



















ACR-EULAR Romatoid Artrit Tedavi Önerileri

Dr. Alper GÜMÜŞTEPE

2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis

Liana Fraenkel,¹  Joan M. Bathon,² Bryant R. England,³  E. William St.Clair,⁴ Thurayya Arayssi,⁵
Kristine Carandang,⁶  Kevin D. Deane,⁷  Mark Genovese,⁸  Kent Kwas Huston,⁹ Gail Kerr,¹⁰ Joel Kremer,¹¹ 
Mary C. Nakamura,¹² Linda A. Russell,¹³ Jasvinder A. Singh,¹⁴  Benjamin J. Smith,¹⁵  Jeffrey A. Sparks,¹⁶ 
Shilpa Venkatachalam,¹⁷ Michael E. Weinblatt,¹⁶ Mounir Al-Gibbawi,¹⁸ Joshua F. Baker,¹⁹  Kamil E. Barbour,²⁰ 
Jennifer L. Barton,²¹ Laura Cappelli,²²  Fatimah Chamseddine,¹⁸ Michael George,²³  Sindhu R. Johnson,²⁴ 
Lara Kahale,¹⁸ Basil S. Karam,¹⁸ Assem M. Khamis,¹⁸  Iris Navarro-Millán,²⁵  Reza Mirza,²⁶ Pascale Schwab,²¹
Namrata Singh,²⁷ Marat Turgunbaev,²⁸ Amy S. Turner,²⁸  Sally Yaacoub,¹⁸  and Elie A. Akl¹⁸

Daha önce **DMARD kullanmamış orta-yüksek hastalık aktivitesine** sahip hastalarda tedaviye başlanması

ÖNERİLER

Kanıt Düzeyi

Metotreksat monoterapisi şu durumlara kıyasla **şiddetle tavsiye** edilir:

HCQ veya SSZ

Çok Düşük/Düşük

bDMARD veya tsDMARD monoterapisi

Çok Düşük/Orta

«MTX + nonTNFi bDMARD» veya «MTX + tsDMARD»

Düşük/Çok Düşük

Metotreksat monoterapisi şu durumlara kıyasla **şartlı olarak tavsiye** edilir:

Leflunomid

Düşük

İkili veya üçlü csDMARD tedavisi

Orta

MTX + TNFi kombinasyonu

Düşük

Kısa süreli (<3 ay) glukokortikoidler olmadan bir csDMARD'ın başlatılması, kısa süreli glukokortikoidlerle bir csDMARD'ın başlatılması yerine **şartlı olarak tavsiye** edilir.



Çok Düşük

Daha uzun süreli (≥3 ay) glukokortikoidler olmadan bir csDMARD'ın başlatılması, daha uzun süreli glukokortikoidlerle bir csDMARD'ın başlatılmasına karşı **şiddetle tavsiye** edilir.



Orta

Daha önce **DMARD kullanmamış düşük hastalık aktivitesine sahip hastalarda tedaviye başlanması**

ÖNERİLER

Kanıt Düzeyi

HCQ, diğer csDMARD'lara göre **şartlı olarak tavsiye** edilir



Çok Düşük

SSZ, MTX yerine **şartlı olarak tavsiye** edilir



Çok Düşük

MTX, LEF yerine **şartlı olarak tavsiye** edilir

Çok Düşük

Orta ila yüksek hastalık aktivitesi olan csDMARD ile tedavi edilen ancak metotreksat almamış hastalarda tedaviye başlanması

ÖNERİLER

Kanıt Düzeyi

MTX monoterapisi, «MTX + bDMARD» veya «MTX + tsDMARD» kombinasyonu yerine **şartlı olarak tavsiye** edilir

Orta/Çok Düşük

- Bazı hastaların kombinasyon tedavisini tercih edebileceğinden öneri koşulludur

Metotreksat Uygulaması

ÖNERİLER

Kanıt Düzeyi

MTX tedavisine başlayan hastalarda subkutan MTX yerine **oral MTX şartlı olarak tavsiye** edilir.

Orta

MTX'in 4-6 hafta içinde **en az 15 mg/haftalık dozda başlatılması/titrasyonu** , <15 mg/hafta dozunda başlanması/titrasyonu yapılması yerine **şartlı olarak tavsiye** edilir.

Orta/Çok Düşük

Haftalık oral MTX'i tolere etmeyen hastalarda alternatif DMARD(lar)a geçiş yerine 24 saat boyunca **bölünmüş doz oral MTX veya subkutan enjeksiyonlar ve/veya artan folik/folinik asit** dozu **şartlı olarak tavsiye** edilir.

Çok Düşük

Hedefe ulaşamayan oral MTX alan hastalarda alternatif DMARD(lar)ın eklenmesi/buna geçilmesi yerine **subkutan MTX'e geçilmesi şartlı olarak tavsiye** edilir.

Çok Düşük

Tedavi Modifikasyonu

ÖNERİLER

Kanıt Düzeyi

Daha önce **bDMARD veya tsDMARD ile tedavi edilmemiş** hastalar için olağan bakım yerine bir T2T yaklaşımı **şiddetle tavsiye** edilir.

Düşük

bDMARD'lara veya tsDMARD'lara yetersiz yanıt veren hastalar için olağan bakım yerine T2T yaklaşımı **şartlı olarak tavsiye** edilir.

Çok Düşük

Başlangıç tedavi hedefi olarak remisyon yerine **düşük hastalık aktivitesi şartlı olarak tavsiye** edilir. ★

Düşük

Tedavi hedefine ulaşamayan maksimum tolere edilebilen MTX dozu alan hastalar için üçlü tedavi (SZN+PLQ+MTX) yerine **bDMARD veya tsDMARD eklenmesi şartlı olarak tavsiye** edilir.

Çok Düşük

Tedavi hedefinde olmayan bDMARD veya tsDMARD alan hastalarda aynı sınıfa ait bir bDMARD veya tsDMARD'a geçiş yerine **farklı bir sınıftan bir bDMARD veya tsDMARD'a geçiş şartlı olarak tavsiye** edilir. ★

Çok Düşük

Glukokortikoid alan hastaların hedefte kalması için glukokortikoidlerin devamı yerine DMARD'ların eklenmesi/DMARD'lara geçilmesi **şartlı olarak tavsiye** edilir.

Çok Düşük

Hedefte olmayan DMARD alan hastalarda (\pm IA glukokortikoid), IA glukokortikoidin tek başına kullanımına kıyasla DMARD'ların eklenmesi/değiştirilmesi **şartlı olarak tavsiye** edilir.

Çok Düşük

DMARD doz azaltılması



ÖNERİLER

Kanıt Düzeyi

Bir DMARD'ın dozunun azaltılması yerine **tüm DMARD'ların mevcut dozlarında devam** ettirilmesi **şartlı olarak tavsiye** edilir.

Düşük

Bir DMARD'ın kademeli olarak kesilmesi yerine **doz azaltılması şartlı olarak tavsiye** edilir.

Düşük

Bir DMARD'ın aniden kesilmesi yerine **kademeli olarak sonlandırılması şartlı olarak tavsiye** edilir.

Düşük

Üçlü tedavi alan ve bir DMARD'ı kesmek isteyen hastalarda HCQ'nun kademeli olarak kesilmesi yerine **SZN'nin kademeli olarak kesilmesi şartlı olarak tavsiye** edilir.

Çok Düşük

Bir DMARD'ı kesmek isteyen, MTX + bDMARD/tsDMARD alan hastalarda bDMARD veya tsDMARD'ın kademeli olarak kesilmesi yerine **MTX'in kademeli olarak kesilmesi şartlı olarak tavsiye** edilir.

Çok Düşük

Subkutan Nodül

ÖNERİLER

Kanıt Düzeyi

Orta ila yüksek hastalık aktivitesine sahip subkutan nodülleri olan hastalarda alternatif DMARD'lara göre **MTX şartlı olarak tavsiye** edilir.

Çok Düşük

Progresif subkutan nodülleri olan MTX alan hastalarda MTX'e devam etmek yerine **MTX olmayan bir DMARD'a** geçilmesi **şartlı olarak tavsiye** edilir.

Çok Düşük

Pulmoner Hastalık

ÖNERİLER

Kanıt Düzeyi

Orta ila yüksek hastalık aktivitesine sahip, klinik olarak hafif ve stabil hava yolu veya parankimal akciğer hastalığı teşhisi konmuş hastalarda inflamatuvar artrit tedavisinde alternatif DMARD'lara göre **MTX şartlı olarak tavsiye** edilir.

Çok Düşük

Kalp Yetmezliđi

ÖNERİLER

Kanıt Düzeyi

NYHA sınıf III veya IV kalp yetmezliği olan ve csDMARD'lara yetersiz yanıt veren hastalarda TNF inhibitörü eklenmesi yerine **TNF inhibitörü olmayan bDMARD veya tsDMARD** eklenmesi **şartlı olarak tavsiye** edilir.

Çok Düşük

TNF inhibitörü alan ve kalp yetmezliği gelişen hastalarda TNF inhibitörüne devam edilmesi yerine **TNF inhibitörü olmayan bir bDMARD veya tsDMARD'a geçilmesi şartlı olarak tavsiye** edilir.

Çok Düşük

Lenfoproliferatif Hastalık

ÖNERİLER

Kanıt Düzeyi

Önceden lenfoproliferatif bozukluğu olan ve orta ila yüksek hastalık aktivitesi olan hastalarda diğer DMARD'lara göre **RTX şartlı olarak tavsiye** edilir.

Çok Düşük

Hepatit B enfeksiyonu

ÖNERİLER

Kanıt Düzeyi

Anti HBc antikoru pozitif olan (**HBsAg'den bağımsız olarak**) **RTX başlatılan** hastalar için, tek başına sık izlem yerine **profilaktik antiviral tedavi şiddetle tavsiye** edilir.

Çok Düşük

Anti HBc antikoru pozitif ve HBsAg pozitif olan herhangi bir bDMARD veya tsDMARD başlatılan hastalar için, tek başına sık izleme yerine **profilaktik antiviral tedavi şiddetle tavsiye** edilir.

Çok Düşük

Anti HBc antikoru pozitif ve HBsAg negatif olan RTX veya tsDMARD dışında bir **bDMARD başlatılan** hastalar için, profilaktik antiviral tedaviye kıyasla **tek başına sık izleme şartlı olarak tavsiye** edilir.

Çok Düşük

Non-alkolik Yağlı Karaciđer Hastalığı

ÖNERİLER

Kanıt Düzeyi

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı olan, karaciğer enzimleri ve karaciğer fonksiyon testleri normal olan ve orta ila yüksek hastalık aktivitesine sahip, ilerlemiş karaciğer fibrozisi kanıtı olmayan, DMARD almamış hastalar için alternatif DMARD'lara göre **MTX şartlı olarak tavsiye** edilir.

Çok Düşük

Enfeksiyonsuz Persistan Hipogamaglobulinemi

ÖNERİLER

Kanıt Düzeyi

Enfeksiyon olmadan persistan hipogamaglobulinemi olan hastalarda, hedefe ulaşmış hastalarda farklı bir bDMARD veya tsDMARD'a geçiş yerine **RTX'e devam edilmesi şartlı olarak tavsiye** edilir.

Çok Düşük

Önceki Ciddi Enfeksiyon

ÖNERİLER

Kanıt Düzeyi

csDMARD monoterapisine rağmen orta-yüksek hastalık aktivitesine sahip ve son 12 ay içinde ciddi bir enfeksiyon geçiren hastalar için **bDMARD veya tsDMARD eklenmesi** yerine **csDMARD'ların eklenmesi şartlı olarak tavsiye** edilir.

Çok Düşük

Son 12 ay içinde ciddi bir enfeksiyonu olan ve orta ila yüksek hastalık aktivitesine sahip hastalar için, **glukokortikoidlerin başlatılması/doz artırımı** yerine **DMARD eklenmesi/DMARD'lara geçiş yapılması şartlı olarak tavsiye** edilir.

Çok Düşük

Non-tüberküloz Mikobakteriyel Akciğer Hastalığı

ÖNERİLER

Kanıt Düzeyi

Non-tüberküloz mikobakteriyel akciğer hastalığı olan hastalarda glukokortikoidlerin devam etmesi yerine, mümkün olan **en düşük glukokortikoid dozunun kullanılması (mümkünse kesilmesi) şartlı olarak tavsiye** edilir.

Çok Düşük

Non-tüberküloz mikobakteriyel akciğer hastalığı olan csDMARD monoterapisine rağmen orta ila yüksek hastalık aktivitesine sahip hastalar için bDMARD veya tsDMARD eklenmesi yerine **csDMARD eklenmesi şartlı olarak tavsiye** edilir.

Çok Düşük

Non-tüberküloz mikobakteriyel akciğer hastalığı olan csDMARD monoterapisine rağmen orta ila yüksek hastalık aktivitesine sahip hastalar için diğer bDMARD'lar ve tsDMARD'lara göre **Abatacept şartlı olarak tavsiye** edilir.

Çok Düşük

EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2022 update

Josef S Smolen ,¹ Robert B M Landewé ,² Sytske Anne Bergstra ,³
Andreas Kerschbaumer ,¹ Alexandre Sepriano ,⁴ Daniel Aletaha ,¹
Roberto Caporali,⁵ Christopher John Edwards,⁶ Kimme L Hyrich ,⁷
Janet E Pope ,⁸ Savia de Souza ,⁹ Tanja A Stamm ,¹⁰ Tsutomu Takeuchi ,¹¹
Patrick Verschueren ,¹² Kevin L Winthrop ,¹³ Alejandro Balsa ,¹⁴
Joan M Bathon,¹⁵ Maya H Buch ,¹⁶ Gerd R Burmester ,¹⁷ Frank Buttgerit ,¹⁷
Mario Humberto Cardiel,¹⁸ Katerina Chatzidionysiou ,¹⁹ Catalin Codreanu,²⁰
Maurizio Cutolo ,²¹ Alfons A den Broeder,²² Khadija El Aoufy,²³ Axel Finckh ,²⁴
João Eurico Fonseca ,²⁵ Jacques-Eric Gottenberg ,²⁶ Espen A Haavardsholm,²⁷
Annamaria Iagnocco ,²⁸ Kim Lauper ,²⁴ Zhanguo Li,²⁹ Iain B McInnes,³⁰
Eduardo F Mysler,³¹ Peter Nash ,³² Gyula Poor,³³ Gorica G Ristic,³⁴
Felice Rivellesse ,³⁵ Andrea Rubbert-Roth ,³⁶ Hendrik Schulze-Koops ,³⁷
Nikolay Stoilov,³⁸ Anja Strangfeld ,^{19,39} Annette van der Helm-van Mil,³
Elsa van Duuren,⁴⁰ Theodora P M Vliet Vlieland ,⁴¹ René Westhovens ,¹²
Désirée van der Heijde ,³

KAPSAYICI İLKELER

A.	RA'lı hastaların tedavisi en iyi bakımı hedeflemeli ve hasta ile romatolog arasında ortak bir karara dayanmalıdır.
B.	Tedavi kararları, hastalık aktivitesine, güvenlik sorunlarına ve eşlik eden hastalıklar ve yapısal hasarın ilerlemesi gibi diğer hasta faktörlerine dayanır.
C.	Romatologlar, öncelikle RA hastalarıyla ilgilenmesi gereken uzmanlardır.
D.	Hastalar, RA'nın heterojenliğini ele almak için farklı etki biçimlerine sahip birden fazla ilaca erişime ihtiyaç duyarlar; yaşam boyunca birden fazla ardışık tedavi gerekebilir
E.	RA, tedavi eden romatolog tarafından yönetiminde dikkate alınması gereken yüksek bireysel, tıbbi ve toplumsal maliyetler doğurur.

Öneriler 1-5

1.	RA tanısı konur konmaz DMARD tedavisine başlanmalıdır. (A)
2. ★	Tedavi, her hastada sürekli remisyon veya düşük hastalık aktivitesi hedefine ulaşmayı amaçlamalıdır. (A)
3.	Aktif hastalıkta izleme sık olmalıdır (1–3 ayda bir); tedaviye başladıktan sonra en fazla 3 ay içinde düzelme olmazsa veya 6 ayda hedefe ulaşılamadıysa tedavi düzenlenmelidir. (B)
4. ★	MTX , ilk tedavi stratejisinin bir parçası olmalıdır. (A)
5.	MTX kontrendikasyonu (veya erken intoleransı) olan hastalarda, leflunomid veya sulfasalazin (ilk) tedavi stratejisinin bir parçası olarak düşünölmelidir. (A)

Öneriler 6-7

6. 

csDMARD'ları başlatırken veya değiştirirken, farklı doz rejimlerinde ve uygulama yollarında **kısa süreli glukokortikoidler** düşünülmeli, ancak klinik olarak mümkün olduğu kadar **hızlı bir şekilde azaltılmalı ve kesilmelidir.** (A)

7.

İlk csDMARD stratejisi ile tedavi hedefine ulaşılamazsa, kötü prognostik faktörlerin yokluğunda diğer csDMARD'lar düşünülmelidir. (D)


Öneriler 8

8. ★

İlk csDMARD stratejisi ile tedavi hedefine ulaşamıyorsa, kötü prognostik faktörler varlığında **bdMARD** eklenmelidir; **JAK inhibitörleri** düşünülebilir, **ancak ilgili risk faktörleri*** dikkate alınmalıdır. (A,B)

*Bir JAK inhibitörü reçete edilirken **kardiyovasküler olaylar ve maligniteler** için aşağıdaki risk faktörleri göz önünde bulundurulmalıdır: **65 yaş üstü, halihazırda veya geçmişte sigara içme öyküsü, diğer kardiyovasküler risk faktörleri, diğer malignite risk faktörleri, tromboembolik olaylar için risk faktörleri**

Öneriler 9-10

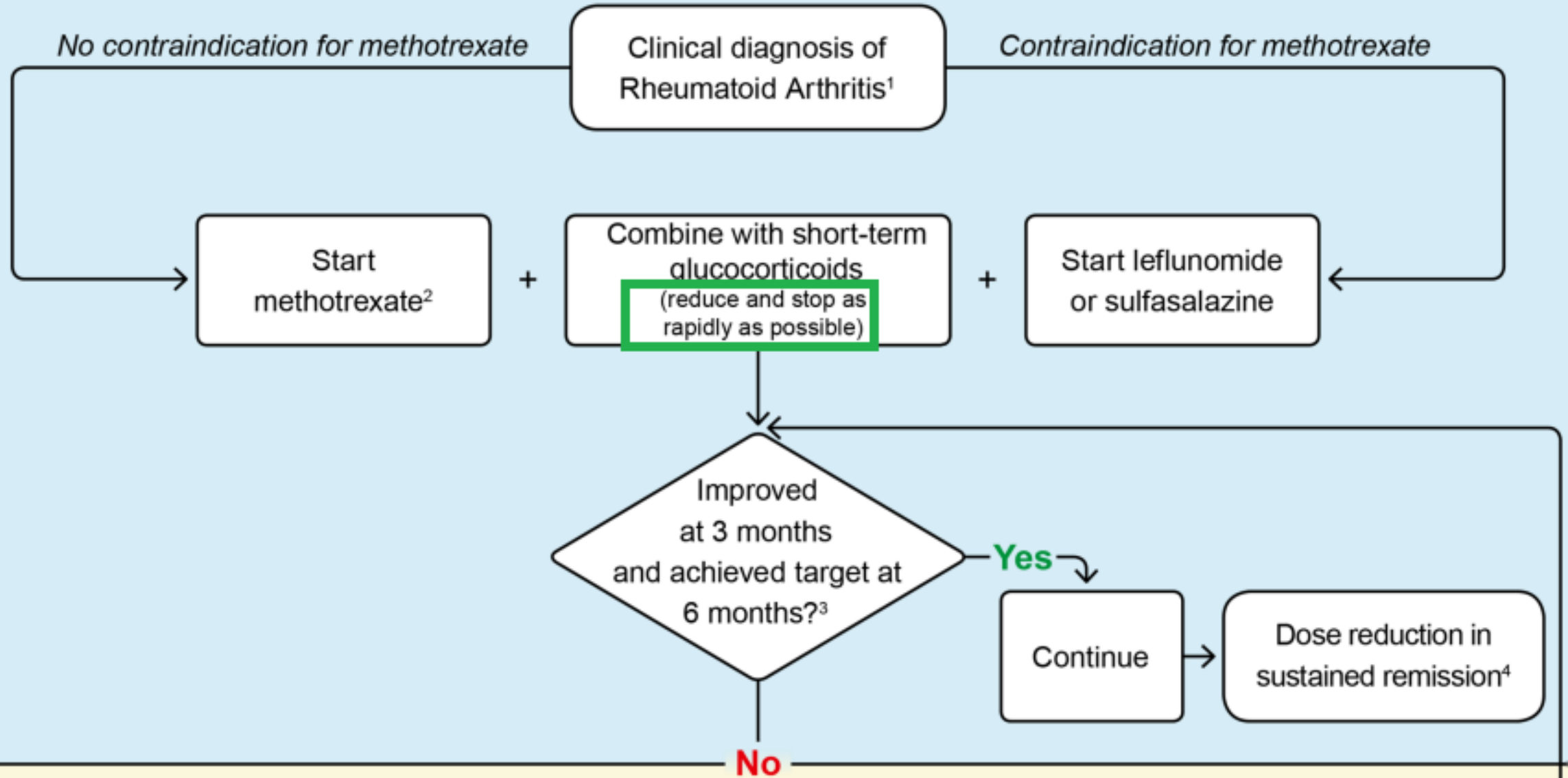
- | | |
|---|--|
| 9. | bDMARD'lar ve tsDMARD'lar* bir csDMARD ile kombine kullanılmalıdır; csDMARD'ları komedikasyon olarak kullanamayan hastalarda, IL-6 yolu inhibitörleri ve tsDMARD'lar* diğer bDMARD'lara kıyasla bazı avantajlara sahip olabilir. (A) |
| 10.  | Bir bDMARD veya tsDMARD* başarısız olursa, başka bir bDMARD veya tsDMARD* ile tedavi düşünülmelidir; Bir TNF veya IL-6 reseptör inhibitörü tedavisi başarısız olursa, hastalar başka bir etki tarzına sahip bir ajan veya ikinci bir TNF-/ IL-6R-inhibitörü alabilirler. (A) |

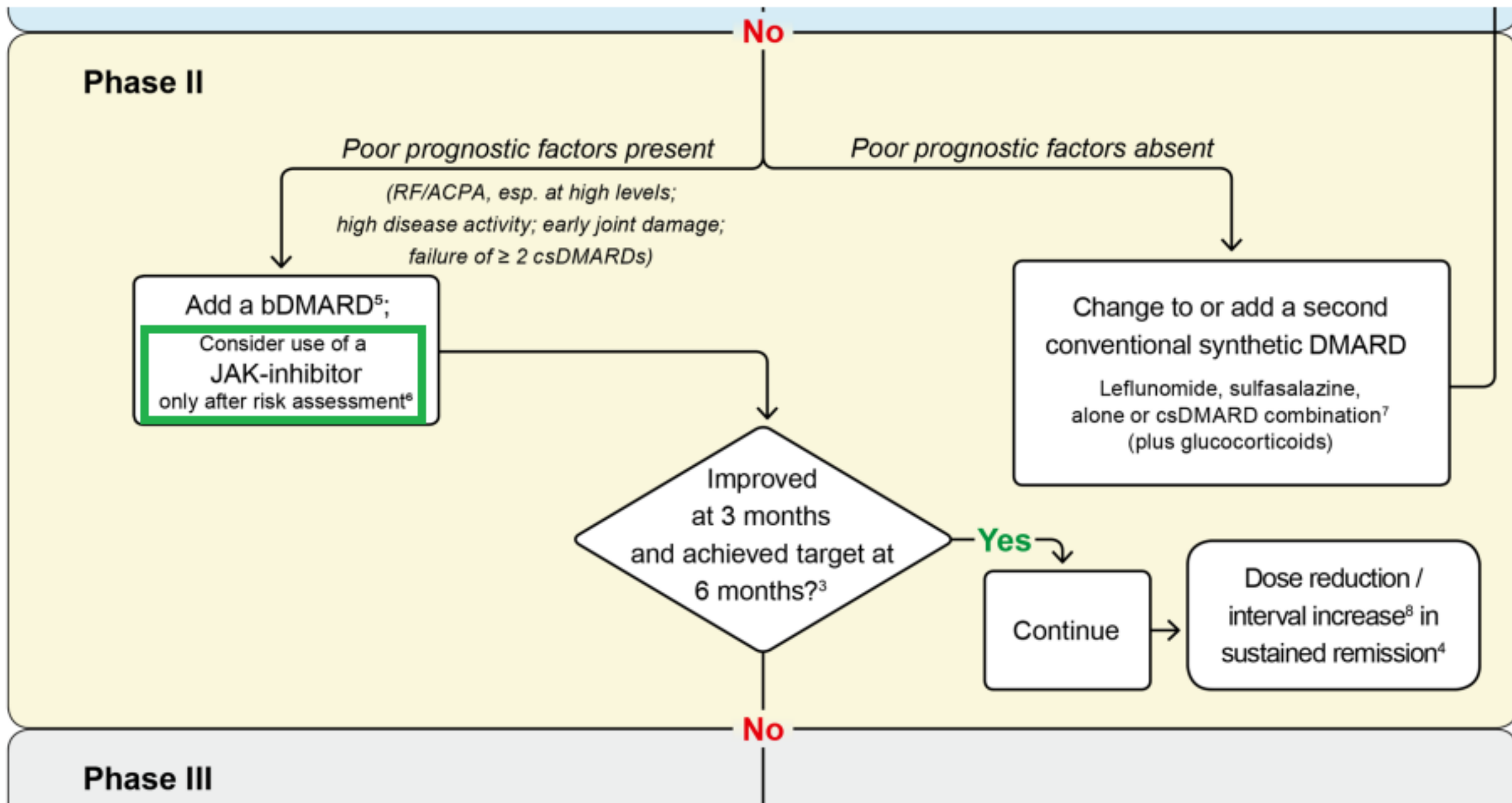
Öneriler 11

11. 

Glukokortikoidler kesildikten ve hasta **kalıcı remisyona** girdikten sonra, **DMARD'ların (bDMARD'lar/tsDMARD'lar* ve/veya csDMARD'lar) dozunun azaltılması** düşünülebilir. (A)

Phase I





Phase III

Change the bDMARD^{5,9} or
JAK-inhibitor⁶

Improved
at 3 months
and achieved target at
6 months?³

Yes

Continue

Dose reduction /
interval increase⁸ in
sustained remission⁴

No

No

1. 2010 ACR-EULAR classification criteria can support early diagnosis.

2. "Methotrexate should be part of the first treatment strategy". While combination therapy of csDMARDs is not preferred by the Task Force, starting with methotrexate does not exclude its use in combination with other csDMARDs although more adverse events without added benefit are to be expected, especially if MTX is combined with glucocorticoids.

3. The treatment target is clinical remission according to ACR-EULAR definitions or, if remission is unlikely to be achievable, at least low disease activity; the target should be reached after 6 months, but therapy should be adapted or changed if insufficient improvement (less than 50% of disease activity) is seen after 3 months.

4. Sustained remission: ≥ 6 months ACR/EULAR index based or Boolean remission.

5. Consider contraindications and risks. TNF-inhibitors (adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab, infliximab, including EMA/FDA approved bsDMARDs), abatacept, IL-6R inhibitors, or rituximab (under certain conditions); in patients who cannot use csDMARDs as comedication IL6-inhibitors and tsDMARDs have some advantages.

6. The following risk factors for cardiovascular events and malignancies must be considered when intending to prescribe a JAK-inhibitor: Age over 65 years, history of current or past smoking, other cardiovascular risk factors (such as diabetes, obesity, hypertension), other risk factors for malignancy (current or previous history of malignancy other than successfully treated NMSC), risk factors for thromboembolic events (history of MI or heart failure, cancer, inherited blood clotting disorders or a history of blood clots, as well as patients taking combined hormonal contraceptives or hormone replacement therapy, undergoing major surgery or immobile)

7. The most frequently used combination comprises methotrexate, sulfasalazine and hydroxychloroquine.

8. Dose reduction or interval increase can be safely done with all bDMARDs and tsDMARDs with little risk of flares; stopping is associated with high flare rates; most but not all patients can recapture their good state upon re-institution of the same bDMARD/tsDMARD, but before all this glucocorticoids must have been discontinued.

9. From a different or the same class.

TEŞEKKÜRLER