

Sistemik skleroz tedavisi için EULAR önerileri: 2023 güncellemesi

Doç Dr. Duygu Temiz Karadağ

Kocaeli Üniveristesi Tıp Fakültesi

İç Hastalıkları ABD, Romatoloji BD

Sistemik skleroz (SSk) tedavi önerileri ilk olarak 2009 yılında EULAR tarafından kanıta dayalı bir tedavi kılavuzu olarak yayınlanmıştır. Ardından 2014 ve 2017 yıllarında kılavuz güncellenmiştir. Bu makalede, yeni ilaçlar ve tedavi stratejilerindeki değişikliklerle birlikte, 2023’de güncellenen EULAR’ın SSk tedavi önerilerinin özeti ele alınmaktadır.

EULAR 2023 SSk tedavi güncellemesinde eski kılavuzlarda yer almayan bazı değişikliklerin yapılmış olması dikkat çekicidir. Bunlardan ilki önerilerin ortak tedavi başlıkları altında toplanmış olmasıdır. Temelinde yatan hastalık mekanizmalarının ve tedavide kullanılan ajanların ortak olması nedeniyle vasküler tutulumlar olan Raynaud fenomeni (RF), dijital ülser (DU) ve pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH) tedavisi ortak bir ana başlık altında toplanırken; deri ve intersitisyel akciğer hastalığı (İAH) randomize kontrollü çalışmalarda birlikte değerlendirilmiş olması ve tedavide temel olarak immunsupresif ajanların kullanılması nedeniyle aynı başlık altında verilmiştir. Güncel kılavuzun diğer bir önemli farklılığı ise ilk kez RF, DU, PAH ve İAH tedavisi için tedavi akış şemalarının oluşturmuş olmasıdır.

Klinik sorular, EUSTAR ağıyla iş birliği içinde belirlenmiş ve önceliklendirme için çevrimiçi bir anket düzenlenmiştir. Daha önceki 46 PICO sorusu yeniden değerlendirilmiş, %80’den fazla onay alanlar doğrudan kabul edilmiş, %70’in altında kalanlar reddedilmiş, %70-80 arasında onay alanlar ise tartışılmıştır. Sonuçta, 212 soru 31 yeni soru olarak gruplandırılmıştır. SLR, EMEUNET ağından beş genç araştırmacı tarafından 1 Ocak 2015 ile 31 Mart 2023 dönemini kapsayacak şekilde gerçekleştirilmiştir. Görev gücü, önerileri %80 onay kuralına göre oylayarak karar vermiş ve gerekli revizyonları yapmıştır. Her bir önerinin gücünü belirlemek için Oxford kanıt derecelendirme sistemi kullanılmıştır. Elde edilen sonuçlar özetlenerek, kanıt düzeyi (LoE) ve önerinin gücü (SoR) verilerini de içerecek şekilde çalışma grubu üyelerine sunulmuş ve oylanarak üyeler arasındaki uyum düzeyleri (LoA) (0-10 arasında bir skala kullanılarak; 0: uzlaşa sağlanamayan, 10: tam uzlaşa sağlanan öneriler olmak üzere) belirlenmiştir (Tablo 1).

Tablo 1. Sistemik sklerozun tedavisine yönelik EULAR önerilerindeki güncellemeler

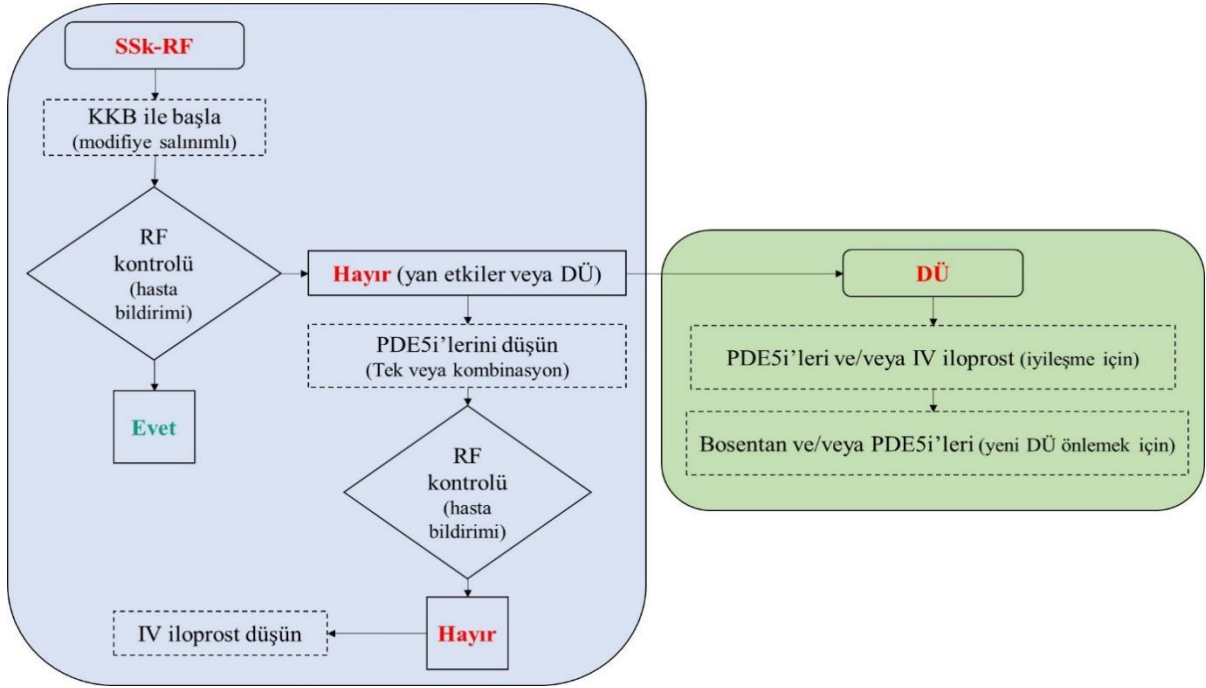
Organ tutululu	Öneri	LoE	SoR	LoA (SD)	% LoA>8
SSk-RF	Dihidropiridin tipi kalsiyum antagonistleri, genellikle oral nifedipin, SSk-RP için birinci basamak tedavi olarak kullanılmalıdır.	1a	A	8.6 (2.4)	88
	PDE5 inhibitörleri, SSc-RP tedavisi için ayrıca dikkate alınmalıdır.	1a	A	8.6 (2.4)	88
	İntravenöz iloprost, oral tedavinin başarısız olmasının ardından şiddetli SSk-RF için dikkate alınmalıdır.	1a	A	9.0 (1.4)	80
Dijital ülser	PDE5 inhibitörleri ve/veya intravenöz iloprost, SSk'li hastalarda dijital ülserlerin tedavisi için dikkate alınmalıdır.	1a	A	8.8 (1.9)	92
	Bosentan, SSk'de yeni dijital ülser sayısının azaltılması için dikkate alınmalıdır.	1a	A	8.0 (2.5)	84
SSk-PAH	PDE5 inhibitörleri ve endotelin reseptör antagonistlerinin kombinasyonu, SSk PAH'nin birinci basamak tedavisi olarak dikkate alınmalıdır.	1a	A	8.1 (2.9)	80
	İntravenöz epoprostenol, ileri evre PAH (sınıf III ve IV) olan SSk'li hastaların tedavisi için dikkate alınmalıdır.	1a	A	7.7 (3.1)	76
	Diğer prostasiklin analogu veya agonistleri, SSk PAH tedavisi için dikkate alınmalıdır.	1b	B	7.7 (3.1)	76
	Riociguat, SSk PAH tedavisi için dikkate alınabilir.	1b	B	8.0 (2.4)	76
	SSk-PAH tedavisinde antikoagülanların (warfarin) kullanımı önerilmemektedir.	2a	C	8.2 (2.1)	68
Renal kriz	Skleroderma renal krizi tanısı konur konmaz ACE inhibitörleri kullanılmalıdır.	4	C	8.4 (2.6)	84
	Glukokortikoidlerle tedavi edilen SSk hastalarının, skleroderma renal krizini tespit etmek için düzenli olarak kan basıncı izlemeleri yapılmalıdır.	3	C	7.9 (3.1)	84
Gastrointestinal tutulum	PPI, SSk-GÖRD tedavisi ve özofajial ülserler ile darlıkların önlenmesi için dikkate alınmalıdır.	3	B	8.3 (2.5)	84
	Prokinetik ilaçların, SSk'ye bağlı semptomatik motilite bozukluklarının tedavisi için dikkate alınması gerekmektedir.	1b	C	8.0 (2.3)	72
	Küçük bağırsak bakteriyel aşırı büyümesi tedavisi için döner antibiyotiklerin kullanımı dikkate alınmalıdır.	2b	D	7.3 (2.7)	60
Cilt	Methotreksat (1B), mikofenolat mofetil (MMF) (1B) ve/veya rituksimab (1A), SSk deri fibrozisi tedavisi için dikkate alınmalıdır.	1a-b	A/B	7.6 (3.2)	72
	Tosilizumab, erken dönem inflamatuvar dSSk'li hastalarda deri fibrozisi tedavisi için dikkate alınabilir.	1b	C	7.2 (2.1)	60
İAH	Mikofenolat mofetil (MMF) (1A), siklofosfamid (1A) veya rituksimab (1A), SSk-ILD tedavisi için dikkate alınmalıdır.	1a	A	8.1 (2.8)	88
	Nintedanib, SSk-İAH tedavisi için tek başına veya MMF ile kombinasyon halinde dikkate alınmalıdır.	1a	A	8.5 (2.5)	84
	Tosilizumab, SSc-İAH tedavisi için dikkate alınmalıdır.	1b	B	7.8 (2.8)	76
Kötü prognoz	Yüksek yoğunluklu immünsupresyon (genellikle siklofosfamid içeren) ve ardından otolog HSCT, erken dönem dSSk'li ve kötü prognozlu, ileri kardiyorespiratuar tutulum bulunmayan seçilmiş hastaların tedavisi için dikkate alınabilir.	1a	A	7.8 (2.5)	68
Kas-iskelet	Methotreksat, SSk'de kas-iskelet sistemi tutulumu tedavisi için dikkate alınmalıdır.	2b	D	7.8 (2.7)	80

*2017 güncellemesiyle karşılaştırıldığında, önemli yeni öneriler. EULAR, Avrupa Romatoloji Dernekleri Birliği; GÖRD, gastroözofageal reflü hastalığı; HSCT, hematopoetik kök hücre nakli; İAH, interstisyel akciğer hastalığı; LoA, anlaşma düzeyi; LoE, kanıt düzeyi; PAH, pulmoner arter hipertansiyonu; RF, Raynaud fenomeni; SoR, öneri gücü; SSk, sistemik skleroz.

Yorum

Raynaud fenomeni tedavisinde 2017 kılavuzundan farklı bir tedavi ajanı önerilmemekle birlikte kalsiyum kanal blokleri (KKB) ile kontrol edilemeyen ve DU geliştiren hastalarda tedavi akış şemasında DU tedavisine geçiş yapılmıştır. Bu tedavi akış şemasında KKB ile başlamak üzere öncelikle oral tedavilerin tercih edilmesi ve yanıt alınamadığında IV iloprost

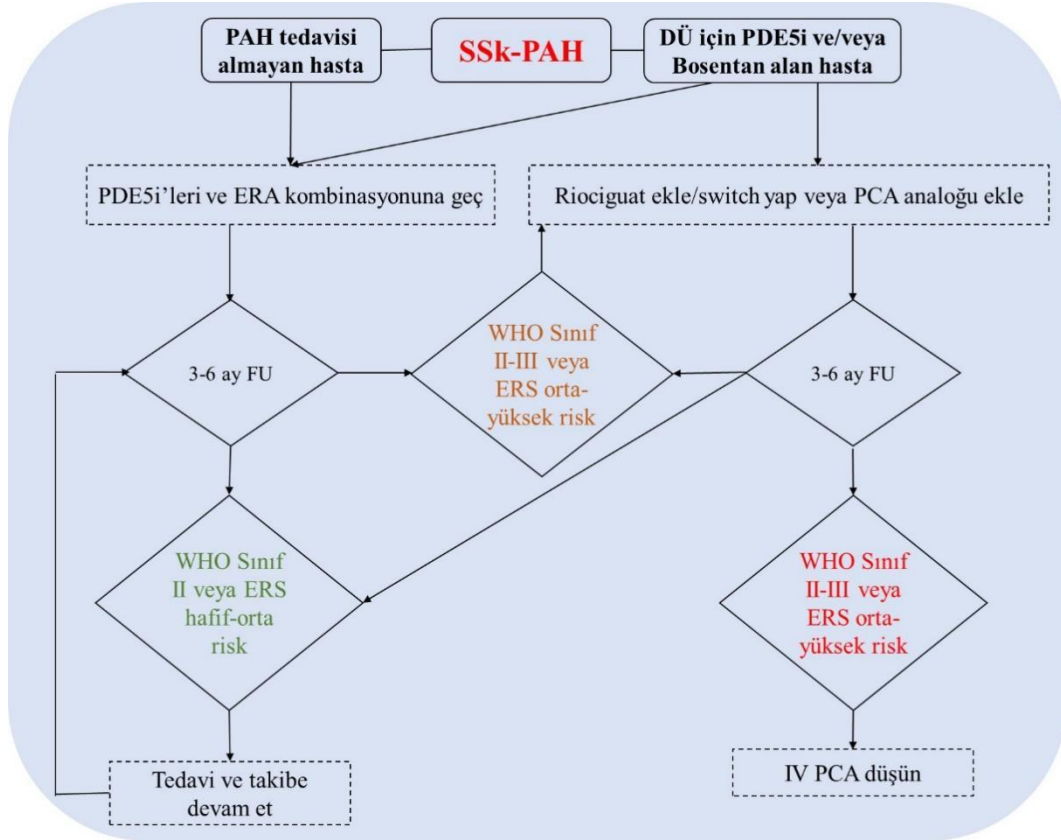
geçilebileceği öneride yer almıştır. Fluoksetin yeni önerilerden kanıt düzeyinin az olması nedeniyle çıkarılmıştır. DU tedavisinde tedavi ajanları açısından bir değişiklik olmamakla birlikte tedavi akış şemasında “iyileşme” alt başlığında fosfodiesteraz 5 inhibitörü (PDE5i) ve/veya iloprost; “önleme” alt başlığında bosentan ve/veya PDE5i şeklinde öneri yapılmıştır. Bu ifadelerden DU tedavisinde eski kılavuzda yer almayan kombinasyon tedavisinin yapılabileceği sonucu çıkarılabilir (Figur 1).



Figur 1. SSk ile ilişkili Raynaud fenomeni (RF) ve (iskemik) dijital ülser (DU) hastalığının tedavisine yönelik önerileri destekleyen kanıtlara dayalı tedavi akış şeması. KKB, kalsiyum kanal blokeri; DU, dijital ülser; PDE5i, fosfodiesteraz 5 inhibitörleri; SSk, sistemik skleroz.

PAH tedavisinde eski kılavuzda yer almayan ve gerçek yaşamda SSk-PAH hastalarının tedavisinde sıklıkla karşılaşılan bir durum olan halihazırda DU tedavisi için PDE5i ve/veya Bosentan almakta olan hastalarla bu ilaçları hiç alamamış naif hastalar olarak iki grup hastanın tedavi akış şeması yer almıştır. Güncel önerilerde SSk-PAH hastalarının tedavisinde ilk basamakta endotelin reseptör antagonisti (ERA) ve PDE5i kombinasyonu ile başlanması vurgusu yapılmıştır. Halihazırda ERA ve/veya PDE5i kullanmakta olan hastalarda yanıt alınmadığında Riociguat veya prostosiklin analogu (PCA) ile değiştirilmesi veya eklenmesi önerilmiştir. Her iki grubun da tedavi yanıtları açısından kontrollerinin 3-6 ay ara ile yapılması önerilmiştir. Kontrollerde fonksiyonel sınıfı III-IV olan hastalarda IV PCA'nın düşünülmesi önerilmiştir. Tedavi değişimlerinde hastalık şiddetinin değerlendirilmesinin 2022 ESC/ERS veya “WHO fonksiyonel sınıf” a göre yapılması önerilmiştir. Ancak, kılavuzda risk

değerlendirmesinin 2022 ESC/ERS yanında yalnızca “WHO fonksiyonel sınıf”a göre yapılmasının önerilmiş olması eleştiriye açıktır. Çünkü 2022 ESC/ERS kılavuzunda başlangıç tedavisi için 3’lü ve takipte 4’lü risk değerlendirme skalasının kullanılması önerilmiş olup, WHO fonksiyonel sınıf bu risk değerlendirme skalaları içinde yer alan parametrelerden sadece birisidir. Ayrıca PAH tedavisi önerilerinin açıklama kısmında prostosiklin reseptör agonisti (PRA) olan seleksipagin tedavide kullanılabileceği belirtilmiş olmasına rağmen, tedavi akış şemasında yer verilmemiştir. PAH tedavi önerilerinde vurgulanması beklenen ancak yer almayan önemli bir konu, SSk hastalarında pulmoner hipertansiyon (PHT) alt tiplerinin (Grup I, II, III ve IV) birlikte görülebilmesidir. Hastaların önemli bir kısmında PAH (Grup I PHT) yanında genellikle başta İAH’a bağlı PHT’nun (Grup III PHT) birlikte görülebilmesine rağmen yeni tedavi kılavuzunda bu hasta alt grupları için önerilerde bulunulmamıştır (Figur 2).



Figur 2. SSc'ye bağlı pulmoner arteriyel hipertansiyonunun (PAH) tedavisine yönelik önerileri destekleyen kanıtlara dayalı tedavi akış şeması. DU, dijital ülser; ERAs, endotelin reseptör antagonistleri; ERS, European Respiratory Society (Avrupa Solunum Derneği); IV, intravenöz; PCA, prostasiklin agonistleri.

Skleroderma renal kriz tedavisi ile ilgili literatürde yeni bir çalışma olmadığından eski kılavuzdaki önerilerden, tedavide ACEİ'lerinin kullanılması ama profilaksi için kullanılmaması, değişmeden bırakılmıştır. Eski önerilerde bir alt başlık olarak yer almayan ve

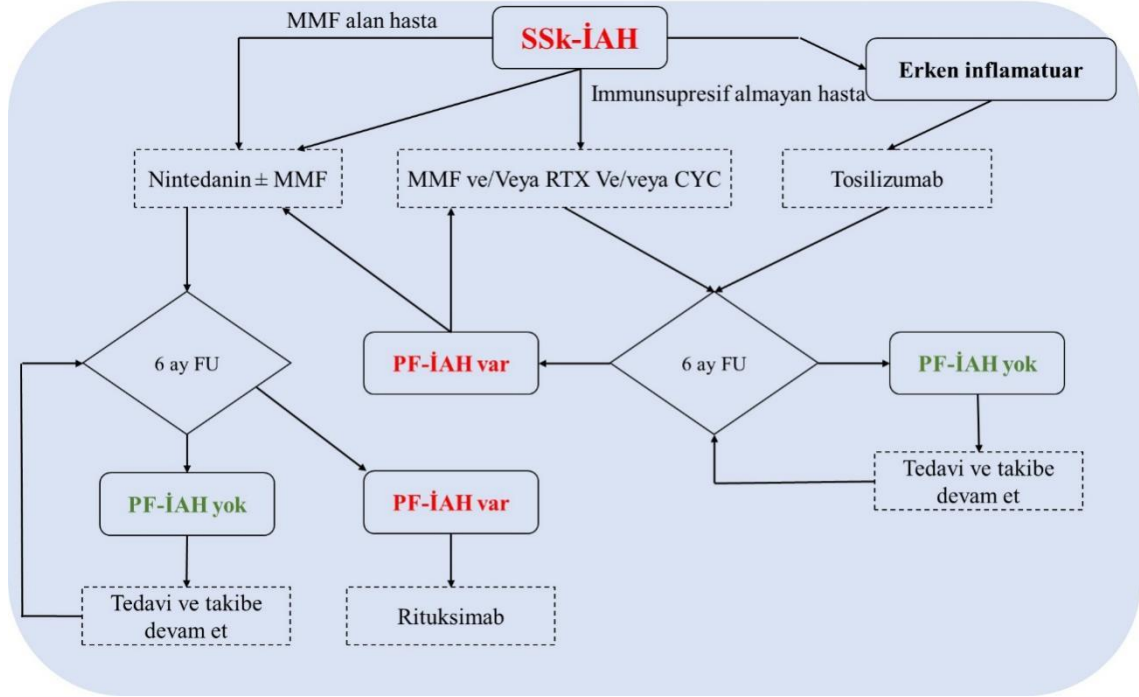
metin içerisinde geçen glukokortikoid kullanan hastaların düzenli olarak takip edilmesi gerekliliğinin ayrı bir alt başlık olarak verilmesi dikkat çekmektedir.

Güncel kılavuzda gastrointestinal tutulum ve kas-iskelet tutulumu tedavileri ile ilgili eski kılavuzda yer alan öneriler değişmeden kalmıştır.

Eski kılavuzdan farklı olarak cilt ve akciğer tutulumu ayrı başlıklar altında yer almamış; immunsupresyon başlığı altında birlikte değerlendirilmiştir. Cilt tutulumunun tedavisinde 2017 kılavuzuna benzer şekilde metotreksat (MTX) önerilmiş olup ek olarak, mikofenolat mofetil (MMF) ve rituksimaba (RTX) vurgu yapılmıştır. DESIRES çalışmasının sonuçları mRCS üzerindeki etkinliğine dayanmaktadır. Cilt tutulumunun tedavisinde ilk basamakta önerilmemekle birlikte tosilizumabın da olumlu etkileri nedeniyle yer almıştır. Bu öneri FocuSSed çalışmasının istatistiksel olarak anlamlı olmasa da iyileşme lehine sonuçlarına dayanmaktadır.

EULAR 2023 SSk tedavi güncellemesinde en önemli değişiklikler 2016'dan sonra yapılan randomize kontrollü çalışmaların sayısının artması ile İAH tedavisinde ortaya çıkmıştır. 2017 kılavuzunun sistematik literatür taramasına yetişmediği için yer verilmemiş olan skleroderma akciğer çalışması (SLS-II) çalışmasının sonucuna dayanarak MMF yeni tedavi kılavuzunda siklofosfamide (CYC) göre daha öncelikli önerilmiştir. Güncel kılavuzun genel kurgusuna uygun olarak İAH tedavisi algoritma olarak verilmiştir. Akış şemasında üç hasta grubu tanımlanmıştır: immunosupresif tedavi verilmemiş, halihazırda MMF tedavisi alan ve erken inflamatuvar hastalar. Tedavi akış şemasında ilk kez “erken inflamatuvar” İAH terimine yer verilmiştir. Bu terimin dayanağı ise kısa hastalık süreli, mRCS yüksek, akut fazları yüksek olan hastalarda tocilizumabın etkinliğini göstermiş olan FocuSSed çalışmasına dayanmaktadır ve bu hasta grubunda öncelikli olarak tocilizumab ile başlanması önerilmiştir. Diğer hastalardan ise halihazırda MMF almakta olan gruba nintedanib eklenmesi ve progresif fibrozis olması durumunda RTX düşünülmesi önerilmiştir. Rituksimab önerisi ilk kez güncel kılavuzda daha çok vurgulanmış olup öneriler son yıllarda yayınlanmış olan RECITAL ve DESIRES çalışmalarının sonuçlarına dayanmaktadır. Hiç tedavi almayan hastaların tedavisine MMF ve/veya RTX ve/veya CYC ile başlanması, progresif fibrozis durumunda nintedanibin tedavide düşünülmesi önerilmiştir. Güncel kılavuzda nintedanib önerisi INBUILD ve SENCIS çalışmalarının sonuçlarına dayanmaktadır. Bu iki çalışmanın dahil etme kriterleri birbirinden farklı olmakla birlikte her ikisinde de nintedanibin FVC düşüşünü önlemedeki etkinliği gösterilmiştir. Bazı ulusal kılavuzlardan farklı olarak EULAR kılavuzu progresif pulmoner fibrozis şartını nintedanib başlamak için gerekli görmemiştir. Nintedanibin SSk-İAH

hastalarının özelliklerine göre MMF ile birlikte veya tek başına kullanılabileceği yönünde öneride bulunulmuştur (Figur 3).



Figur 3. SSk'ye bağlı interstisyel akciğer hastalığının (İAH) tedavisine yönelik önerileri destekleyen kanıtlara dayalı tedavi akış şeması. İAH, interstisyel akciğer hastalığı; MMF, mikofenolat mofetil; PF, progresif fibrozis; SSk, sistemik skleroz

Güncel tedavi kılavuzunda yer verilen yeni bir başlık da kötü prognozlu hastalarda yüksek yoğunluklu immünesupresyonun önerilmiş olmasıdır. Bu öneri, 2017 güncellemesinden temel olarak değişmemiştir. Yüksek yoğunluklu immünesupresyon (genellikle siklofosfamid içeren) ve ardından otolog hematopoetik kök hücre nakli (HSCT), erken dönem şiddetli dkSSk'li ve kötü prognozlu seçilmiş hastaların tedavisi için, ileri kardiyorespiratuar tutulum bulunmaması durumunda dikkate alınabilir. HSCT'nin diğer immünesupresyon yöntemleri veya hedeflenmiş tedavilerle karşılaştırılmadığı ve tedaviye bağlı mortalitenin, özellikle suboptimal kardiyak fonksiyonu olan hastalarda dikkatlice değerlendirilmesi gerektiği, ancak kök hücre naklinin etkinliği vurgulanmıştır.

Özet olarak, EULAR 2023 SSk tedavi güncellemesinde son yıllardaki yeni randomize kontrollü çalışmaların sonuçları ile özellikle İAH konusunda daha etkin tedaviler önerilmiştir. Eski kılavuzlarla kıyaslandığında, yeni tedavi önerilerinde romatoloji uzmanlarının klinik pratikte uygulamasına yönelik yönlendirici tedavi akış şemalarına yer verilmiştir. Bu akış şemalarında eski kılavuzlarda olmayan önceliklendirilmiş tedavilere ve basamaklı yaklaşıma dikkat çekilmiştir.

