

## **Sistemik lupus eritematozus yönetimine ilişkin EULAR önerileri 2023 güncellemesi**

Antonis Fanouriakis , Myrto Kostopoulou , Jeanette Andersen, Martin Aringer , Laurent Arnaud , Sang-Cheol Bae , John Boletis, Ian N Bruce, Ricard Cervera, Andrea Doria , Thomas Dörner , Richard A Furie, Dafna D Gladman , Frederic A Houssiau , Luís Sousa Inês , David Jayne , Marios Kouloumas, László Kovács, Chi Chiu Mok , Eric F Morand , Gabriella Moroni, Marta Mosca, Johanna Mucke , Chetan B Mukhtyar , György Nagy , Sandra Navarra, Ioannis Parodis , José M Pego-Reigosa, Michelle Petri, Bernardo A Pons-Estel, Matthias Schneider, Josef S Smolen, Elisabet Svenungsson , Yoshiya Tanaka , Maria G Tektonidou , YK Onno Teng , Angela Tincani , Edward M Vital , Ronald F van Vollenhoven , Chris Wincup , George Bertsias , Dimitrios T Boumpas

*Doç Dr. Burcu Yağız*

*Uludağ Üniversitesi Tıp fakültesi Romatoloji Bilim Dalı*

Sistemik lupus eritematozus (SLE) tedavisine yönelik ilk EULAR önerilerinin yayınlandığı 2008 yılından bu yana (1) SLE'de hastalık takibi, nöropsikiyatrik SLE, lupus nefriti (LN), gebelik ve kadın sağlığı sorunlarına ilişkin bir dizi spesifik öneri geliştirildi (2-5). Genel SLE ve LN'nin yönetimine ilişkin güncellenmiş son öneriler sırasıyla 2019 ve 2020'de yayınlandı.

2019 güncellemesinden bu yana SLE'de yeni gelişmeler oldu. İkinci bir biyolojik ilaç olan anifrolumab onaylandı. Bununla birlikte LN yönetiminde belimumab ve yeni bir kalsinörin inhibitörü (CNI) olan voklosporinin onay alması aktif LN tedavisinde geleneksel "indüksiyon-idame" rejiminden erken kombinasyon tedavilerine geçişle ilgili tartışma yarattı (6,7).

Bu ilerlemeler ışığında rehberlik sağlamak ve şimdiye kadar kazanılan deneyimlerden yararlanmak amacıyla bu öneriler geliştirildi. SLE ile ilgili yeni tedavi seçeneklerinin çıkmaya devam etmesi diğer hastalıklara benzer şekilde SLE için de yönetim önerilerinin daha sık güncellenmesine yol açacaktır.

Sistemik literatür taraması (SLR) için araştırma sorularını oluşturmak üzere 35 romatolog, beş nefrolog, iki hasta temsilcisi (JA, MKou), iki metodolog (GB, CBM) ve SLR'den sorumlu iki araştırmacıdan (AF, MK) oluşan bir çalışma grubu oluşturuldu. Grupta Avrupa dışında ABD'den iki (RF, MP), Kanada'dan bir (DDG), Arjantin'den bir (BAPE), Asya'dan dört (SCB, CCM, SVN, YT) ve Avustralya'dan bir (EM) uzman vardı. Bu süreç boyunca SLR'lerin beş alana odaklanmasına karar verildi: [1] genel ve organa özgü SLE yönetimi, [2] tedavi hedefleri, [3] tedavinin azaltılması/kesilmesi, [4] SLE ve antifosfolipid sendromlu (APS) hastaların tedavisi, [5] Herpes zoster ve SARS-CoV2 virüslerine karşı aşılamanın etkinliği ve güvenliği. Metodologlar tarafından denetlenen iki araştırmacı, SLR'leri iki farklı veri tabanını (PubMed ve Central) kullanarak gerçekleştirdi. Genel SLE ile ilgili önceki öneriler Aralık 2017'ye kadar olan makaleleri kapsadığından, mevcut SLR'ler Ocak 2018 ile Aralık 2022

arasında yayınlanan İngilizce yayınlarla sınırlandı. Randomize kontrollü çalışmalar (RCT) ve gözlemsel çalışmalar için sırasıyla 'Cochrane Risk of Bias' aracı ve 'Newcastle-Ottawa ölçeği' kullanılarak yanlılık (bias) riski değerlendirildi. Oxford Kanıt Derecelendirme Sistemi'ne (8) göre nihai kanıt düzeyi ve önerilerin derecelendirilmesi 2019 EULAR tavsiyelerini şekillendiren kanıtlar bütünü de dikkate alarak yapıldı.

Her bir genel ilke ve öneriye önceden tanımlanmış bir oylama süreci uygulandı. Kanıt düzeyleri ve önerinin güçlü yönleri belirlendi ve katılımcılar son olarak her bir maddeye katılma düzeylerini bildirdiler. EULAR standart çalışma prosedürlerine göre, öneri %75'inden fazlasının lehte oy kullanması durumunda kabul edildi. Uzlaşının sağlanamadığı durumlarda olası anlaşmazlık nedenleri tartışıldı, önerilerde değişiklik yapıldı ve katılımcıların %66'dan fazlasının onayını gerektiren ikinci tur oylama yapıldı. Önerinin onaylanmasının ardından, her bir çalışma grubu üyesi, her ifade için 0 (hiç anlaşma yok) ile 10 (%100 anlaşma) arasında kendi anlaşma düzeyini ['level of agreement (LoA)'] belirtti.

Çalışma grubu, hidroklorokin (HCQ), glukokortikoidler (GC), immünsupresif ilaçlar (metotreksat, mikofenolat, azatioprin, siklofosfamid (CYC) dahil), CNI'leri (siklosporin, takrolimus, voklosporin) ve biyolojikler (belimumab, anifrolumab, rituksimab) kullanımına ilişkin 5 genel ilke ve 13 öneri üzerinde anlaşmaya vardı (**Tablo-1**). Ayrıca tedavi stratejileri ve tedavi hedefleri, yanıtın değerlendirilmesi, kombinasyon ve sıralı tedaviler (**Figür 1 ve 2**) ve tedavinin azaltılması konusunda da önerilerde bulunuldu.

#### **Yorum:**

Dünya genelinde SLE, prezantasyon ve ciddiyet açısından çok farklıdır. Bu nedenle mevcut öneriler için mümkün olan en geniş temsiliyeti sağlamak amacıyla dört kıtadan SLE alanında dünyanın önde gelen uzmanlarından oluşan bir çalışma grubu oluşturulmuştur. Ülkeler arasında sıklığı değişkenlik gösteren hafif, orta ve şiddetli hastalığa eşit oranda değinilmeye çalışılarak SLE yönetimine ilişkin güncel bir öneri seti hazırlanmıştır.

SLE'ye yönelik EULAR'ın önceki öneri setlerinde yapılan önemli bir değişiklik, bireysel önerilerin sayısının azaltılması olmuştur. Basitleştirmek ve yaygınlaştırılmasını kolaylaştırmak amacıyla çalışma grubu bireysel önerilerin sayısını 13'e (5 genel ilke ile) indirmeyi başarmıştır.

2019 versiyonuna benzer şekilde, ilk 4 öneride sık kullanılan ilaçların optimal kullanımı, 5-12. önerilerde organ tutulumları özelinde tedaviler ele alınmıştır. Son öneride ise koruyucu önlemler ve komorbiditeler üzerinde durulmuştur.

2019 önerilerine göre yeni kılavuzda GC'lerin daha düşük dozda kullanımı vurgulanmıştır. Bu nedenle, SLE'nin hafif formları için tek başına HCQ yeterli görülmüş ve GC'lerin yalnızca gerektiğinde kullanımı önerilmiştir. Önceki önerilerde 7,5 mg/gün olarak önerilen maksimum idame dozu 5 mg/gün prednizon eşdeğeri şeklinde yeniden düzenlenmiştir. Bununla birlikte, GC'lerin uzun süreli kullanımlarının zararlı etkileri göz önüne alındığında EULAR çalışma grubu üyeleri GC sparing ajanların başlanması konusunda güçlü bir fikir birliğine varmıştır.

GC'lere uzun süreli maruziyetten kaçınmak için, SLE'de immunsupresif ilaçların erken kullanımı önerilmektedir. Konvansiyonel ve biyolojik ilaçlar arasındaki sıralama, çalışma grubu içinde tartışmalara neden olmuştur. Bununla birlikte, 2019'da belimumab (o zamanlar onaylanmış tek biyolojik) ile ek tedavinin immunsupresif ajanlarla birlikte veya bunlar olmadan HCQ ve GC kombinasyonlarına yanıt vermeyen hastalarda düşünülmesi gerektiği belirtilmişti. Biyolojik ilaçların (şimdi, belimumab ve anifrolumab) konvansiyonel ilaçlara yanıtızsızlık sonrası başlanmasının önerildiği 2019 önerilerinin aksine mevcut öneriler biyolojik bir ajana başlamadan önce bir veya daha fazla konvansiyonel ilacın başarısız olmasını gerektirmemektedir. Ancak yine de çoğu vaka için en az bir konvansiyonel immunsupresif denemek ihtiyatlı olabilir.

2019 yılından bu yana Anifrolumab ekstra renal SLE tedavisi için 2021 yılında onay almıştır. Öte yandan, belimumab ile 10 yıldan fazla gerçek yaşam deneyimi bulunmaktadır ve sonuçlar hastalık aktivitesinin iyi kontrol edildiğini, alevlenmelerin azaldığını ve hasar artışının durduğunu doğrulamıştır (9,10). Dolayısıyla, iki ilaç da mevcut kanıtlar ışığında aralarında bir hiyerarşi olmaksızın önerilmektedir. Her iki ilacın da başlangıçta serolojik olarak aktif hastalarda daha iyi etkinliğe sahip olduğu görülse de bu durum kullanımlarını bu hasta gruplarıyla sınırlamamalıdır (11,12).

Kuşkusuz, mevcut güncellemenin en beklenen sonucu, belimumab ve voklosporinin LN tedavisinde konumlandırılmasına ilişkin karardır. Belimumab veya bir CNI ile erken kombinasyon tedavisinin 'dikkate alınması gerektiği' ifadesinin arkasındaki mantık farklı hasta özelliklerinin ve yüksek ve düşük gelirli ülkelerdeki ilaçlara değişken erişimin dikkate alınması gerektiği gerçeğini yansıtmaktadır. Erken bir kombinasyon tedavisi önerisi için belimumab ya da CNI'lerinden hangisinin tercih edileceği hastaların öne çıkan klinik özelliklerine göre belirlenir. Örneğin, belimumab ekstra renal hastalık aktivitesinde ön plana çıkarken CNI nefrotik aralıkta proteinüri varlığında tercih edilir.

SLE'li hastalar, immunsupresif tedavi gerektiren klasik belirtilerin yanında çok çeşitli belirtilerle karşımıza gelebilir. Gerçekten de *yorgunluk, non-inflamatuvar ağrı, ruh hali ve bilişsel işlev bozukluğu gibi semptomlar*, hastalar tarafından en sık dile getirilen semptomlar arasındadır. Yakın zamanda önerilen bir sistem, SLE semptomlarını iki sınıfa ayırmıştır: immunsupresyon gerektiren tipik inflamatuvar semptomlar ('*tip 1*') ve immunsupresif tedaviye yanıt vermeyen, ancak genellikle hasta

tarafından bildirilen yukarıda bahsi geçen semptomlar ('tip 2') (13). Mevcut öneriler esas olarak klasik inflamatuvar SLE bulgularını ele almaktadır, çünkü çalışma grubu tip 2 semptomlara ilişkin verilerin spesifik yönetim tavsiyesi sunacak kadar sağlam verilere dayanmadığını düşünmektedir. Bununla birlikte, SLE'li hastaların bütüncül bakımı hem immunsupresif tedavi gerektiren hem de hastalar tarafından belirtilen ve tamamlayıcı yaklaşımlara ihtiyaç duyan tüm semptomları kapsamalıdır (14). Yanı sıra öneri setleriyle ilgili diğer bir önemli nokta klinik pratikte uygulanabilir olmasıdır.

Sonuç olarak, güncellenen 2023 önerileri, kanıtları ve uzman görüşlerini birleştirerek dünyanın dört bir yanındaki hekimler için SLE yönetimine yönelik fikir birliği sağlayan en güncel tedavi kılavuzudur.

#### **Referanslar:**

1. Bertsias G, Ioannidis JPA, Boletis J, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. report of a task force of the EULAR standing committee for International clinical studies including therapeutics. Ann Rheum Dis 2008; 67:195–205.

2. Bertsias GK, Ioannidis JPA, Aringer M, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus with neuropsychiatric manifestations: report of a task force of the EULAR standing committee for clinical affairs. Ann Rheum Dis 2010; 69:2074–82.

3. Bertsias GK, Tektonidou M, Amoura Z, et al. Joint European league against rheumatism and European renal association-European dialysis and transplant association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of adult and paediatric lupus nephritis. Ann Rheum Dis 2012; 71:1771–82.

4. Andreoli L, Bertsias GK, Agmon-Levin N, et al. EULAR recommendations for women's health and the management of family planning, assisted reproduction, pregnancy and menopause in patients with systemic lupus erythematosus and/or antiphospholipid syndrome. Ann Rheum Dis 2017; 76:476–85.

5. Mosca M, Tani C, Aringer M, et al. European league against rheumatism recommendations for monitoring patients with systemic lupus erythematosus in clinical practice and in observational studies. Ann Rheum Dis 2010; 69:1269–74.

6. Parodis I, Houssiau FA. From sequential to combination and personalised therapy in lupus nephritis: moving towards a paradigm shift Ann Rheum Dis 2022; 81:15–9.

7. Kostopoulou M, Fanouriakis A, Bertsias G, et al. Treatment of lupus: more options after a long wait. Ann Rheum Dis 2022; 81:753–6.

8. Holwick J, Chalmers I, Galsziou P, et al. Explanation of the 2011 Oxford centre for evidence-based medicine (OCEBM) levels of evidence (background document). In: Oxford Centre for Evidence-Based Medicine. 2011.

9. Gatto M, Saccon F, Zen M, et al. Early disease and low baseline damage as predictors of response to belimumab in patients with systemic lupus erythematosus in a real-life setting. *Arthritis Rheumatol* 2020; 72:1314–24.

10. Nikoloudaki M, Nikolopoulos D, Koutsoviti S, et al. Clinical response trajectories and drug persistence in systemic lupus erythematosus patients on Belimumab treatment: a real-life, multicentre observational study. *Front Immunol* 2023; 13:1074044.

11. Vital EM, Merrill JT, Morand EF, et al. Anifrolumab efficacy and safety by type I interferon gene signature and clinical subgroups in patients with SLE: post hoc analysis of pooled data from two phase III trials. *Ann Rheum Dis* 2022; 81:951–61.

12. van Vollenhoven RF, Petri MA, Cervera R, et al. Belimumab in the treatment of systemic lupus erythematosus: high disease activity predictors of response. *Ann Rheum Dis* 2012; 71:1343–9.

13. Pisetsky DS, Clowse MEB, Criscione-Schreiber LG, et al. A novel system to categorize the symptoms of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2019; 71:735–41.

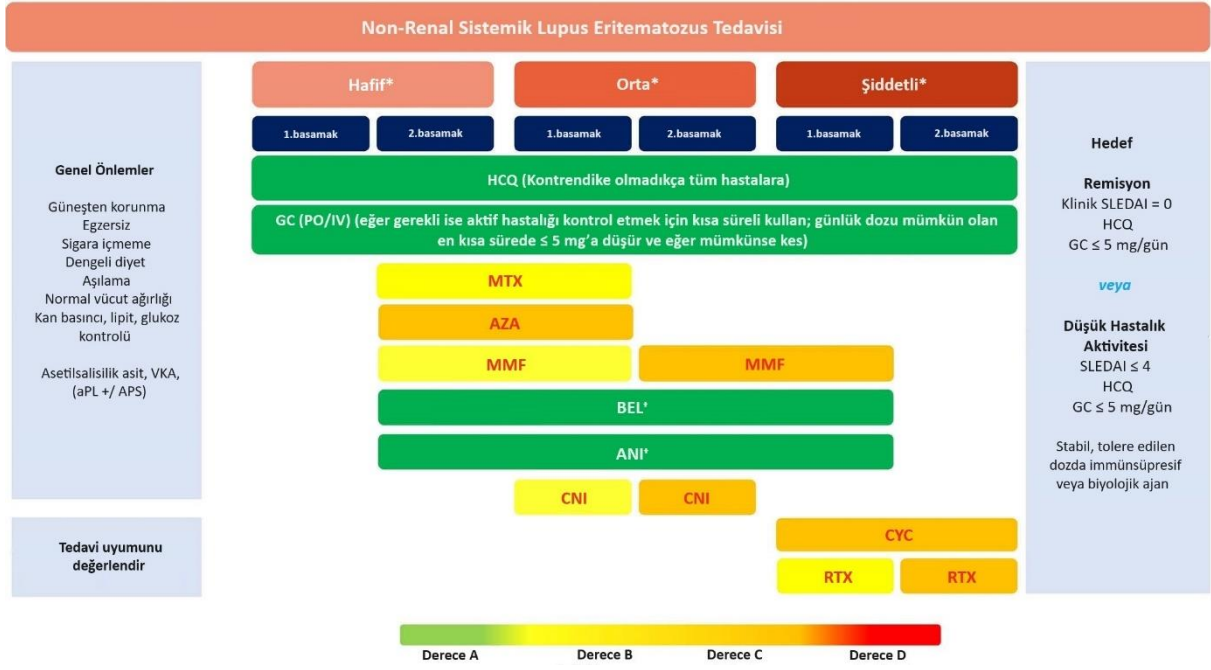
14. Geenen R, Overman CL, Christensen R, et al. EULAR recommendations for the health professional's approach to pain management in inflammatory arthritis and osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2018; 77:797–807.

**Tablo-1: Sistemik lupus eritematozus yönetimine ilişkin EULAR önerileri-2023 güncellemesi**

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Anlaşma düzeyi |             |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|-------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Ortalama (SD)  | % (skor ≥8) |
| <b>Genel İlkeler</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                |             |
| <b>A-</b> SLE, hasta eğitimini ve hasta ile ortak karar vermeyi içeren, hastaya ve topluma olan maliyetleri göz önünde bulunduran, multidisipliner, bireyselleştirilmiş bir yönetim gerektirir.                                                                                                                                                                                                  | 9.88 (0.40)    | 100         |
| <b>B-</b> SLE hastalık aktivitesi her klinik vizitinde (sıklığı hekimin takdirine bağlı olarak) değerlendirilmelidir ve organ hasarı değerlendirmesi (en az yılda bir) geçerliliği kanıtlanmış araçlar kullanılarak yapılmalıdır.                                                                                                                                                                | 9.74 (0.63)    | 100         |
| <b>C-</b> Güneşten korunma, sigarayı bırakma, sağlıklı ve dengeli beslenme, düzenli egzersiz ve kemik sağlığını desteklemeye yönelik önlemler gibi farmakolojik olmayan müdahaleler uzun vadeli sonuçları iyileştirmek için önemlidir.                                                                                                                                                           | 9.90 (0.37)    | 100         |
| <b>D-</b> Farmakolojik tedaviler hasta özellikleri, organ tutulumunun türü ve şiddeti, tedavi ilişkili zararlar, komorbiditeler, ilerleyici organ hasarı riski ve hasta tercihleri göz önüne alınarak yapılır.                                                                                                                                                                                   | 10 (0)         | 100         |
| <b>E-</b> Erken SLE tanısı (serolojik değerlendirme dahil), organ tutulumu (özellikle nefrit) için düzenli tarama, remisyonu (veya remisyona mümkün değilse düşük hastalık aktivitesini) hedefleyen tedavinin hızlı bir şekilde başlatılması ve tedaviye sıkı bir şekilde uyulması, alevlenmeleri ve organ hasarını önlemek, prognozu iyileştirmek ve yaşam kalitesini artırmak için gereklidir. | 9.81 (0.51)    | 100         |
| <b>Bireysel öneriler</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                |             |
| <b>1.</b> HCQ, kontrendike olmadıkça, tüm hastalar için (1b/A) 5 mg/kg gerçek vücut ağırlığı/gün hedef dozunda (2b/B) önerilir, ancak alevlenme (2b/B) ve retinal toksisite riskine göre tedavi bireyselleştirilir.                                                                                                                                                                              | 9.21 (1.35)    | 90.4        |
| <b>2.</b> GC kullanımı gerekli olursa, dozu organ tutulumunun tipi ve şiddetine göre ayarlanır (2b/C). Dozu idamede ≤5 mg/gün'e (prednizon eşdeğeri) düşürülmeli (2a/B) ve mümkün olduğunda kesilmelidir; orta ile şiddetli hastalığı olan hastalarda IV puls MP uygulanması (125-1000 mg/gün, 1-3 gün boyunca) (3b/C) düşünülebilir.                                                            | 9.57 (0.77)    | 97.6        |
| <b>3.</b> HCQ'ya (tek başına veya GC'lerle kombinasyon halinde) yanıt vermeyen veya GC'leri kronik kullanımda kabul edilebilir dozların altına düşüremeyen hastalarda, immunomodülatör/ immunsupresif ajanların (örn. MTX (1b/B), AZA (2b/C) veya mikofenolat (2a/B)) ve/veya biyolojik ajanların (örn. BEL (1a/A) veya ANI (1a/A)) eklenmesi düşünülmelidir.                                    | 9.32 (0.91)    | 95.2        |
| <b>4.</b> Organı veya yaşamı tehdit eden hastalığı olan hastalarda IV CYC (2b/C) düşünülmelidir; refrakter vakalarda RTX (2b/C) düşünülebilir.                                                                                                                                                                                                                                                   | 9.38 (0.99)    | 95.2        |
| <b>5.</b> Aktif deri hastalığının tedavisi topikal ajanları (GC'ler, CNI'leri) (2b/B), antimalaryalleri (HCQ, klorokin) (1a/A) ve/veya gerektiğinde sistemik GC'leri (4/C) içermeli ve ikinci basamak tedavi olarak MTX (1b/B), mikofenolat (4/C), ANI (1a/A) veya BEL (1a/B) düşünülmelidir.                                                                                                    | 9.35 (1.06)    | 95.2        |
| <b>6.</b> SLE'ye atfedilen aktif nöropsikiyatrik hastalıkta, inflamatuvar bulgular için GC'ler ve immunsupresif ajanlar (1b/A) ve aterotrombotik/aPL ilişkili bulgular için antiplatelet ajanlar/antikoagülanlar (2b/C) düşünülmelidir.                                                                                                                                                          | 9.68 (0.81)    | 97.6        |
| <b>7.</b> Şiddetli otoimmün trombositopeninin akut tedavisi için yüksek doz GC'lerin (IV MP pulsaları dahil) (4/C) tek başına veya IV immunglobulin G (4/C) ve/veya RTX (2b/B) ve/veya yüksek doz IV CYC (4/C) ile kullanımı, ardından idame tedavisi için RTX (2b/B), AZA (2b/C), mikofenolat (2b/C) veya siklosporin (4/C) kullanımı düşünülmelidir.                                           | 9.48 (0.86)    | 97.6        |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                |      |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|------|
| <b>8.</b> Aktif proliferatif LN olan hastalar düşük doz (EuroLupus) IV CYC (1a/A) veya mikofenolat (1a/A) ve GC (IV MP pulsları ve ardından daha düşük oral dozlar) almalıdır; belimumab (CYC veya mikofenolat (1b/A) ile birlikte) veya CNI (özellikle voklosporin veya takrolimus, mikofenolat, 1b/A ile birlikte) ile kombinasyon tedavisi düşünülmelidir.                                    | 9.36<br>(1.06) | 92.8 |
| <b>9.</b> Renal yanıtı takiben, LN tedavisi en az 3 yıl devam etmelidir (2b/B); başlangıçta tek başına veya BEL veya bir CNI ile kombinasyon halinde mikofenolat ile tedavi edilen hastalar bu ilaçları kullanmaya devam etmelidir (1a/A), başlangıçta tek başına CYC (1a/A) veya BEL (1a/A) ile kombinasyon halinde CYC ile tedavi edilenler için AZA veya mikofenolata değişim düşünülmelidir. | 9.56<br>(0.81) | 95.2 |
| <b>10.</b> Böbrek yetmezliği açısından yüksek riskli hastalarda (azalmış eGFR, histolojik olarak selüler kresent veya fibrinoid nekroz varlığı veya şiddetli interstisyel inflamasyon olarak tanımlanır), puls IV MP ile yüksek doz (NIH rejimi) IV CYC (1a/A) düşünülebilir.                                                                                                                    | 9.57<br>(0.86) | 95.2 |
| <b>11.</b> Sürekli remisyon sağlanan SLE hastalarında, önce GC'lerin kesilmesi ile tedavinin kademeli olarak azaltılması düşünülmelidir (2a/B).                                                                                                                                                                                                                                                  | 9.89<br>(0.38) | 100  |
| <b>12.</b> Trombotik APS ile ilişkili SLE, ilk arteriyel veya provoke edilmemiş venöz trombotik olaydan sonra uzun süreli K vitamini antagonistleri ile izlenmelidir (1b/B); APS olmayan ancak yüksek riskli aPL profili olan SLE hastalarında düşük doz aspirin (75-100 mg/gün) düşünülmelidir (2a/B).                                                                                          | 9.57<br>(0.83) | 97.6 |
| <b>13.</b> Enfeksiyonların önlenmesi için aşılama (herpes zoster virüsü, human papilloma virüsü, influenza, COVID-19 ve pnömokok) yapılmalıdır, kemik sağlığının, böbreklerin korunması ve kardiyovasküler riskin yönetimi sağlanmalıdır ve malignite taraması yapılmalıdır (5/D).                                                                                                               | 9.85<br>(0.36) | 100  |
| Oxford Evidence-based Medicine derecelendirme düzeylerine göre kanıt düzeyleri ( <a href="https://www.cebm.net/wp-content/uploads/2014/06/CEBM-Levels-of-Evidence-2.1.pdf">https://www.cebm.net/wp-content/uploads/2014/06/CEBM-Levels-of-Evidence-2.1.pdf</a> ).                                                                                                                                |                |      |

SLE, sistemik lupus eritematozus; HCQ, hidroksiklorokin; GC, glukokortikoidler; IV, intravenöz; MP, metilprednizolon; MTX, metotreksat; AZA, azatioprin; BEL, belimumab; ANI, anifrolumab; CYC, siklofosfamid; RTX, rituksimab; LN, lupus nefriti; CNI, kalsinörin inhibitörü; aPL, antifosfolipid antikorları; NIH, National Institutes of Health; APS, APS, antifosfolipid sendromu



**Figür 1 Non-renal SLE Tedavisi**

Yukarıdan aşağıya doğru sıralama tercih sırası anlamına gelmez (örneğin, MTX, AZA ve MMF hafif hastalıkta ikinci basamak tedavi veya orta şiddette hastalıkta birinci basamak tedavi için eşit seçeneklerdir).

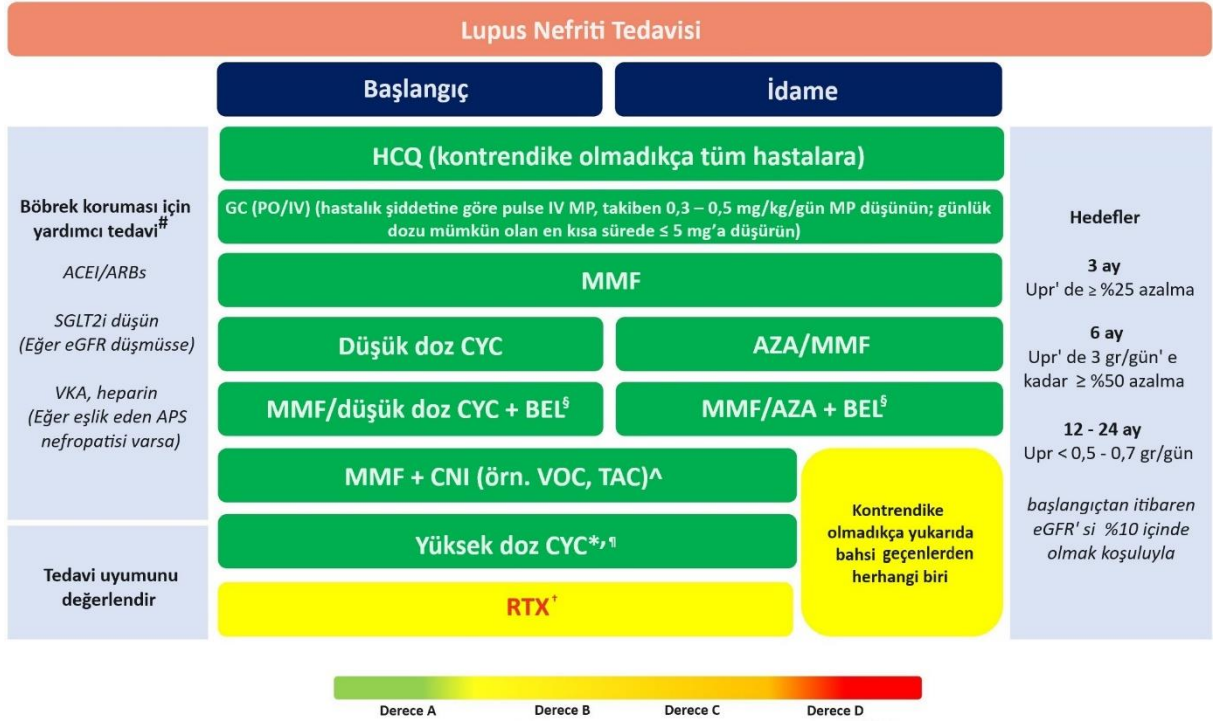
\* Hafif (ılımlı) hastalık: konstitüsyonel semptomlar; hafif artrit; vücut yüzey alanının ≤%9'unu kaplayan döküntü; trombosit sayısı (PLT) 50–100 × 10<sup>9</sup>/L; SLEDAI ≤ 6; BILAG C veya ≤ 1 BILAG B bulgusu.

\* Orta dereceli hastalık: orta-şiddetli artrit ('RA benzeri'); vücut yüzey alanının %9-%18'ini kaplayan döküntü; PLT 20–50 × 10<sup>9</sup>/L; serozit; SLEDAI 7–12; ≥ 2 BILAG B bulguları.

\* Şiddetli hastalık: majör organ tehdit edici hastalık (serebrit, miyelit, pnömonit, mezenterik vaskülit); PLT < 20 × 10<sup>9</sup>/L; TTP benzeri hastalık veya akut hemofagositik sendrom; vücut yüzey alanının >%18'ini kaplayan döküntü; SLEDAI > 12; ≥ 1 BILAG A bulguları.

†BEL ve ANI'nın şiddetli hastalıkta ilk basamak tedavi olarak önerilmesi, majör organ tutulumu olmayan, ancak deri, eklem vb. yaygın hastalığı olan böbrek dışı SLE vakaları içindir. ANI'nın şiddetli hastalıkta ek tedavi olarak kullanılması, esas olarak şiddetli cilt hastalığı vakaları içindir. Şiddetli nöropsikiyatrik hastalığı olan hastalar için anifrolumab ve belimumab önerilmemektedir.

ANI, anifrolumab; aPL, antifosfolipid antikorları; APS, antifosfolipid sendromu; AZA, azatioprin; BEL, belimumab; BILAG, British Isles Lupus Assessment Group; CNI, kalsinörin inhibitörü; CYC, siklofosamid; GC, glukokortikoidler; HCQ, hidrosiklorokin; IV, intravenöz; MMF, mikofenolat mofetil; MTX, metotreksat; PO, oral uygulama; RTX, rituksimab; SLEDAI, SLE Disease Activity Index; VKA, vitamin K antagonistleri.



**Figür 2 SLE Nefriti Tedavisi**

Yukarıdan aşağıya doğru sıralama tercih sırası anlamına gelmez (şekil 1'e benzer şekilde).

<sup>#</sup>Şekil 1'de belirtilen genel koruyucu önlemlere ek olarak uygulanması önerilir.

<sup>§</sup> BEL her zaman başlangıç tedavisi olarak MMF veya düşük doz CYC ile ve idame tedavisi olarak MMF veya AZA ile birlikte verilmelidir.

<sup>^</sup>CNI'leri MMF ile birlikte verilmelidir.

<sup>\*</sup>Özellikle kötü prognostik faktörlerin varlığında önerilir: azalmış eGFR, histolojik olarak hücrel kresentlerin veya fibrinoid nekrozun varlığı veya şiddetli interstisyel inflamasyon.

<sup>¶</sup> Yüksek doz CYC'nin idamede kullanımına devam edilmesi, altı aylık pulsları takiben iki ayda bir veya üç ayda bir CYC pulslarının verilebileceği ciddi LN vakaları içindir.

<sup>†</sup>Relaps/refrakter hastalıkta, özellikle CYC bazlı rejimlerin başarısızlığından sonra tercih edilir.

ACEi, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri; APS, antifosfolipid sendromu; ARB, anjiyotensin reseptör blokerleri; AZA, azatioprin; BEL, belimumab; CNI, kalsinörin inhibitörü; CYC, siklofosamid; eGFR, tahmini glomerüler filtrasyon hızı; GC, glukokortikoidler; HCQ, hidroksiklorokin; IV, intravenöz; MMF, mikofenolat mofetil; MP, metilprednizolon; PO, oral uygulama; RTX, rituksimab; SGLT2i, sodyum glukoz taşıyıcı 2 inhibitörleri; TAC, takrolimus; Upr, idrar proteini; VKA, vitamin K antagonistleri; VOC, voklosporin.