

RADER

ROMATOLOJİ • AĞRI • DERMATOLOJİ
ROMATİZMA ve AĞRI DERNEĞİ

..GÜZ.
ATÖLYESİ

26-29 EYLÜL 2024

THE ARKIN
İSKELE
HOTEL
KKTC

GENX
KONGRE



ATÖLYE BAŞKANI

Dr. Ömer Kuru

YÖNETİM KURULU

BAŞKAN

Dr. Ömer Kuru

BAŞKAN YARDIMCISI

Dr. Sevgi Atar

SEKRETER

Dr. Selcen Kanyılmaz Turgut

ÜYE

Dr. Esmâ Demirhan

Dr. Günay Er

26 Eylül 2024 Perşembe

- 13:30-17:00** **Kurslar: Romatoloji ve FTR Uzmanları için İntra-artiküler ve Peri-artiküler Enjeksiyon Kursu**
Kurs Koordinatörü: Dr. Duygu Tecer, Dr. Emre Ata, PhD
- 17:00-17:10** **Açılış**
Dr. Ömer Kuru (Rader Yönetim Kurulu Başkanı)
- 17:10-18:10** **PANEL I**
Oturum Başkanları: Dr. Mehmet Kırnar, Dr. Ayhan Kamanlı
- 17:10-17:30 SpA Tedavisinde non-TNF İlaçlar Ne Kadar Etkili?
Dr. Zühre Sarı
- 17:30-17:50 Psöriatik Artritin Tırnak ve Entezit Bulgularında JAK'lar Ne Kadar Etkili?
Dr. Erkan Kılıç
- 17:50-18:10 Akciğer Tutulumlu Romatoid Artritli Hastalarda Optimum Tedavi Ne Olmalı?
Dr. Merve Uçar
- 18:10-19:00** **SÖZEL BİLDİRİLER**
Oturum Başkanı: Dr. Esmâ Demirhan



27 Eylül 2024 Cuma

09:00-10:00 **PANEL II Spondiloartropatilerde Eklem Muaynesi, Laboratuvar ve Görüntüleme**

Oturum Başkanları: *Dr. Ayşen Akıncı Tan, Dr. Meliha Kasapoğlu Aksoy*

09:00-09:20 Spondiloartritlerde Eklem Muaynesi
Dr. Özlem Kaleoğlu

09:20-09:40 Juvenil Spondiloartritlerde Tanı ve Tedavi
Dr. Ayşe Tanatar

09:40-10:00 Spondiloartritlerde Görüntüleme
Dr. Turgay Demiray

10:00-10:15 KAHVE ARASI

10:15-11:00 **UYDU SEMPOZYUMU**

Ankilozan Spondilit Tedavisinde Standart ve Sonrası

Oturum Başkanları: *Prof. Dr. Ömer Kuru, Prof. Dr. Ayhan Kamanlı*

Ankilozan Spondilit Tedavisinde HUMIRA
Doç. Dr. Gamze Kılıç

Ankilozan Spondilit Tedavisinde RINVOQ
Doç. Dr. Duygu Tecer

abbvie

11:00-12:00 **PANEL III Spondiloartritlerde Tedavi ve İzlem**

Oturum Başkanları: *Dr. Aylin Rezvani, Dr. Banu Sarıfakıoğlu*

11:00-11:20 NSAID'ler Spondiloartropatilerin Tedavisinde Ne Kadar Etkili?
Dr. Ozan Volkan Yurdakul

11:20-11:40 Spondiloartropatilerin Eklem Dışı Bulgularında Anti-TNF İlaçlar Ne Kadar Etkili?
Dr. Serkan Kılıçoğlu

11:40-12:00 Spondiloartropatilerin Tedavisinde JAK İnhibitörleri Ne Kadar Etkili?
Dr. Işıl Üstün

12:00-13:30 ÖĞLE YEMEĞİ

13:30-14:30 PANEL IV Romatoid Artritte Tedavi ve İzlem

Oturum Başkanları: Dr. Mustafa Çalış, Dr. Kenan Akgün

13:30-13:50 Romatoid Artritin Eklem Dışı Bulgularında Tedavimiz Nasıl Olmalı?
Dr. Rana Terlemez

13:50-14:10 DMARD Yanıtsız Romatoid Artrit Hastasında Anti-TNF mi non-TNF mi?
Dr. Tuğçe Özekli Mısırlıoğlu

14:10-14:30 Geriatrik Romatoid Artritli Hastaların Tedavisi
Dr. Deniz Palamar Kadioğlu

14:30-14:45 KAHVE ARASI

14:45-15:45 PANEL V Romatizmal Hastalıklarda Eklem Dışı Tutulum

Oturum Başkanları: Dr. Havva Çalış, Dr. Lale Altan İnceoğlu

14:45-15:05 Romatizmal Hastalıklarda Göz Tutulumunun Yönetimi
Dr. Pınar Çakar Özdal

15:05-15:25 Romatizmal Hastalıklarda Cilt Tutulumunun Yönetimi
Dr. Abdullah Demirbaş

15:25-15:45 Romatizmal Hastalıklarda Barsak Tutulumunun Yönetimi
Dr. Metin Başaranoğlu

17:15-17:55 SÖZEL BİLDİRİLER

Oturum Başkanı: Dr. Sevgi Atar

28 Eylül 2024 Cumartesi

10:00-11:00 **PANEL VI Spondiloartropatilerde Eklem Dışı Bulguların Yönetimi**

Oturum Başkanları: Dr. Coşkun Zateri, Dr. Emel Ekşioğlu

10:00-10:20 Psöriatik Artrit Tedavisinde konvansiyonel sentetik DMARD'lar?

Dr. Yasemin Tombak

10:20-10:40 Psöriatik Spondilitli Hastada Optimum Tedavi Seçeneği Ne Olmalı?

Dr. Berna Yurttaş

10:40-11:00 Psöriatik Artritin Cilt Bulgularında JAK'lar Ne Kadar Etkili?

Dr. Burcu Tuğrul

11:00-11:15 KAHVE ARASI

11:15-11:55 **PANEL VII Romatizmal Hastalıkların Yönetimi**

Oturum Başkanları: Dr. Tuğba Aydın, Dr. İlknur Aktaş

11:15-11:35 Romatizmal Hastalıkların Tedavisi ve Aşılama

Dr. Duygu Geler Külcü

11:35-11:55 Romatizmal Hastalıklar ve Osteoporoz

Dr. Emre Ata

12:00-13:30 ÖĞLE YEMEĞİ

13:30-14:30 **PANEL VIII Vaskülitlerin Yönetimi**

Oturum Başkanları: Dr. Göksal Keskin, Dr. Ali Gür

13:30-13:50 Behcet Hastalığının Tanı ve Tedavisi

Dr. Duygu Tecer

13:50-14:10 Behcet Üvetinde Tedavimiz Nasıl Olmalı?

Dr. Nilüfer Zorlutuna

14:10-14:30 Dev Hücreli Arteritin Tanı ve Tedavisi Nasıl Olmalı?

Dr. Ayşe Bahar Keleşoğlu Dinçer

14:30-14:45 KAHVE ARASI

14:45-15:45 PANEL IX Spondiloartritlerde Tanı ve Tedavi

Oturum Başkanları: *Dr. Akın Erdal, Dr. Derya Buğdaycı*

14:45-15:05 Spondiloartritlerin Eklem Bulgularında IL-17 ve IL-23'ler Ne Kadar Etkili?
Dr. Ebru Aytekin

15:05-15:25 Malignite Öyküsü Olan Spondilit Hastasını Nasıl Tedavi Edelim?
Dr. Gamze Kılıç

15:25-15:45 Spondiloartritlerin Tedavisinde Steroidlerin Yeri Var Mı?
Dr. Figen Tarhan

15:45-16:45 SÖZEL BİLDİRİLER

Oturum Başkanı: *Dr. Didem Gürsoy Erdem*



29 Eylül 2024 Pazar

- 09:00-10:00** **PANEL X Romatizmal Hastalıkların Ayırıcı Tanısı**
Oturum Başkanları: Dr. Fatma Nur Kesiktaş, Dr. Ali Taylan
- 09:00-09:20** Paraneoplastik Artritlerin Ayırıcı Tanısı ve Yönetimi
Dr. Nurçe Yavuz
- 09:20-09:40** Undiferansiyel Bağ Dokusu Hastalığını Nasıl Yönetelim?
Dr. Zeynel Abidin Akar
- 09:40-10:00** Seronegatif Artritlerin Ayırıcı Tanısı
Dr. Feyza Ünlü Özkan

10:00-10:15 KAHVE ARASI

- 10:15-11:15** **Sözel Bildiriler**
Oturum Başkanı: Sevgi Atar
- 11:15-11:45** **Akılcı ilaç Kullanımı**
Prof. Dr. Ömer Kuru
- 11:45-12:00** **Kapanış**

ROMATİZMAL HASTALIKLARDA BAĞIRSAK TUTULUMUNUN YÖNETİMİ

Dr. Metin Başaranoğlu

Gastroenteroloji ve Hepatoloji, Bezmialem Vakıf Üniversitesi Hastanesi

Eklem ve bağırsak iltihabı, ortak genetik ve immünopatojenik mekanizmalarla SpA ve inflamatuvar bağırsak hastalığında (IBH) karmaşık bir şekilde bağlantılıdır. IBH, SpA hastalarında yaygın bir eklem dışı tutulum iken, IBH hastalarında ekstraintestinal belirtiler çoğunlukla eklemleri etkiler. IBH'lı hastaların %75'inde tanı aldıktan sonra bağırsak dışı bir tutulum geliştirir ve bunların %50 kadarı romatizmaldir.

SpA ile ilişkili IBH hastalarının standart terapötik kılavuzları oluşturulmaya devam etmektedir. Nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar, periferik ve aksiyal SpA'nın ilk tedavisi olarak önerilirken, kullanımları ilişkili hastalık alevlenmeleri nedeniyle IBH'da rutin kullanılmaları tartışmalıdır. Geleneksel hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçlar periferik artrit için faydalıdır, ancak aksiyal SpA veya IBH tedavisi için etkisizdir.

Tümör nekroz faktörü (TNF) antagonistlerinin klinik etkinliği uzun yıllar içinde tespit edilmiştir ve şu anda IBD ve SpA'lı hastalarda tedavinin temel taşı temsil etmektedirler.

Tedavi seçeneklerimiz yakın zamanda genişletilmiştir. Bunlardan biri olan IBH için onaylanan ilk anti-interlökin 12/23 (IL-12/23) olan ustekinumab, özellikle periferik artritte iyi etkinlik göstermiştir. Tofacitinib, IBD'de onaylanan ilk Janus kinaz (JAK) inhibitörüdür ve ankilozan spondilit tedavisinde etkinlik gösterdiğinden, daha seçici JAK inhibitörleri henüz onaylanmamışken, eksenel artritte iyi bir seçimi temsil ediyordu. Ancak, yan etkileri nedeniyle tofacitinib yerine günümüzde Crohn ve kronik ülseratif kolit hastası okupta eklem bozukluğu eşlik ettiği durumlarda selektif JAK inhibitörü upacitinib kullanılmaktadır.

Vedolizumab için kanıtlar tartışmalıdır, bağırsaklar için oldukça spesifik etkililikten bağırsak dışı eşlik eden durumlara etkisi çok sınırlı yada yoktur, kullanılmamalıdır.

Diğer bir ajan secukinumab, ilk anti-IL17'nin IBH tedavisinde etkili olmadığı gösterilmiştir. Hatta, romatizma hastasında IBH'nın kliniğe prezente olmasına neden olabilir.

Bu nedenlerle, biyolojiklerin ve küçük moleküllerin mevcudiyeti arttıkça, klinik uygulamadaki konumlandırmaları giderek daha zor hale geliyor ve IBH hastalarında SpA'nın erken tanınmasını artırmak, tedaviyi optimize etmek ve nihayetinde hastaların yaşam kalitesini iyileştirmek için hem araştırma hem de klinik ortamlarda multidisipliner yönetimin uygulanması gerekiyor. Bu karmaşık klinik senaryoda, erken ve doğru tanıdan uygun şekilde hızlı tedaviye kadar karşılıklı yönlendirme ile gastroenterologlar ve romatologlar arasında sıkı bir işbirliği gereklidir.



Romatizmal Hastalıklar Tedavisi ve Aşılama

Prof. Dr. Duygu Geler Külcü

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Uluslararası Tıp Fakültesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim

Romatolojik hastalıklarda, hastalığın kendisi, eşlik eden kronik hastalıklar, immünsupresif/immünmodulator ilaçlar, organ tutulumu, komplikasyonlar ve sık hastaneye yatış nedenleriyle enfeksiyon riski artar ve enfeksiyonlar daha ağır geçer. Bu hastalarda araya giren enfeksiyonlar ve enfeksiyon sırasında bazı ilaçlara ara verilmesi hastalık aktivasyonu ile sonuçlanır. Romatolojik hastalıklarda sık karşılaşılan ve komplikasyonlarla seyreden enfeksiyonların birçoğu aşı ile önlenir. Romatolojik hastalığı olanlarda aşı etkinliğini etkileyen faktörler; aşının tipi, immünsupresif/immünmodulator tedavi, hastalık aktivitesi ve diğer sağlıklı bireyler için geçerli olan yaş, kronik hastalıklar gibi faktörlerdir. Romatolojide kullandığımız ilaçlar; Antijen sunan hücrelerin (APC) aşı tepkilerini başlatma üzerindeki etkileri, T hücresi farklılaşması ve B hücre alt grupları üzerindeki etkileri nedeniyle aşı etkinliğini azaltmaktadırlar. İnaktive aşılar tercihen, herhangi bir immünsupresif ya da immünmodulator tedaviye başlamadan önce aşılar tamamlanmalıdır. Eğer tedaviye başlanmışsa, mümkün olduğunca hastalığın remisyon ve immünsupresif tedavinin en düşük düzeyde olduğu dönemde aşılar uygulanmalıdır. İmmün yanıtın gelişebilmesi için 2 hafta gerekir. Bu nedenle inaktif aşılar -tedaviyi geciktirmemek kaydıyla- mümkünse tedavi başlamadan en az 2 hafta önce yapılmalıdır. 2022 ACR Kılavuzuna göre 15 mg/hf ve üzeri dozda metotreksat kullanan hastalarda aşılamadan sonraki iki hafta ilaca ara verilmesi aşı yanıtını iyileştirebilir. Glukokortikoidlerin de dozuna bağlı farklı zamanlama önerileri mevcuttur. Canlı aşılar mümkün olduğunca immünsupresyondan en az dört hafta önce yapılmalıdır. Canlı aşılar yapıldıktan sonra immünsupresif tedaviye tekrar başlanması için de en az 4 hafta beklenmesi önerilir. Genel olarak romatolojide hastalara mevsimsel influenza aşısı, pnömokok aşısı ve hepatit aşısı önerilmektedir. İlaç bazında zamanlama önerileri ise gerek ulusal gerek uluslararası kılavuz önerilerine göre planlanmalıdır.

Spondiloartropatilerin Eklem Dışı Bulgularında Anti-TNF İlaçların Etkinliği

Mehmet Serkan Kılıçoğlu

Bezmi Alem Vakıf Üniversitesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon ABD

Giriş

Spondiloartrit (SpA), kronik inflamatuvar bir romatizmal hastalıktır. SpA'nın seyrinde eklem dışı bulgular (EDB) sıkça gözlenir ve bu bulgular hastaların yaşam kalitesini ciddi şekilde etkileyebilir. Üveit, sedef hastalığı (psoriasis) ve inflamatuvar bağırsak hastalığı (IBD) gibi EDB'ler, SpA hastalarının %30-40'ında görülmekte olup, bu bulguların kontrol altına alınması tedavi sürecinin önemli bir parçasıdır.

Üveit

Üveit, gözün orta tabakasının (uvea) inflamasyonudur ve anterior (iritis), intermediate (vitreus tutulumu), posterior (koryoretinal tutulum) veya panüveit (üç segmentin tümünün iltihaplanması) olarak sınıflandırılır. Akut anterior üveit (AAU), SpA hastalarında en yaygın görülen EDB olup, prevalansı %33 olarak bildirilmiştir. Biyolojik tedavilerin yaygınlaşmasıyla bu oran %24,5'e düşmüştür. Üveit prevalansı, hastalığın süresine bağlı olarak artmakta ve HLA-B27 pozitif SpA hastalarında daha yüksek görülmektedir. Anterior üveit vakalarının çoğunda topikal tedavi yeterli olurken, kronik veya posterior üveit vakalarında sistemik tedavi gerekmektedir.

Üveit ve TNF İnhibitörleri

TNF inhibitörleri (TNFi), SpA ve EDB'lerin (üveit, psoriasis, IBD) tedavisinde ilk onaylanan biyolojik ilaçlardır. İsveç Romatoloji Kalite Kaydı'nda (ARTIS), etanercept kullanan hastalarda AAU atak oranlarının arttığı, adalimumab ve infliximab kullananlarda ise azaldığı gözlemlenmiştir. Adalimumab, enfeksiyöz olmayan intermediate, posterior ve panüveit tedavisi için onaylı tek TNF inhibitörüdür. GO-EASY ve C-VIEW gibi çalışmalar, adalimumab ve certolizumab pegol kullanımının AAU atak oranlarını önemli ölçüde azalttığını göstermiştir.

Psoriasis

SpA hastalarında yaygın olarak görülen bir diğer EDB olan psoriasis, hastaların yaşam kalitesini ciddi şekilde etkileyen kronik bir inflamatuvar hastalıktır. TNF inhibitörleri arasında psoriasis tedavisinde belirgin bir etkinlik farkı bulunmamaktadır. Bu nedenle ilaç seçiminde maliyet, uygulama kolaylığı ve hasta tercihleri gibi faktörler dikkate alınmalıdır.

Crohn Hastalığı ve Ülseratif Kolit

Crohn hastalığı ve ülseratif kolit gibi inflamatuvar bağırsak hastalıkları (IBD), SpA hastalarında sık rastlanan eklem dışı bulgulardır. Amerika Birleşik Devletleri'nde Crohn hastalığının tedavisinde adalimumab, infliximab ve certolizumab pegol gibi TNFi'ler onaylanmıştır. Ülseratif kolit için adalimumab, infliximab ve golimumab monoterapileri remisyon induksiyonunda etkili bulunmuştur. İleriye dönük çalışmalarda farklı TNFi'lerin etkinlikleri değerlendirilmiş ve certolizumab pegolün orta-şiddetli aktif Crohn hastalarında klinik yanıtın induksiyonu ve sürdürülmesinde etkili olduğu gösterilmiştir.

Tedavi Kararları

Eklem dışı bulgular, SpA tedavi sürecinde tedavi kararlarını şekillendiren önemli etkenlerdir. Tekrarlayan üveit veya aktif IBD varlığında monoklonal anti-TNF antikörleri tercih edilirken, belirgin cilt psoriasisli bulunan hastalarda IL-17 inhibitörleri önerilmektedir. Adalimumab, enfeksiyöz olmayan intermediate, posterior ve panüveit tedavisi için onaylı tek TNF inhibitörüdür.

Sonuç

Spondiloartrit hastalarında TNFi kullanımı, eklem dışı bulguların kontrolünde önemli bir yere sahiptir. Monoklonal TNF inhibitörleri, özellikle üveit ve IBD tedavisinde etkili olup, hastalık süresince tekrarlayan inflamatuvar bulguların önlenmesinde kullanılmaktadır.

Referanslar

1. D'Haens, G., et al. (2008). Randomized controlled trial of certolizumab pegol for moderate to severe Crohn's disease. *The Lancet*, 371(9613), 660–667. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)60353-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60353-4)
2. Khanna, R., et al. (2015). Golimumab induction therapy for patients with moderate-to-severe ulcerative colitis: Results from the phase 3 PURSUIT induction study. *The Lancet*, 386(10006), 1825–1834. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00284-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00284-3)
3. ARTIS – Swedish Rheumatology Quality Register. Data on file.
4. Sieper, J., et al. (2018). GO-EASY: Efficacy of golimumab in reducing uveitis flares in patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatology*, 57(10), 1736–1744. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/key053>
5. Deodhar, A., et al. (2019). Certolizumab pegol for active axSpA with recurrent AAU: Results from the C-VIEW study. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 78(2), 287–291. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2018-214683>
6. Sieper, J., et al. (2014). Efficacy and safety of adalimumab in patients with active ankylosing spondylitis and uveitis: Results from the RHAPSODY trial. *Arthritis & Rheumatology*, 66(9), 2380–2388. <https://doi.org/10.1002/art.38782>
7. Schreiber, S., et al. (2005). Certolizumab pegol for moderate-to-severe active Crohn's disease: Results from PRECISE 1 and PRECISE 2. *New England Journal of Medicine*, 353(6), 618–628. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa043548>
8. Sandborn, W. J., et al. (2007). CLASSIC-I: Adalimumab induction therapy in Crohn's disease. *Gastroenterology*, 132(1), 54–65. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2006.10.024>
9. Rutgeerts, P., et al. (2005). Infliximab for ulcerative colitis: ACT 1 and ACT 2 trials. *Gastroenterology*, 128(7), 1801–1811. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2005.03.018>
10. Feagan, B. G., et al. (2021). VEGA trial: Efficacy of guselkumab and golimumab combination therapy in ulcerative colitis. *Gastroenterology*, 161(2), 512–522. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2021.03.019>

Psöriyatik Artrit Tedavisinde Metotreksat, Sülfasalazin ve Leflunomid

Dr. Yasemin Tombak Yıldızkan

Ankara Etlik Şehir Hastanesi, FTR

Psöriyatik artrit (PsA) periferik eklemler, omurga, entesis bölgelerinin kronik inflamatuvar artropatisidir. Psöriasislerin %30 kadarında rastlanır. Prevalansı %0.02-0.1 dir. %40-50 HLA B27 pozitifliği saptanabilir. PsA daha çok 4. ve 5. dekatta baslar. Kadın erkek oranı eşittir. Çeşitli fenotipik subtiplerle ve değişken klinik seyirle karakterizedir.

İlk klinik sınıflama Moll ve Wright

1. Asimetrik oligoartrit (%30-40)
2. Simetrik poliartrit (erken dönemde %20, geç dönemde %60)
3. DİF eklemlerinin artrit (izole olarak %5)
4. Spondilartropati (izole olarak %2-5)
5. Destrüktif artrit (artiritis mutilans)(%1-5)

Klinik olarak periferik artrit, aksiyel tutulum, entezit, daktilit, cilt ve tırnak tutulumu görülebilir.

PsA için CASPAR sınıflama kriterleri kullanılmaktadır.

PsA için CASPAR kriterlerini karşılması için bir hastada inflamatuvar eklem hastalığı mevcut olmalıdır (eklem, omurga veya entezal) ve aşağıdaki kategorilerden ≥3 puan alınmalıdır	
	PUANLAR
1. Psöriyazis kanıtı: Mevcut psöriyazis Psöriyazis için kıyafet öykü Psöriyazis için aile öyküsü	2 veya 1 veya 1
2. Psöriyatik tırnak distrofisi Çukurlaşma, onikoliz, hiperkeratoz	1
3. Negatif romatoid faktör sonucu	1
4. Daktilit Tüm parmağın halen mevcut şişmesi Daktilit öyküsü	1 veya 1
5. Juksta-artiküler yeni kemik oluşumunun radyolojik kanıtı B-ölçü radyografide ayakta eklem kenarlarının yakınında tanımlanan ossifikasyon	1

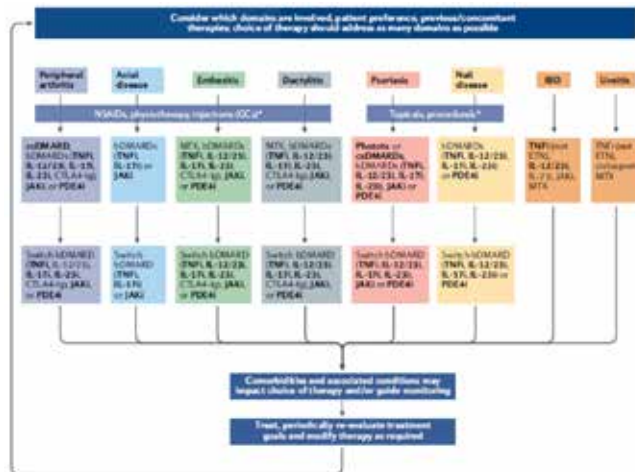
Psöriyatik artrit (PsA) tedavisinde ana amaçlar enflamasyonun baskılanması, eklem hasarının önlenmesi ve eşlik eden komorbiditelerin (kardiyovasküler komorbiditeler, metabolik sendrom, obezite ve diyabet, inflamatuvar barsak hastalığı, oftalmik tutulum, osteoporoz, malignite, karaciğer hastalığı, depresyon ve anksiyete) yönetilmesidir.

PsA'nın heterojen klinik tutulumu tedavi algoritmalarının oluşumunda farklı yaklaşımlara sebep olmaktadır (EULAR, GRAPPA, ACR, TRASD) .

EULAR 2023 PsA Tedavisinde csDMARD

- Tedavi, düzenli hastalık aktivitesi değerlendirmesi ve tedavinin uygun şekilde ayarlanması yoluyla remisyon veya alternatif olarak düşük hastalık aktivitesi hedefine ulaşmayı hedeflemelidir.
- **Poliartritli hastalarda veya**
- **Monoartrit/oligoartrit ve kötü prognostik faktörlere sahip olanlarda** (örneğin, yapısal hasar, yükselmiş akut faz reaktanları, daktilit veya tırnak tutulumu), **csDMARD** hızla başlatılmalı ve
- Klinik olarak önemli **cilt** tutulumu olanlarda **metotreksat** tercih edilmelidir.

GRAPPA 2021 PsA Tedavisi



Metotreksat (MTX)

15-25 mg/hafta dozunda kullanılır, etki 4-6 haftada ortaya çıkar. MTX'in 15 mg/hafta üzerindeki dozlarda GIS absorpsiyonu bilinmediğinden subkutan uygulamaya geçilmelidir. Folik asit, MTX tan 1 veya 2 gün sonra alınır. Folik asit eklenmesi ile KCFT de bozulma ve kemik iliği baskılanması riski azalmaktadır. Folat, plazma homosistein seviyelerini azaltmaktadır. Hiperhomosisteinemi kardiyovasküler açıdan risk faktördür. MTX kullanan Tip 2 DM ve obezitesi olanlarda karaciğer fibrozis riski yüksektir. Karaciğer fibrozisi PsA'lı hastalarda RA'lı hastalara göre daha fazla saptanmıştır. Glomerüler filtrasyon hızı (GFR)< 45 olan hastalarda MTX kontrendikedir. Diyalizle uzaklaştırılmadığı için diyalizli hastalarda kesinlikle kontrendikedir. Toksikasyon durumlarında lökovorin ile kurtarma yapılabilir. ACR ve GRAPPA tarafından yayınlanan her iki uluslararası tedavi önerisi de tedaviye yönelik 'step-up' yaklaşımını kullanmaktadır. Ancak, uzman görüşüne göre kötü prognostik faktörleri (aktif eklem sayısı, sistemik inflamatuvar seviyeler, bazal radyografik hasar ve zayıf fonksiyon) olanlarda daha yoğun bir tedavi öneriliyor. csDMARD kombinasyonlarının, genellikle metotreksat ve ikinci bir csDMARD'ın, PsA'da tek tedavilere göre bazı avantajları olduğu gösterilmiştir, ancak bu yaklaşım için sınırlı kanıt vardır. Metotreksat ve siklosporin üzerine yapılan bir çalışma, ultrasonla değerlendirilen hastalık kontrolünde bir miktar fark olmasına rağmen, kombinasyonla klinik bir fayda göstermemiştir. Subkutan mtx , retrospektif, 352 hastanın incelendiği çalışmada 298'i oral MTX'ten SC MTX'e geçmiş, 164'ü yan etkiler nedeniyle oral MTX'i bırakmış, 134'ü etkisizlik nedeniyle bırakmış ve 54'ü birinci basamak tedavi olarak SC MTX'e başlamış, 103 hasta biyolojik tedaviye geçmiştir. SC MTX, oral MTX'in etkisiz veya tolere edilemez olması fark etmeksizin RA ve PsA için etkili bir çözümdür. Oral MTX'in etkisiz olduğu durumlarda, SC'ye geçiş, çoklu morbidite, uzun hastalık seyri ve uzun süreli oral MTX maruziyetine rağmen düşük hastalık aktivitesi elde etmiştir. Bu müdahale, hastaların üçte ikisinden fazlasının biyolojilere ihtiyaç duymasını önlemiştir. SC MTX, mükemmel hastalık sonuçları ve önemli ekonomik faydaları olan dayanıklı bir stratejidir.

csDMARD ların etkinliğini inceleyen RCT COMPLETE-PsA çalışması: PsA tanısı almış ve eş zamanlı DMARD tedavisi olmayan hastalar

1. Metotreksat (MTX) + leflunomid (LEF) kombinasyon tedavisine (n=39) veya
2. MTX+PBO'ya (n=39) randomize edilmiş.

MTX+LEF kombinasyon tedavisi, 16. haftada birincil sonuca (Psoriatik Artrit Hastalığı Aktivite Skoru'ndaki ortalama değişim; PASDAS) ulaşmada MTX+PBO'dan üstün bulunmuş.

Bulantı ve kusma MTX+LEF'da daha sık (%44'e karşı %28), alanin aminotransferaz yükselmesi (%31'e karşı %18) ve bağırsak alışkanlıklarında değişiklik (%26'ya karşı %8) de görülmüş.

csDMARDLARIN ve özellikle MTX'in etkinliğine ilişkin , COMPLETE-PsA çalışmasında gözlemlenen hastalık aktivitesinde klinik olarak anlamlı iyileşmelerle doğrulanmış ancak yine de diğer tedavi rejimleriyle karşılaştırmalara dayanıyor ve plaseboya dayanmıyor.

MTX'in leflunomid ile kombinasyonu, MTX monoterapisinden önemli ölçüde daha iyi etkinlik sonuçları sağlamış ancak önemli ölçüde daha yüksek oranda yan etki görülmüş. Tümör nekroz faktörü (TNF) inhibitörlerinin erken dönemde kullanımının, açık etiketli birebir denemelerde metotreksata göre daha üstün olduğu gösterilmiştir, ancak uzun vadeli sonuçlara ilişkin veri bulunmamaktadır.

Psöriatik Artritte Metotreksat (MIPA) 2003 çalışması 221 PsA hastasında metotreksatı plasebo ile karşılaştırmış. 6 ayda ACR20, DAS28 veya PsARC yanıtlarında anlamlı bir fark yok, ancak hem hasta hem de hekim değerlendirmelerinde PsA ve psoriasis alanı ve şiddet indeksi (PASI) açısından plaseboya kıyasla bir iyileşme görülmüş. Metotreksat primer son noktayı bu çalışmada karşılamamıştır. Bu çalışma metotreksatın PsA'daki etkinliği konusunda şüphe uyandırmaktadır ancak tasarımıyla ilgili eleştiriler mevcuttur. Psöriazisten PsA ya dönüşümle ilgili bir çalışmada , PsA insidans oranı biyolojik ajanlar grubunda metotreksat grubuna kıyasla daha düşük saptanmış. PsA'yı önleme açısından çeşitli biyolojik ajanlar arasında hiçbir fark bulunamamış. Topikal ve biyolojik tedavilerin sonuçlarını karşılaştırdığımızda, topikal tedavi gören hastalarda PsA geliştirme riski daha düşük tespit edilmiş.

Fototerapi grubu, topikal tedavi grubuna kıyasla daha yüksek bir PsA gelişme oranı sergilemiş.

Biyolojik ajanlar, psöriazis hastalarında insidans PsA'yı azaltmada metotreksattan daha etkilidir sonucuna varılmış. Topikal tedavide fototerapiye göre PsA oranının daha düşük olması, psöriazis şiddetinin bir risk faktörü olarak önemini desteklemektedir.

SEAM-PsA RCT'de,

1. Metotreksat monoterapisi (284 hasta) -224
2. Etanersept monoterapisi (284 hasta)-237
3. Metotreksat-Etanersept kombinasyon (283 hasta)-230 hasta alınmıştır.

ACR20 yanıtı ve 24. haftada Minimal Hastalık Aktivitesi (MDA) değerlendirilmiştir.

24. haftada ACR20 ve MDA yanıt oranları, etanersept monoterapisi alan hastalarda metotreksat monoterapisi alan hastalara göre anlamlı derecede daha yüksek bulunmuş. Leeds Daktilit İndeksi'ndeki (LDI) istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Ancak, plasebo kontrol grubunun olmaması nedeniyle etki büyüklüğü ile ilgili kesin bir sonuca varılamamıştır. Bu 48 haftalık çalışma boyunca, advers olay oranları, ciddi advers olay oranları ve araştırma ürününün kesilmesine yol açan advers olay oranları 3 çalışma kolunda benzer saptanmış .

24 aylık bir çalışmada MTX PsA hastalarında radyografik progresyona etkisi istatistiksel anlamlı olarak gösterilmemiştir.

Sülfasalazin

Diğer sentetik DMARD'lar ve biyolojik tedavilerden sonra sülfasalazin kullanımı azalmıştır.

Sülfasalazinin etkinliği kısıtlı olsa da "periferik artrit" te halen tedavi seçeneklerinden biridir.

Ateş, gastrointestinal intolerans, ilaç ilişkili lupus, toksik epidermal nekrolizis, azospermi gibi yan etkileri vardır.

PsA da sülfasalazinin çift kör plasebo kontrollü çalışmasında aktif PsA'lı 24 hasta, 8 hafta boyunca çift kör bir şekilde sülfasalazin (3 g/gün) (n = 10) veya plasebo (n = 14) almak üzere randomize edilmiş.

SLZ grubunda, hekim (p < 0,01) ve hasta (p < 0,05) genel değerlendirmelerine göre 4. ve 8. haftalarda önemli ölçüde iyileşme saptanmış. Sabah tutukluğunun süresi 8. haftada önemli ölçüde azalmış. Sülfasalazin ile tedavi edilen hastalar ayrıca cilt tutulumunda önemli gelişmeler göstermiş.

Sülfasalazin PsA'da etkili saptanmış ve etkinlik tedavinin 4. haftasından itibaren gözlemlenmiş.

Bu tür bir tedavinin hastalık sonucunu değiştirip değiştiremeyeceğini belirlemek için uzun vadeli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Bir başka çalışmada PsA li 221 hasta , SSZ(2g/g) veya plasebo tedavisine randomize edilmiş (çift kör) ve 36 hafta boyunca takip edilmiş. Tedavi yanıtı eklem ağrısı/hassasiyeti ve şişlik skorlarına ve hekim ve hasta genel değerlendirmeleri ile yapılmış. Tedavinin sonunda yanıt oranları SSZ için %57,8 iken plasebo için %44,6 idi (P = 0,05). Westergren eritrosit sedimentasyon hızı SSZ alan PsA hastalarında plasebo alanlara göre daha fazla azalmış. Olumsuz reaksiyonlar beklenenden daha az olmuş ve çoğunlukla dispepsi, mide bulantısı, kusma ve ishal gibi spesifik olmayan gastrointestinal şikayetlerden kaynaklanmış. SSZ, günde 2.000 mg dozunda iyi tolere edilir ve PsA hastalarının tedavisinde plasebodan daha etkili olabilir.

Leflunomid

Leflunomid, de novo pirimidin sentezini inhibe eder. MTX e yanıt alınamayan hastalarda tek başına veya kombine kullanılabilir. Önerilen günlük doz 20mg dır. Hipertansiyon, ishal, bulantı, hepatotoksitesi ve fetal toksisite gibi yan etkileri mevcuttur. GIS yan etkileri hafiftir. KCFT bozukluğu doz azaltımı veya ilaca ara verilmesiyle düzelir. Lökopeni ve kemik iliği toksisitesi ise metotreksata göre daha azdır. Fetal toksisite nedeniyle doğurganlık çağındaki kadınlarda dikkatli kullanılmalıdır; maruziyet durumunda kolestramin ile ilaç eliminasyonu hızlandırılabilir.

Çift kör, randomize, plasebo kontrollü çalışmada aktif PsA ve psöriazis (en az %3 cilt tutulumu) olan 190 hasta, 24 hafta boyunca leflunomid (3 gün boyunca 100 mg/gün yükleme dozu ve ardından 20 mg/gün oral) veya plasebo almak üzere randomize edilmiş. Birincil etkinlik son noktası, Psoriatik Artrit Yanıt Kriterleri'ne (PsARC) göre yanıt veren olarak sınıflandırılan hastaların oranı olarak alınmış. Ek etkinlik (eklem ve cilt tutulumu), güvenlik ve yaşam kalitesi değerlendirmeleri yapılmış.

24. haftada, leflunomid ile tedavi edilen 95 hastanın 56'sı (%58,9) ve plasebo ile tedavi edilen 91 hastanın 27'si (%29,7) PsARC tarafından yanıt veren olarak sınıflandırılmış.

İshal ve ALT artışları leflunomid grubunda daha yüksek oranlarda saptanmış.

Ciddi karaciğer toksisitesi vakası olmamış. Leflunomid etkinlik açısından plasebodan istatistiksel olarak anlamlı derecede üstün bulunmuş. Yaşam kalitesi değerlendirmeleri, leflunomidin PsA ve psöriazisi olan hastalarda yaşam kalitesini iyileştirmede plasebodan üstün olduğunu göstermiş. Leflunomid, 24 haftalık çalışma sırasında plaseboya kıyasla PASI puanlarında önemli bir iyileşme sağlamış. Leflunomid, PsA ve psöriazis için etkili bir tedavi olup, mevcut tedavilere güvenli ve kullanışlı bir alternatif sunmaktadır.

Sonuç olarak,

- PsA heterojen bir hastalık olduğu için tedavisi planlanırken kas iskelet sistemi bulgularının yanısıra diğer organ tutulumları ve komorbiditeler dikkate alınmalıdır.
- EULAR, GRAPPA, ACR, TRASD önerileri dikkate alınmalıdır.
- Hafif tutulumlu PsA'da tedaviye NSAII ile başlanabilir (1 ayda cevap değerlendirilmeli).
- csDMARD lar periferik eklem tutulumunda belirgin olarak etkilidir. Cilt, daktilit, entezit, tırnak tutulumundaki etkileri periferik artritteki etkilerinden daha azdır diyebiliriz.
- Periferik artritli olan hastalarda özellikle birden fazla şiş eklem, yapısal hasarlı enflamasyon, yüksek ESR ve CRP ve/veya klinikle ilişkili ekstra artiküler tutulum mevcutsa erken evrede csDMARD'lar düşünülebilir.
- cs DMARD ların aksiyel tutulumda belirgin etkileri gösterilememiştir.

Kaynaklar

- Gladman, D. D., Antoni, C., Mease, P., Clegg, D. O., & Nash, P. (2005). Psoriatic arthritis: epidemiology, clinical features, course, and outcome. *Annals of the rheumatic diseases*, 64 Suppl 2(Suppl 2), ii14–ii17. <https://doi.org/10.1136/ard.2004.032482>
- Moll JM, Wright V. Psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 1973;3:55–78.
- Chandran V, Schentag CT, Gladman DD. Sensitivity of the classification of psoriatic arthritis criteria in early psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum* 2007;57:1560–3.
- Gossec, L., Kerschbaumer, A., Ferreira, R. J. O., Aletaha, D., Baraliakos, X., Bertheussen, H., Boehncke, W. H., Esbensen, B. A., McInnes, I. B., McGonagle, D., Winthrop, K. L., Balanescu, A., Balint, P. V., Burmester, G. R., Cañete, J. D., Claudepierre, P., Eder, L., Hetland, M. L., Iagnocco, A., Kristensen, L. E., ... Smolen, J. S. (2024). EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2023 update. *Annals of the rheumatic diseases*, 83(6), 706–719. <https://doi.org/10.1136/ard-2024-225531>
- Coates LC, Kavanaugh A, Mease PJ, et al. Group for research and assessment of psoriasis and psoriatic arthritis (GRAPPA): updated treatment recommendations for psoriatic arthritis 2021. *Nat Rev Rheumatol* 2022; 18: 465–479
- Gladman DD, Farewell VT. Progression in psoriatic arthritis: role of time varying clinical indicators. *J Rheumatol* 1999; 26: 2409–2413.
- Bodur, Hatice. "Psöriyatik Artrit Tedavisi." *Turkish Journal of Physical Medicine & Rehabilitation/Turkiye Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Dergisi* 54.2 (2008).
- Bilgin, Emre, and Umut Kalyoncu. "Psöriyatik artrit tedavisi seçenekleri." *Journal of Turkish Society for Rheumatology* 12 (2020).
- A dan Z ye Psöriyatik Artrit El Kitabı, Kemal Nas, Emre Uzun, 2022
- Romatoloji, Hochberg, Silman, Smolen, Weinblatt, Veisman. Çeviri editörü Tansu Arasil, 2011
- Fraser AD, van Kuijk AWR, Westhovens R, et al. A randomised, double blind, placebo controlled, multicentre trial of combination therapy with methotrexate plus ciclosporin in patients with active psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 859–864.
- Mirza, A., & Nisar, M. K. (2023). Should All Patients Trial Subcutaneous Methotrexate Prior to Commencing Biologic Therapy? A Real World Study. *Mediterranean journal of rheumatology*, 35(1), 115–122. <https://doi.org/10.31138/mjr.140423.sat>
- Mulder MLM, Vriezekolk JE, van Hal TW, et al. Comparing methotrexate 43 monotherapy with methotrexate plus leflunomide combination therapy in

psoriatic arthritis (COMPLETE-PSA): a double-blind, placebo-controlled, randomised, trial. *The Lancet Rheumatology* 2022;4:e252–61.

- Baranauskaitė A, Raffayová H, Kungurov NV, et al. Infliximab plus methotrexate is superior to methotrexate alone in the treatment of psoriatic arthritis in methotrexate-naïve patients: the RESPOND study. *Ann Rheum Dis* 2012; 71: 541–548. [
- Mease P, Gladman DD, Collier DH, et al. Etanercept and methotrexate as monotherapy or in combination for psoriatic arthritis: primary results from a randomized, controlled phase III trial. *Arthritis Rheumatol* 2019; 71: 1112–1124.
- Singh JA, Guyatt G, Ogdie A, et al. Special article: 2018 American College of Rheumatology/National Psoriasis Foundation Guideline for the treatment of psoriatic arthritis. *Arthritis Rheumatol* 2019; 71: 5–32.
- Kingsley GH, Kowalczyk A, Taylor H, Ibrahim F, Packham JC, McHugh NJ, et al. A randomized placebo-controlled trial of MTX in PsA. *Rheumatology (Oxford)* 2012 Jun 21
- Watad A, Zabotti A, Patt YS, Gendelman O, Dotan A, Ben-Shabat N, Fisher L, McGonagle D, Amital H. From Psoriasis to Psoriatic Arthritis: Decoding the Impact of Treatment Modalities on the Prevention of Psoriatic Arthritis. *Rheumatol Ther.* 2024 Aug;11(4):963-976. doi: 10.1007/s40744-024-00680-3. Epub 2024 Jun 7. PMID: 38847993; PMCID: PMC11264659.
- M. Abu Shakra et al *J. Rheumatol* 22 (1995) 241-245
- Gupta, A. K., Grober, J. S., Hamilton, T. A., Ellis, C. N., Siegel, M. T., Voorhees, J. J., & McCune, W. J. (1995). Sulfasalazine therapy for psoriatic arthritis: a double blind, placebo controlled trial. *The Journal of rheumatology*, 22(5), 894–898.
- Clegg, D. O., Reda, D. J., Mejias, E., Cannon, G. W., Weisman, M. H., Taylor, T., Budiman-Mak, E., Blackburn, W. D., Vasey, F. B., Mahowald, M. L., Cush, J. J., Schumacher, H. R., Jr, Silverman, S. L., Alepa, F. P., Luggen, M. E., Cohen, M. R., Makkena, R., Haakenson, C. M., Ward, R. H., Manaster, B. J., ... Henderson, W. G. (1996). Comparison of sulfasalazine and placebo in the treatment of psoriatic arthritis. A Department of Veterans Affairs Cooperative Study. *Arthritis and rheumatism*, 39(12), 2013–2020. <https://doi.org/10.1002/art.1780391210>
- Breedveld FC, Dayer JM. Leflunomide: mode of action in the treatment of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2000;59:841–9.
- Smolen JS, Kalden JR, Scott DL, Rozman B, Kvien TK, Larsen A, et al. Efficacy and safety of leflunomide compared with placebo and sulphasalazine in active rheumatoid arthritis: a double-blind, randomized, multicentre trial. *Lancet* 1999;353:259–66.
- Strand V, Cohen S, Schiff M, Weaver A, Fleischmann R, Cannon G, et al. Treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide compared with placebo and methotrexate. *Arch Intern Med* 1999;159:2542–50.
- Emery P, Breedveld FC, Lemmel EM, Kaltwasser JP, Dawes PT, Gomor B, et al. A comparison of the efficacy and safety of leflunomide and methotrexate for the treatment of rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2000;39:655–65.
- Kaltwasser, J. P., Nash, P., Gladman, D., Rosen, C. F., Behrens, F., Jones, P., Wollenhaupt, J., Falk, F. G., Mease, P., & Treatment of Psoriatic Arthritis Study Group (2004). Efficacy and safety of leflunomide in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a multinational, double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Arthritis and rheumatism*, 50(6), 1939–1950. <https://doi.org/10.1002/art.20253>