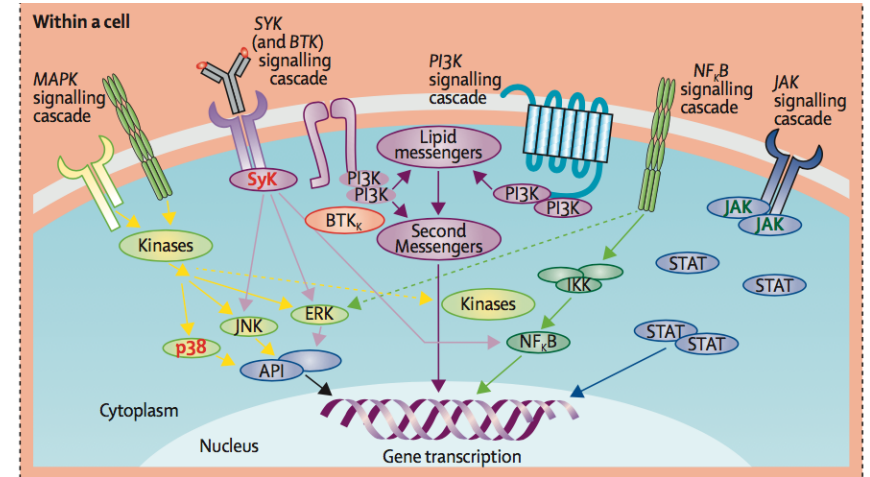
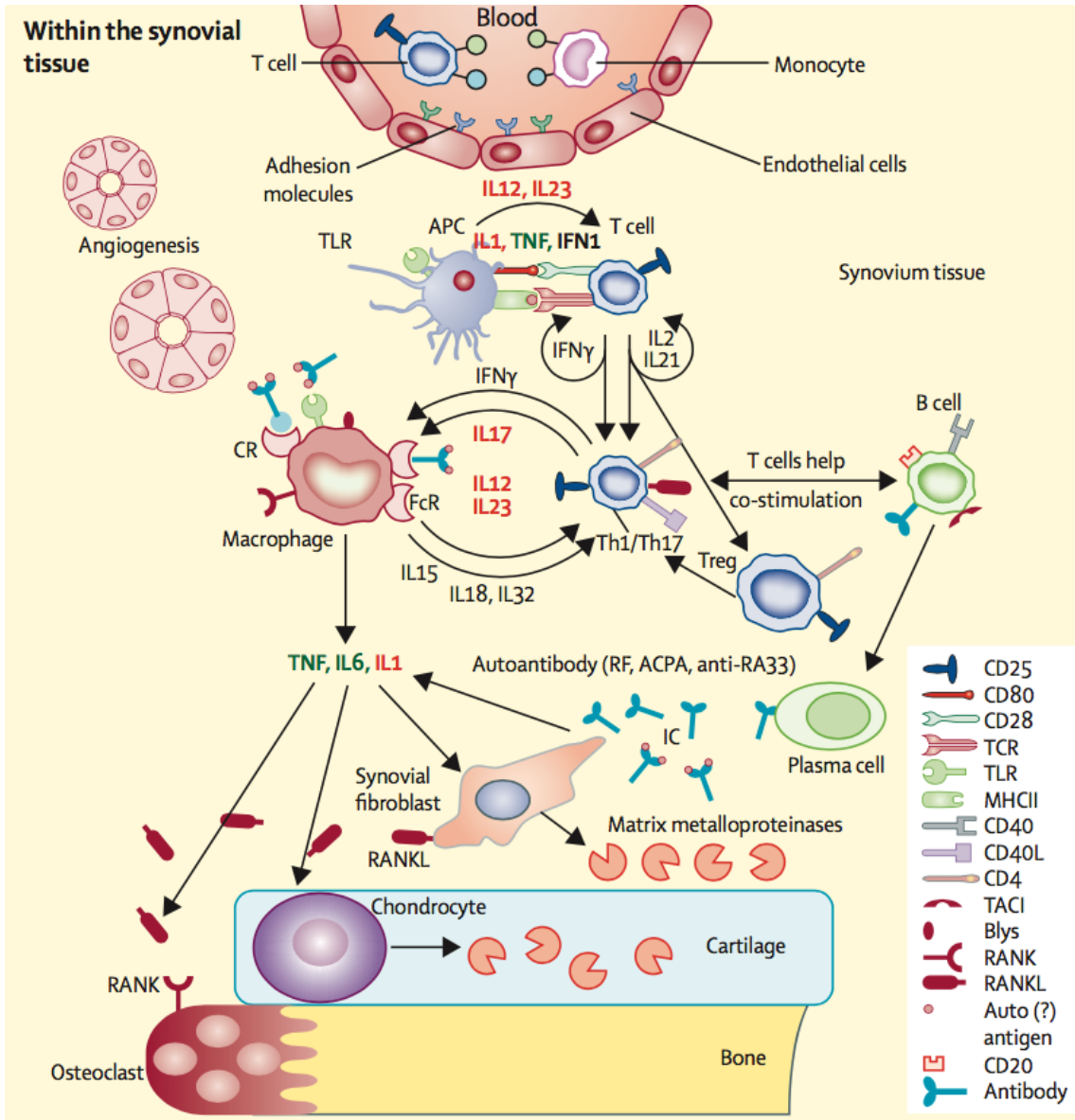
Diğer klasik DMARD'lar

- Leflunomid:
 - Günde 20 mg; metaboliti kanda uzun (2 yıl) kalır, teratojeniktir, doğurma potansiyeli olan kadında dikkat; deri döküntüsü, ishal, karaciğer, kemik iliği baskılanması, zayıflama, kolesterol ve tansiyon yüksekliği..
- Sulfasalazin:
 - Günde 500 mg ile başlanır, her hafta doz artımıyla günde 2-3 g, hipersensitivite, karaciğer, kemik iliği toksisitesi...
- Hidroksiklorokin:
 - Kombinasyonda kullanılır. Deri döküntüsü, güneşte pigmentasyon, retinopati.
 - Genç ve göz sorunu olmayan hastada baştan göz muayenesi şart değil. İlk yıl içinde göz normale bir sonraki muayene 5. yılda, sonra yıllık kontrol.
 - Böbrek yetmezliğinde ve günlük 6.5 mg/kg üstü dozda toksisite riski artar.

Klasik DMARD'lar

İlaç	Doz	Yan etki
Metotreksat	15-30 mg/hafta	Gastrointestinal, karaciğer, kemik iliği, akciğer
Sulfasalazin	2-3 gm/gün	Karaciğer, kemik iliği, hipersensitivite
Leflunomid	20 mg/gün	Karaciğer, kemik iliği, hipertansiyon
Hidroksiklorokin	6.5 mg/kg/gün	Retinopati (ilk 5 yılda nadir)

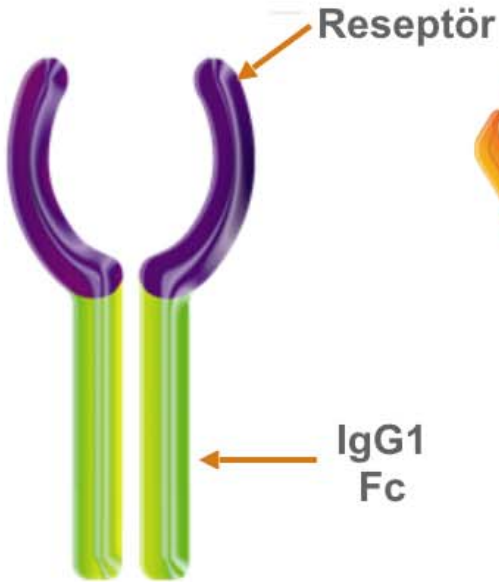
Yeni (hedefe yönelik) DMARD'lar



- Biyolojikler (güncel):
 - anti TNF, anti-IL6, B Hücre baskılanması, T hücre sinyal blokajı
- Küçük moleküller:
 - Tofasitinib, Barisitinib, Filgotinib
- Ufukta:
 - anti GM-CSF

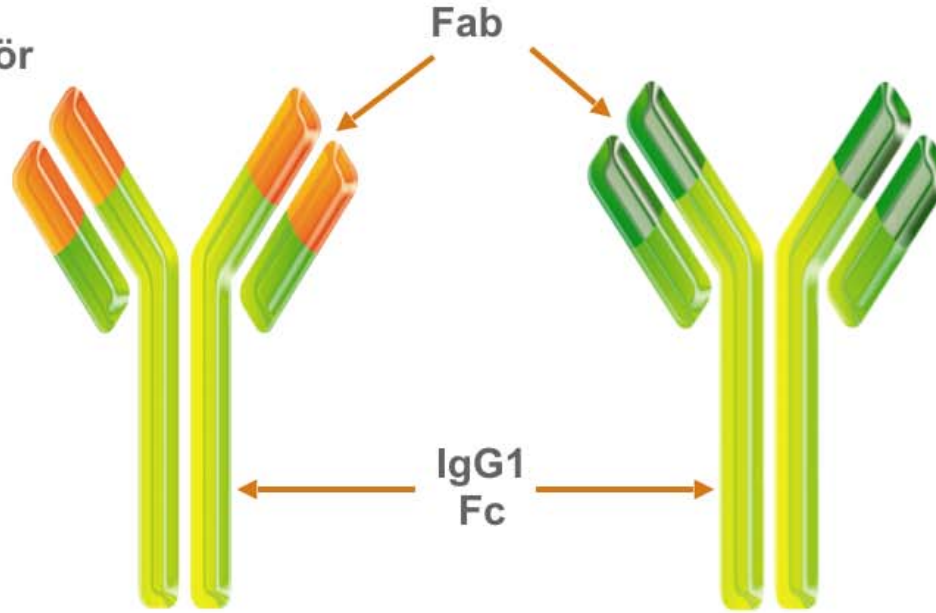
TNF inhibitörleri: En çok tercih edilen biyolojikler

Etanersept (ETN)



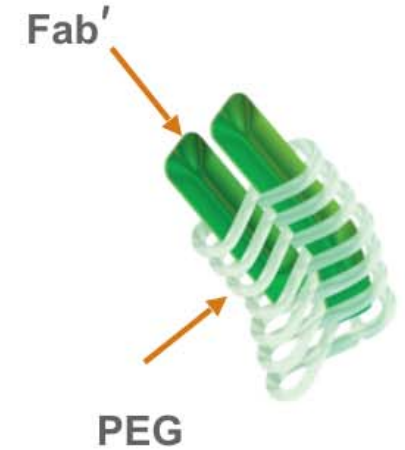
Rekombinant Reseptör/
Fc füzyon proteini

İnfliksımab (IFX)



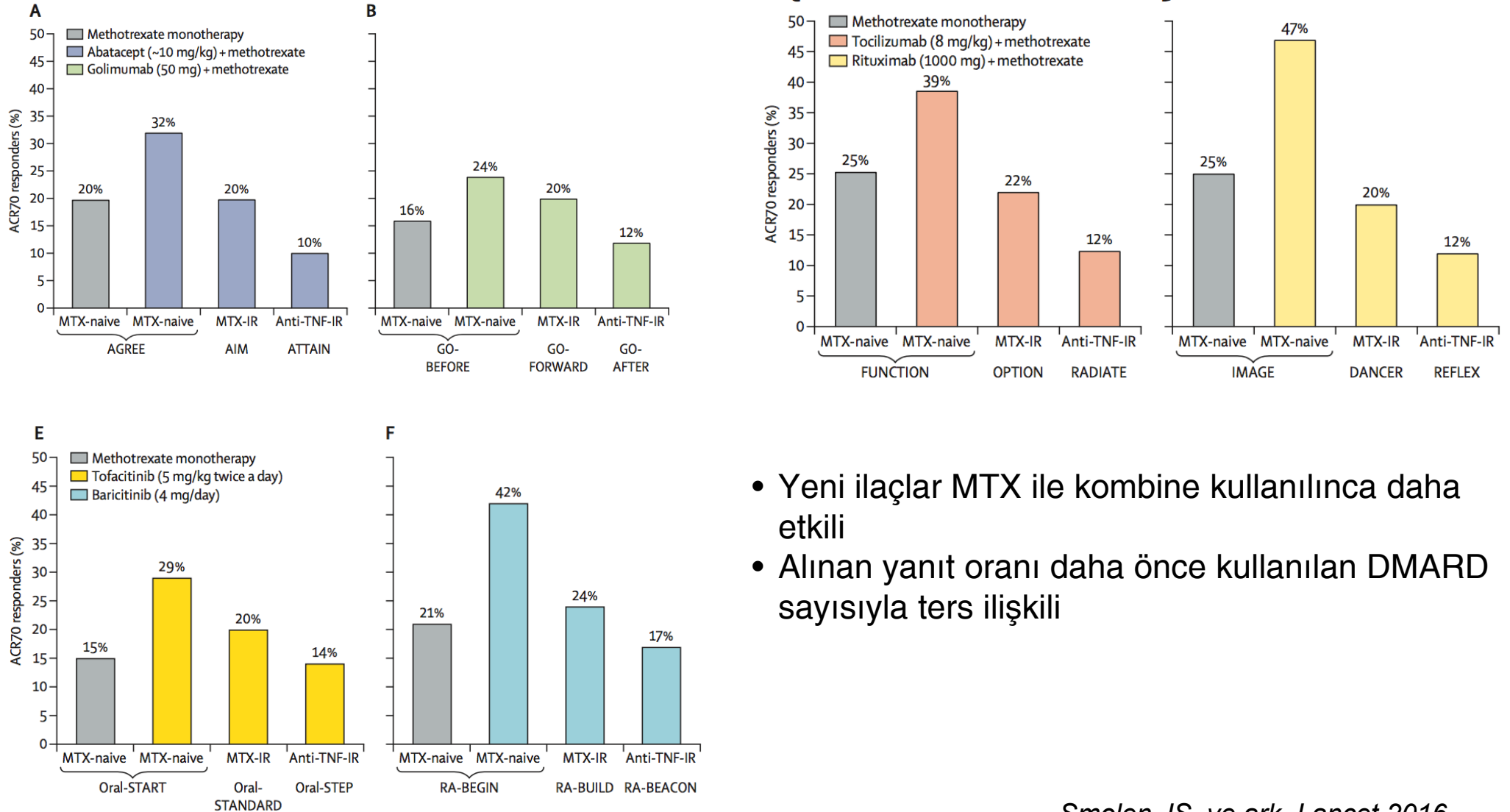
Monoklonal antikor

Adalimumab (ADA)
Golimumab (GOL)



PEGile Fab'
PEG Konjugatı

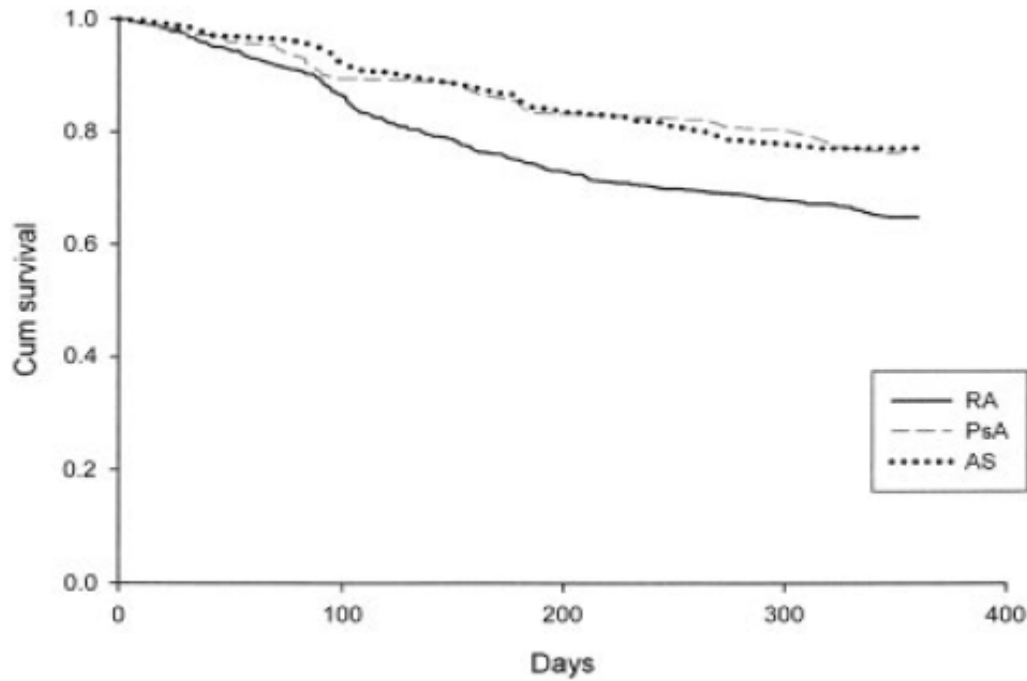
Hedefleri farklı da olsa yeni DMARD'lara yanıt oranları benzer



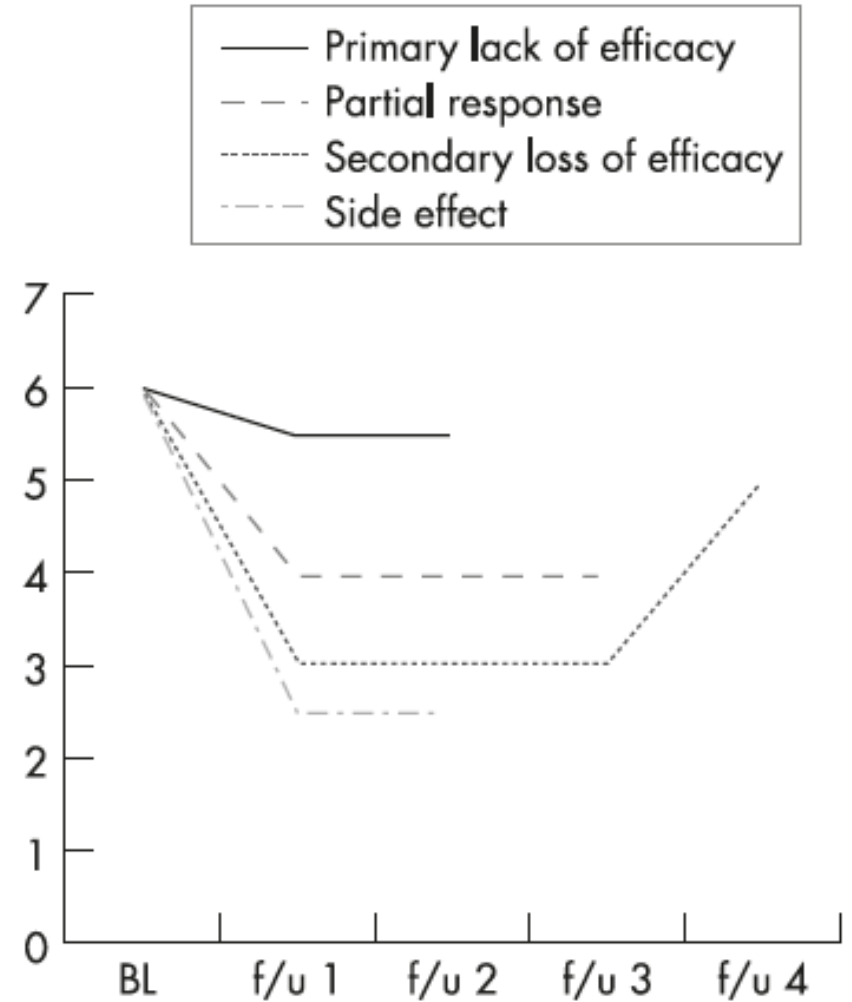
- Yeni ilaçlar MTX ile kombine kullanıldığında daha etkili
- Alınan yanıt oranı daha önce kullanılan DMARD sayısıyla ters ilişkili

Sorun: Yeni ilaçlar bütün hastalarda etkili değil & etki zaman içinde kaybolabiliyor

Anti TNF başlanan hastaların üçte birinde etkisizlik ya da yan etki nedeniyle tedavi kesiliyor



Heiberg MS ve ark. Arthritis Rheum 2008



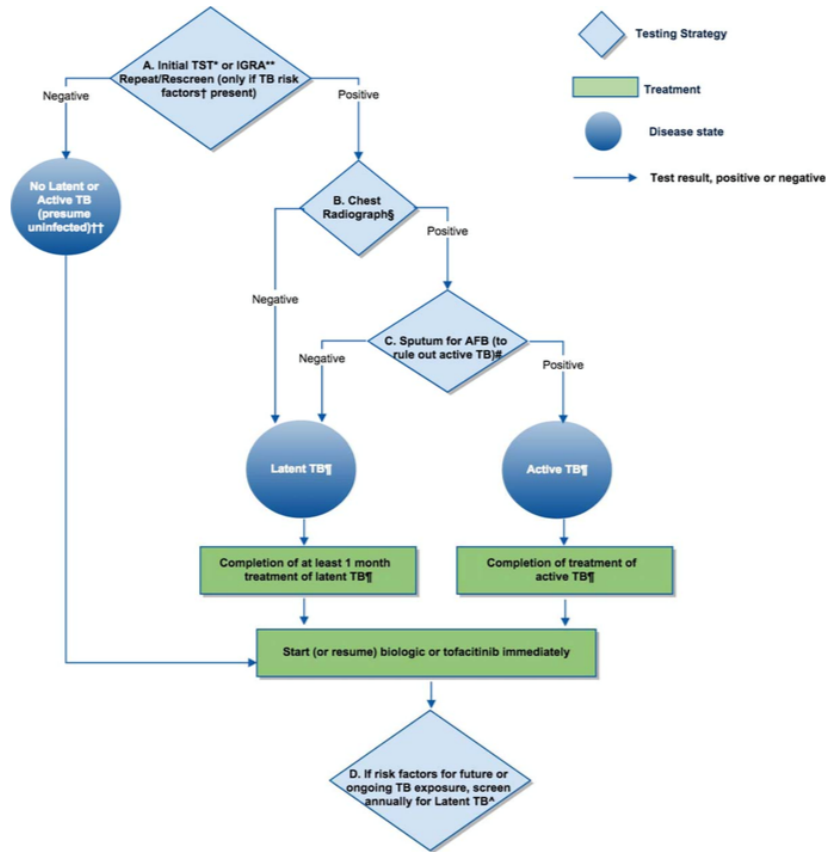
Van Vollenhoven RF. Ann Rheum Dis 2007

Biyolojik DMARD'ların başlıca yan etkileri

agent	Skin	Cardiovascular and pulmonary system	Gastrointestinal system	Haematopoietic and immune system	Nervous system	Infections
Abatacept	Psoriasis (4 cases)	Cough, COPD exacerbation (increased by 20%), ILD exacerbation (>15 cases)	Elevated serum levels of aminotransferases	Leukopenia, thrombocytopenia (rare)	NA	Increased (intermediate) risk of reactivation of latent TB
Anakinra	Psoriasis (1 case)	NA	Elevated serum levels of aminotransferases	Leukopenia	NA	Increased risk of serious infection
Rituximab	Psoriasis (6 cases), cutaneous vasculitis (3 cases), TEN, SJS	ILD (0.3–1%, >175 cases)	NA	Thrombocytopenia (rare), progressive hypogammaglobulinaemia	Enhanced risk of PML with concomitant immunosuppressive therapy	Increased risk of liver failure with hepatitis B
TNF antagonists	Psoriasis (>200 cases); cutaneous vasculitis (>125 cases); cutaneous lupus; (neutrophilic) dermatoses	ILD (~1%, >120 cases), pulmonary vasculitis (3 cases), sarcoidosis (46 cases, 74% pulmonary, 29% cutaneous), heart failure (rare case reports)	Elevated serum levels of aminotransferases	Neutropenia, thrombocytopenia (0.1–2%), pancytopenia (2 cases with etanercept), aplastic anaemia (1 case with etanercept), increased risk of hepatosplenic lymphoma, thromboembolism (7 cases with adalimumab), inflammatory ocular disease (>90 cases), renal vasculitis (18 cases), autoimmune hepatitis (19 cases), inflammatory myopathy (5 cases), APS (30–40 cases), lupus-like syndrome (0.1–0.8%, >140 cases)	CNS vasculitis (6 cases), demyelinating disease, PNS vasculitis, relapse of multiple sclerosis, induction of optic neuritis, Guillain–Barré syndrome	Increased risk of reactivation of latent TB and opportunistic infections (high with anti-TNF monoclonal antibody therapy, intermediate with etanercept), increased risk of serious infections, increased risk of liver failure with hepatitis B
Tocilizumab	Psoriasis (1 case), erythroderma (1 case)	ILD (1%, >113 cases)	Intestinal perforation (0.3 per 100 patient-years), elevated serum levels of aminotransferases (~10%)	Neutropenia (4%), thrombocytopenia (1.7%)	NA	Increased risk of serious infections, increased (intermediate) risk of reactivation of latent TB

Yeni DMARD'larla tedavi öncesi TB ve HBV taramaları

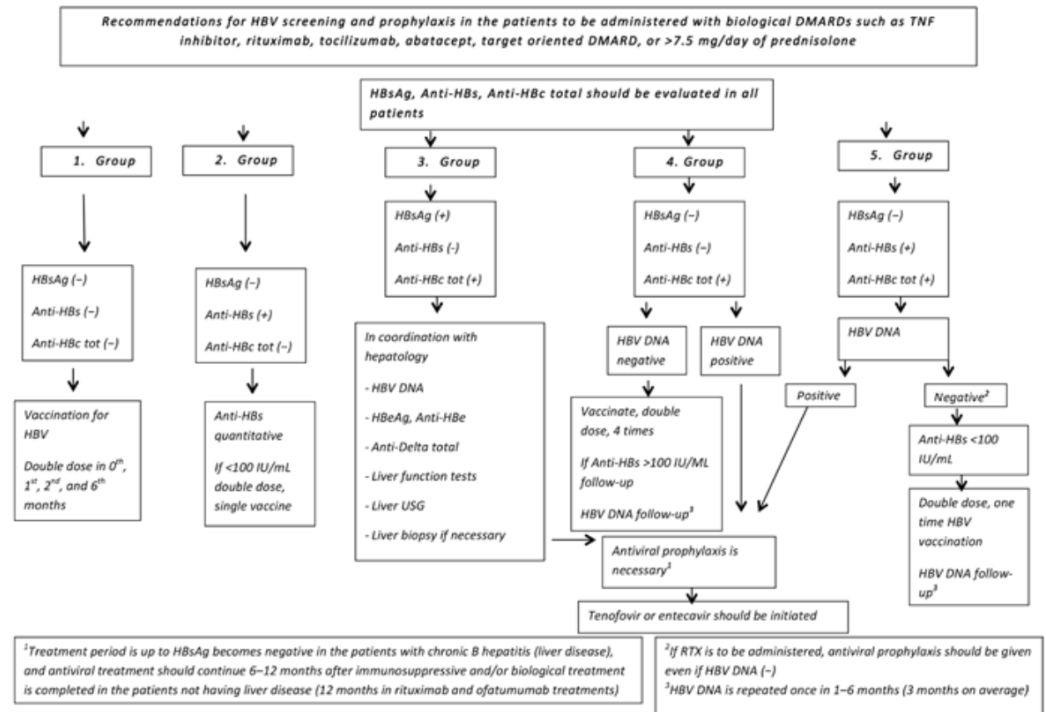
ACR RA TREATMENT RECOMMENDATIONS



ACR biyolojik ilaç öncesi TB tarama önerileri

Eur J Rheumatol 2016; 3: 25-8

Karadağ et al. Viral hepatitis screening in rheumatic patients



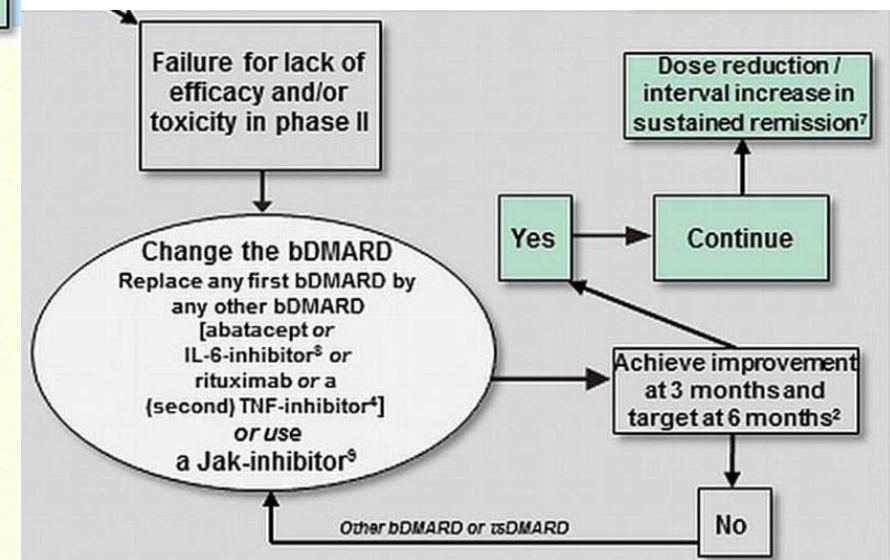
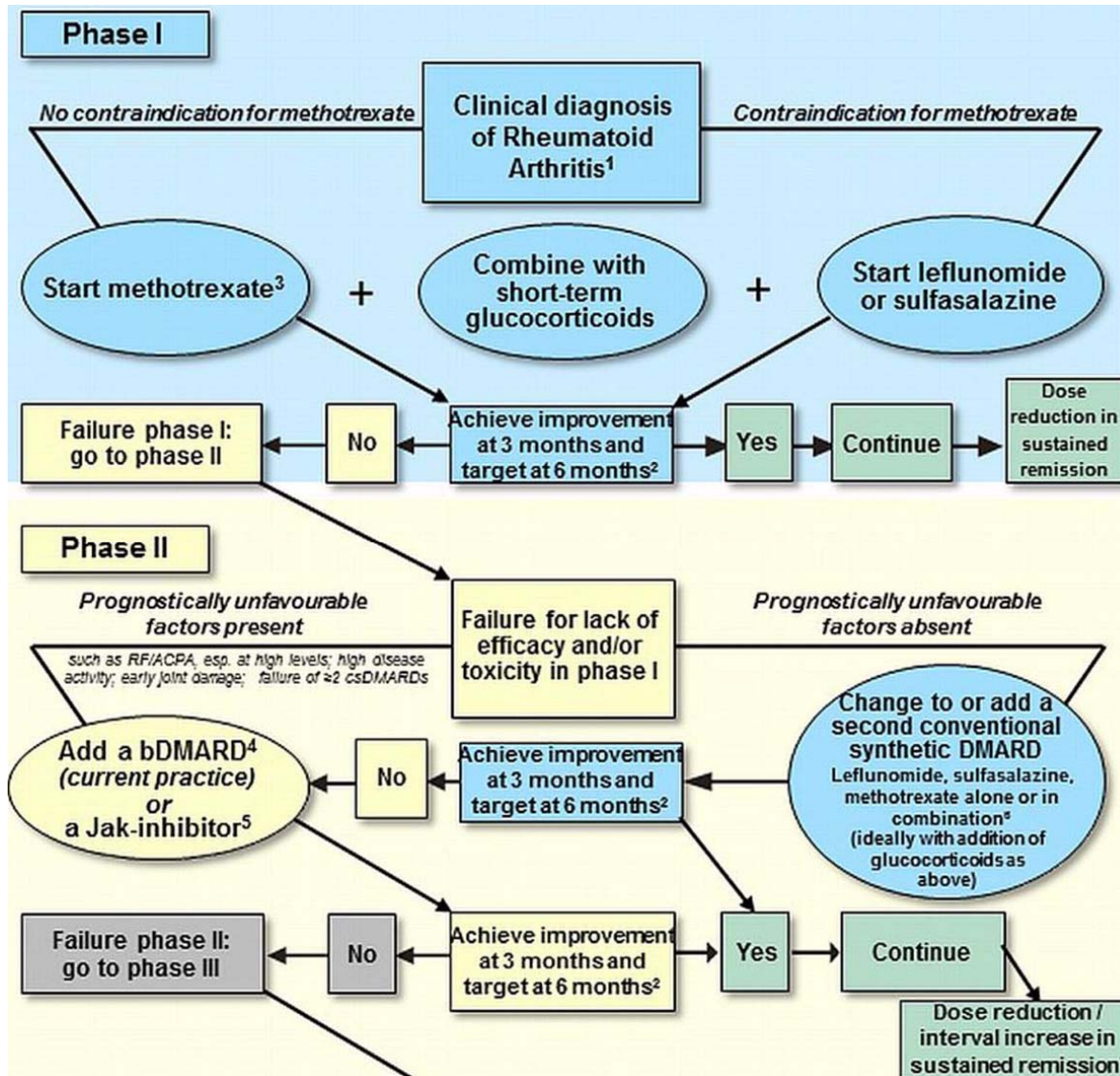
TRD biyolojik ilaç öncesi HBV tarama önerileri

Günümüzde RA tedavisi: EULAR 2016 önerileri

EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update

Josef S Smolen, Robert Landewé, Johannes Bijlsma, Gerd Burmester, Katerina Chatzidionysiou, Maxime Dougados, Jackie Nam, Sofia Ramiro, Marieke Voshaar, Ronald van Vollenhoven, Daniel Aletaha, Martin Aringer, Maarten Boers, Chris D Buckley, Frank Buttgereit, Vivian Bykerk, Mario Cardiel, Bernard Combe, Maurizio Cutolo, Yvonne van Eijk-Hustings, Paul Emery, Axel Finckh, Cem Gabay, Juan Gomez-Reino, Laure Gossec, Jacques-Éric Gottenberg, Johanna M W Hazes, Tom Huizinga, Meghna Jani, Dmitry Karateev, Marios Kouloumas, Tore Kvien, Zhanguo Li, Xavier Mariette, Iain McInnes, Eduardo Mysler, Peter Nash, Karel Pavelka, Gyula Poór, Christophe Richez, Piet van Riel, Andrea Rubbert-Roth, Kenneth Saag, Jose da Silva, Tanja Stamm, Tsutomu Takeuchi, René Westhovens, Maarten de Wit and Désirée van der Heijde

Ann Rheum Dis published online March 6, 2017



EULAR 2016 önerileri: Bir öncekine göre başlıca değişiklikler

- MTX dozunun gereğinde 25-30 mg/haftaya çıkarılması daha kuvvetli vurgulanıyor
- Klasik DMARD kombinasyonu yerine klasik DMARD ve kortizon kombinasyonu öne çıkıyor.
- “Düşük doz” kortizon yerine, değişik kullanım yolları göz önüne alınarak “kısa süre” kortizon deniliyor. Kortizon, klasik DMARD’ların her değişikiminde kullanılabilir.
- Klasik DMARD kombinasyonu tercihi romatologa bırakılıyor.
- Bütün biyolojikler ve (daha az tercihen) hedefe yönelik sentetik DMARD’lar sıra gözetmeksizin kullanılabilir.

Romatoid Artrit= Farklı mekanizmaların ortak bir yol kullanarak benzer kli

- Az eklemi tutmuş / Çok eklemi tutmuş
- CCP pozitif / CCP negatif
- RF pozitif / RF negatif
- Erozyon yapmış / Erozyon yapmamış
- Eklem dışı bulgular var / yok
- Ortak epitop var / yok
- Tedaviye etki eden faktörler (obesite, sigara) var / yok

