



III. Spondiloartritlerde Tedavi ve İzlem

© Servet Akar

Zmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

1. Aksiyal SpA tedavisinde biyolojik ilaçlar ile konvansiyonel sentetik hastalık modifiye edici ilaçlar kombine edilmeli midir?

Romatoid artritli (RA) hastalarda; biyolojik ilaçlarla [özellikle tümör nekroz faktör inhibitörleri (TNFi)] birlikte konvansiyonel sentetik hastalık modifiye edici ilaçların (csDMARD) özellikle metotreksat (MTX) kullanımının klinik etkinliği artırdığı ve hatta yapısal hasarı azalttığı net bir şekilde gösterilmiştir. Yine RA ve Crohn hastalığında TNFi ile birlikte immünomodülatör kullanımı ile immünojenisitenin azaldığı yönünde bulgular vardır.

Aktif ankilozan spondilitli (AS) hastalarda ancak periferik artrit söz konusu ise sülfasalazin veya MTX kullanımı önerilmektedir.^[1] Sülfasalazinin aksiyal hastalığıdaki etkisine dair çelişkili bulgular varken; MTX'in AS'de herhangi bir yararlı etkisi olduğunu gösteren bir kanıt elde olunamamıştır.^[2] Son olarak erken dönem AS'de TNFi kullanılan çalışmalarda MTX ile kombine tedavinin klinik yanıt yanında manyetik rezonans görüntüleme (MRG) gözlenen iyileşme üzerinde de etkisi gösterilememiştir. Bu nedenle gerek Avrupa gerekse Amerika Romatoloji Cemiyetleri'nin tedavi önerilerinde biyolojik veya gelişmiş tedavilerle birlikte zorunlu olarak csDMARD kullanımı önerilmemektedir. Hatta Amerika Romatoloji Cemiyeti (ACR) eş zamanlı MTX kullanılmamasını önermektedir.^[1]

Bununla birlikte ülke kayıt kütüklerinde biyolojik başlanan önemli sayıda hastanın csDMARD kullandıkları ve bu tip kombinasyon tedavilerinin ilaçta kalım avantajı sağlayabileceği yolunda veriler elde olunmuştur. Örneğin; İsveç biyolojik kayıt kütüğü ARTIS'ye kayıtlı 1365 AS hastasının %41'inin başlangıçta (başlıca MTX olmak üzere) csDMARD kullanmakta oldukları ve bunların bazal akut faz yanıtı yanında daha fazla şiş ekleme sahip oldukları bildirilmiştir.^[3] Bu kohortta; yaş, cins, ilaç başlangıç zamanı, TNFi tipi, gelir ve eğitim düzeyine göre düzeltildiğinde 5 yıllık ilaçta kalımın csDMARD alanlarda anlamlı şekilde

daha iyi olduğu gösterilmiştir [risk oranı (RO) (95% güven aralığı (GA)) 0,71 (0,59-0,85), p<0,001]. Bu gözlem İsviçre kayıt kütüğünde de (SCQM) doğrulanmıştır. Bu veri tabanında TNFi başlanılan 2765 aksiyal spondiloartrit (aksSpA) hastasının %20'sinin bazalde csDMARD aldıklarını ve TNFi monoterapi alanların ilaçta kalımının anlamlı şekilde kısa olduğu [RO 1,17 (%95 GA) 1,01-1,35] ve bunun özellikle infliximab (INF) alanlarda daha belirgin olduğu bildirilmiştir.^[4] Yine Amerika Birleşik Devletleri'nin ulusal çapta özel sağlık sigorta sistemi kayıtlarından OPTUM verisinde de RA ve psoriatik artrit (PsA) olduğu gibi AS hastalarında da eş zamanlı MTX kullanımının TNFi için ilaçta kalım üzerinde anlamlı bir avantaj sağladığı görülmüştür (RO 0,79 %95 GA 0,67-0,93).^[5]

Biyolojik tedavilerle eş zamanlı csDMARD kullanıma dair avantajın AS'de de immünojenisite ile ilişkisi olabileceğine dair kanıt yakın zamanda bildirilmiştir. Yirmi altı haftalık küçük bir randomize kontrollü çalışmada, adalimumab (ADA) ile birlikte MTX kullanan AS hastalarında anlamlı olarak daha az oranda (%25 vs. %47,3) ilaca karşı antikor geliştiği ve median 210 haftalık takipte 26 haftadan uzun MTX kullanımının ilacı kesme olasılığını yarı yarıya azalttığı (RO 0,51; %95 GA 0,31-0,85) bildirilmiştir.^[6]

Sonuç olarak; pür aksiyal hastalıkta her ne kadar csDMARD'ların etkinlikleri kısıtlı olsa da eşlik eden periferik artrit, entezit, psoriasis, inflamatuvar bağırsak hastalığı (İBH) veya üveit endikasyonu ile csDMARD başlanmış olan hastalarda TNFi veya gelişmiş tedavi başlanmasını takiben bu ilaçlara devam edilmesinin (ilacın etkinliğinin artması veya yan etkinin azalması konusunda sinerjistik olabilecek etki ya da immünojenisitenin azalması gibi nedenlerle) ilaçta kalım avantajı sağlayabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

2. Biyolojikler omurga ve sakroiliak ekleme yeni kemik yapımını inhibe ediyor mu?

Biyolojik ilaçlar veya hedefe yönelik sentetik DMARD'lar (tsDMARD) ile, konvansiyonel tedaviye

yanıtsız aksSpA hastalarında dramatik klinik yanıtlar elde olunmuş ve ayrıca enflamasyonun başarılı bir şekilde, kısa sürelerde bile baskılanabileceği MRG ile gösterilmiştir. Ancak aksSpA'da klinisyenler için en korkulan sonlanım; yeni kemik oluşumu yani radyografik progresyondur. Yalnız unutulmaması gereken en önemli nokta, aksSpA'da yapısal hasarın progresyonunun oldukça yavaş ilerleyen bir süreç olduğudur. Gelişmiş tedavi (biyolojik ya da tsDMARD) çalışmalarında “yeterince uzun” plasebo kolu olması “etik” açıdan mümkün değildir. Bu nedenle yapısal hasarın progresyonu için yapılan çalışmalarda, karşılaştırma grubu olarak genelde tarihi kohortlar kullanılmaktadır. AksSpA ve progresyon çalışmalarını değerlendirirken dikkat edilmesi gereken diğer nokta, direkt grafilerin değerlendirilmesi ve skorlanmasının tekrarlanabilirliğinin düşük olmasıdır.

Bu hatırlatmalardan sonra ilk bahsedilmesi gereken nokta, “non-radyografik (nr-) aksSpA hastalarında yapısal hasarın ilerlemesi” ile genelde kastedilen şeyin sakroiliak eklemlerin progresyonu yani radyografik (r-) aksSpA veya daha iyi bilinen hali ile AS gelişmesi olduğudur. Bu konudaki nadir çalışmalardan birisinde;^[7] 2 yıllık etanercept (ETN) tedavisi ile nr-aksSpA hastalarındaki progresyon, konvansiyonel tedavi ile izlenen Fransız DESIR kohortundaki değişim ile karşılaştırılmıştır. Bu karşılaştırmada 2. yılın sonunda DESIR kohortunda sakroiliak eklem skorunda hafifçe kötüleşme [0,08 (%95 GA -0,04-0,20)] gözlemlenirken ETN ile hafifçe iyileşme [-0,14 (%95 GA -0,26-0,01)] saptanmış ve aradaki fark [-0,11 (%95 GA -0,25- -0,01)] düzeltme yapılmadığında anlamlı değilken düzeltilmiş analizde anlamlı bulunmuştur [-0,22 (%95 GA -0,38- -0,06)]. Ayrıca ETN ile net olarak progrese olan hasta yüzdesinin kontrol grubundakinden (-%1,9 vs. %7,8 ve p=0,005) daha az olduğu görülmüştür. Bu sonuçları değerlendirirken total skor olarak karşılıklı iki sakroiliak eklem toplamı olarak “değişim -8 ile 8 arasında” değerlendirme yapıldığı göz önünde bulundurulmalıdır. Ayrıca net progresyon için bazalde nr-aksSpA olup 2 yıl sonunda AS'ye progrese olanlardan bazalde AS olup takip sonunda nr-aksSpA olarak değerlendirilen hastaların çıkarıldığı hatırlanmalıdır. Oysa DESIR kohortunda daha önce 2 yıllık “net progresyon oranı” [(bazalde nr-aksSpA olarak değerlendirilen hastalar arasında 2 yılın sonunda r-aksSpA geliştiren oranı) - (bazalde AS olanlardan takip sonunda nr-aksSpA olarak değerlendirilenlerin oranı)] %2 olarak bildirilmiştir.^[8] Yine yakın dönemde hem r-aksSpA hem de nr-aksSpA hastalarının dahil edildiği bir çalışmada, 4 yıllık TNFi tedavisi ile 4 yılda %4,5 nr-aksSpA hastasının mNY kriterlerini karşıladığı, diğer yandan başlangıçta AS olarak sınıflanan hastalardan %4,3'ünün artık mNY kriterlerini karşılamadığı da gösterilmiştir.^[9]

TNFi ile AS hastalarında yapılan erken çalışmaların hemen tamamında omurgadaki radyografik progresyon, tarihi OASIS kohortu ile karşılaştırılmış ve 2 yılda anlamlı bir fark olmadığı bildirilmiştir. Ancak yakın dönemde önce 8 yıl ardından 4 yıl süre ile TNFi kullanıldığında radyografik progresyonun tarihi kohortlarla kıyaslandığında daha az progrese olduğu yönünde veriler elde olunmuştur. Bu konudaki ilk çalışmalardan birinde^[10] küçük bir kohortta 8 yıllık INF tedavisi (başlangıçtaki hasara göre düzeltme yapıldığında) ile ortalama mSASSS (SEM) skoru INF grubunda biyolojik kullanmayan Herne kohortuna göre [21,0 (1,4) vs. 25,5 (1,1)] anlamlı olarak daha az (p=0,047) bulunmuştur. Bir diğer çalışmada ise Kuzey Amerika'da TNFi tedavisinin AS'de progresyon riskini azalttığı [RO 0,52 (%95 GA 0,30-0,88)] ve p=0,002 bildirilmiştir. Son olarak yakın zamanda bildirilen GESPIC kohortunda ise halen son 2 yılda TNFi kullanmanın progresyonu azaltmadığı, ancak daha önceki herhangi bir 2 yılda TNFi ile tedavi edilmiş olmanın progresyonu azaltabileceği yönünde veriler elde edilmiştir [β =-0,58 (%95 GA -1,02 ile -0,13)].^[11,12]

Yukarıda özetlenen birkaç çalışma verisinden de anlaşılacağı üzere TNFi'lerin radyografik progresyon üzerindeki etkisini araştıran az sayıda çalışmada birbirinden oldukça farklı sonlanım ölçekleri kullanılmıştır. Bu nedenle son yıllarda yapılan bazı meta-analizlerde TNFi ve konvansiyonel tedavi alan AS hastalarında mSASSS değişim farkı (özellikle bazı çalışmalar dışlandığında) ya da progresyon Odds'u ile yapılan analizlerde TNFi lehine gibi görülmekle birlikte diğer bazı sistematik gözden geçirmeler^[13,14] bu çalışmalar arasında (dizayn, hasta grupları, sonlanım ölçekleri, takip süresi ve analiz edilen data başta olmak üzere) ciddi heterojenite olduğu ve verilerin bu nedenle havuzlanmasının uygun olmayabileceği vurgulanmıştır.

Sonuç olarak; TNFi gibi gelişmiş tedavilerle ve özellikle uzun süreli kullanımda aksSpA hastalarındaki spinal radyolojik hasarın durdurulması veya ilerlemesinin yavaşlatılması söz konusu olabilir. Bu konudaki çalışmaların karşılaştırılabilir veya havuzlanabilir olması için benzer sonlanım ve benzer takip sürelerini içeren yeni çalışmalara ihtiyaç olduğu da açıktır.

3. Klinik olarak aktif olmayan bir hastada yeni bir sindesmotit oluşumu varlığında tedavinizi değiştirir misiniz?

Aksiyal spondiloartrit tedavisinde herhangi bir tedaviye [non-steroid anti-inflamatuvar ilaç (NSAİİ) veya gelişmiş tedaviler] yanıtı değerlendirmek için hala klinik sonlanım ölçeklerini kullanıyoruz. Bunlar arasında BASDAI, genel veya gece spinal ağrı, ASDAS sayılabilir. C-reaktif protein

(CRP) ve özellikle eritrosit sedimentasyon hızının (ESH) aksSpA hastalarında hastalık aktivitesi ile sıklıkla diskordan oldukları düşünüldüğünde tedaviye yanıt için iyi hedefler olmadıkları anlaşılabilir. Biyolojik tedavilerle erken dönemde bile sakroiliak eklem ve spinal MRG ile gösterilen objektif enflamasyonun da azaldığı iyi bilinmesine karşın gerek MRG gerekse direkt grafi ile gösterilen yapısal hasarın klinik araştırmalar dışında tedavi izleminde kullanılması önerilmemektedir. Hatta yakın zamanda güncellenen ACR önerilerinde hangi tedavi verilirse verilsin klinik olarak aktif veya stabil hastalığı olan AS hastalarında spinal grafilerin belirli aralıklarla tekrarlanmaması gerektiği vurgulanmaktadır.^[1] Aynı öneriler klinik stabil hastalığı olan aksSpA hastalarında hastalık aktivitesini değerlendirmek için sakroiliak veya spinal MRG yapılmamasını tavsiye etmektedir.

Ayrıca iki yılda bir mSASSS ünitesi değişiminin BASFI skorunda 0,09 puan kötüleşmesine neden olduğu gibi klinik önemi çok da açık olmayan bir ilişki kurulabilmektedir.^[15] Bu nedenle zaten değerlendirilmesi açısından kısıtlıkları bulunan direkt grafi ile radyografik progresyonun, sindesmofit gelişimi gibi göreceli daha güvenilir bir sonlanım için dahi tedavi yanıtı için kullanılması ve klinik olarak stabil hastalığı olan bireylerde yeni kemik oluşumu nedeni ile tedavi değişimi önerilmez. Aslında henüz yapısal hasarı durduran değil, açıkça modifiye eden bir tedavi alternatifi bile olmayan bir hasta grubunda böyle bir sonlanımının tedavi yanıtı için kullanılmaması gereklidir.

4. Evre 4 sakroiliiti olan bir hastada, akut faz yanıtı normal ama inflamatuvar bel ağrısı var ve non-steroid anti-inflamatuvar ilaca yanıtı ise biyolojik tedavi öncesi manyetik rezonans görüntüleme aktif sakroiliiti göstermeye gerek var mıdır?

Ankilozan spondilitte biyolojik tedavilerle yapılan erken dönem çalışmalarda; akut faz yanıtı veya hastalık aktivitesi yüksek, fonksiyonel durumu kötü ve genç yaştaki hastaların tedaviye daha iyi yanıt verdikleri gösterilmiştir. Nr-aksSpA hastalarında ise akut faz yanıtı ve/veya MRG'de aktif enflamasyonu olan hastaların tedaviye daha iyi yanıt verdikleri bilinmektedir. Ancak geri ödeme kuruluşları da genel olarak ancak nr-aksSpA hastalarında akut faz yanıtı veya MRG aktivitesini ön koşul olarak ileri sürmektedir. Ancak unutmamalıdır ki akut faz yüksekliği veya sakroiliak eklem MRG'de enflamasyonu olmayan önemli oranda hasta da gelişmiş tedavilere yanıt verecektir. Bu nedenle AS'li hastalarda özellikle ankiloz gelişmiş hastalarda biyolojik tedavi öncesi sakroiliak eklem MRG ile enflamasyonu göstermeye gerek yoktur.

5. Aksiyal SpA'ya eşlik eden inflamatuvar bağırsak hastalığı olan hastalarda vedolizumab kullanılabilir mi?

Vedolizumab; $\alpha 4\beta 7$ integrin inhibe eden bir insan IgG1 monoklonal antikorudur olup, İBH hastalarında, lenfositlerin bağırsaklara yerleşmesini selektif olarak bloke ettiği için onaylanmıştır. Bununla birlikte vedolizumab kullanımını takiben yalnızca periferik artrit değil, aksSpA veya entezit gelişimi/alevlenmesi olduğu bildirilmektedir.^[16-19]

Vedolizumab kullanımı sonrasında *de novo* SpA geliştiren 6 ve alevlenme bildirilen 5 hastadan (toplam 11 kişi) oluşan bir seride; yalnızca 1/7 hastanın HLA-B27 pozitif olduğu, ortalama 12 hafta içinde SpA uyumlu semptom geliştiği, 7 hastada sakroiliit, spondilit veya faset artriti olduğu bildirilmiştir. Aynı zamanda 9/11 hastanın şiddetli artiküler manifestasyonlar nedeni ile vedolizumab tedavisine son verilmiştir.

Öte yandan vedolizumab verilen 112 hastadan 17'sinde (%15,2) SpA alevlenmesi veya *de novo* semptom gelişiminden bahsedilmiştir. Bu hastaların yalnızca %3,6'sında daha önce SpA öyküsü olduğu belirtilmiştir. Toplamda 35 kas-iskelet semptomunun 17'sinin inflamatuvar natürde olduğuna vurgu yapılmış ve yapılan analizde yalnızca inflamatuvar artiküler bulgu öyküsünün, inflamatuvar manifestasyon gelişimini predikte ettirdiği sonucuna varılmıştır. Bu nedenle ki aksiyal veya periferik bulguları olan özellikle aktif inflamatuvar artiküler yakınması olan İBH hastalarında vedolizumab kullanılmasından kaçınılmalıdır. Hatta tek tük olgu bildirimlerinde^[17] vedolizumab ve TNFi kombinasyonundan bahsedilmekte olsa da güvenlik konusundaki endişeler ve zaten geri ödeme olmayışı nedeniyle bu kombinasyondan da kaçınılmalıdır.

6. IL-17 inhibitörü kullanan aksiyal SpA hastasında ön üveit gelişirse tedavi kesilmeli midir?

Aksiyal spondiloartritte secukinumab (SEC) geliştirme programında faz 3 çalışmalarda SEC ile üveit riskinde artış olmadığı gösterilmiştir. Ancak yine de gerçek yaşam verilerinde üveit öyküsü olan hastalarda biyolojik tedavi seçiminde özellikle ilk sırada bir monoklonal antikor olan ADA'nın tercih edildiği görülmektedir.^[20] İsveç Romatoloji Kalite Kayıt Kütüğünde 456 SEC, 4395 TNFi başlanan hastanın verisi incelendiğinde de,^[21] hekimlerin tedavi tercihlerinde İBH (SEC hastalarında %4, ETA hastalarında %3 ve ADA başlanan hastalarda %11) ve üveit (10 yıllık üveit öyküsü SEC hastalarında %18, ETA hastalarında %14 ve ADA hastalarında %32) öyküsü varlığının belirleyici olduğu görülmektedir. Aynı veri tabanında takipte 100 hasta yılında akut anterior üveit atağı (AAU) sıklığı SEC ile 6,8, ADA ile 4,0, INF ile 2,9, ETA ile 7,5, GOL ile 6,8

ve certolizumab pegol (CZP) ile 4,5 olarak bildirilmiştir. Ancak daha önce AAU olmayan hastalarda ilk AAU atağı için HR (ADA referans olarak alındığında) SEC için 2,32 (%95 GA 1,16-4,63) ve ETA için 1,82 (%95 GA 1,13-2,93) olarak bulunmuştur. Diğer TNF inhibitörleri ile (ADA ile karşılaştırıldığında) anlamlı bir risk artışı gösterilememiştir. Son olarak Almanya’da yapılan bir gözlemsel çalışma olan AQUILA kapsamında 668 AS hastasında SEC kullanımına ait tecrübe bildirilmiştir.^[22] Yüzde 64-69 SEC öncesi biyolojik kullanımı olan bu hasta grubunda bazalde 42 (%6,3) hastanın üveit öyküsü söz konusuydu ve 52 haftalık takipte 9 hastanın üveitinin iyileştiği ve 1 hasta dışında 32 hastanın durumunun değişmediği bildirilmiştir. Daha önce üveit öyküsü olmayan yalnızca 1 hastanın yeni üveit geliştirdiği gözlenmiştir. Ayrıca üveit öyküsü olan %62 hastanın tedaviye devam ettiği bildirilmiştir. Sonuç olarak; yazarlar SEC tedavisinin gerçek yaşamda üveit riskinde artışa yol açmadığını ileri sürmüşlerdir. Yukarıda özetlenen veriler ışığında, AAU gelişiminin IL-17 inhibitörlerinin kesilmesini gerektirmediği açıkça anlaşılmaktadır.

7. IL-17 inhibitörü tedavisi başlamadan önce inflamatuvar bağırsak hastalığı taraması yapılmalı mıdır?

İlk IL-17 blokajı ile yapılan faz çalışmalarının raporlarında güvenlik verileri arasında aksSpA hastalarında İBH alevlenmesi veya *de novo* İBH gelişimi dikkat çekmiştir. Nitekim psoriasis, PsA ve AS’de SEC geliştirme programlarındaki 21 klinik çalışmanın ve onların uzun dönem uzatmalarının havuzlandığı bir analizde toplamda 7355 hastanın >16.000 hasta yılı takip verisi sunulmuştur.^[23] Bu analizde AS hastalarında Crohn hastalığı insidans hızı 0,4 (0,2-0,8)/100 hasta yılı, ülseratif kolit için insidans hızı 0,2 (0,1-0,5)/100 hasta yılı olarak verilmiştir. Aynı oranlar psoriasis hastalarında sırasıyla 0,05 (0,02-0,11) ve 0,13 (0,07-0,23) ve PsA hastalarında 0,08 (0,02-0,23) ve 0,08 (0,02-0,23)/100 hasta yılı olarak bildirilmiştir. Yine bu analizde maruziyet arttıkça İBH açısından insidans artışına dair bir gözlem elde olunmamıştır. Bu durumun tüm dünyayı kapsadığı düşünülen Vigibase farmakovijilans veri tabanı analizinde yalnızca SEC için değil, ixekizumab (IXE) ve brodalumab için de geçerli olduğu gösterilmiştir. Yine bu veri tabanında dikkat çeken bir diğer gözlem de İBH alevlenmesi veya gelişiminin IL-17 blokajı ile (%69-100 oranında) ilk 6 ayda gözlemlendiğidir.^[24]

Peki bu oranlar bizim için ne ifade etmelidir? AS hastalarının tanıda %3,7’sinde İBH olabileceği ve insidans hızının 0,24/100 hasta yılı ve 20 yıllık kümülatif insidansın %7,5 olduğu bildirilmiştir. Ayrıca AS hastalarında İBH sıklığı sağlıklı popülasyona göre 3 kat artmış bir riske [RO 3,3

(%95 GA 2,3-4,8)] işaret ediyor olabilir.^[25] TNFi kullanan AS hastalarında İBH sıklığı (alevlenme ve yeni gelişen) INF kullananlarda 0,2 (%95 GA 0-0,9)/100 hasta yılı, ADA ile 2,3 (%95 GA 0,5-6,6)/100 hasta yılı ve ETA için 2,2 (%95 GA 1,2-3,8)/100 hasta yılı olarak bildirilmiştir.^[26] INF ile kıyaslandığında yalnızca ETA ile Crohn hastalığı (p=0,039) ve ülseratif kolit sıklığı (p=0,03) anlamlı olarak artmış şekilde bildirilmiştir.

Bütün bunların yanında, uzun yıllardır SpA hastalarının yaklaşık %60’ının barsaklarında mikroskobik inflamatuvar lezyonların olduğu ve bunların bir kısmının zaman içinde Crohn hastalığına ilerlediği bilinmektedir. Gastrointestinal yakınması veya İBH olmayan, ASAS sınıflama kriterlerine göre aksiyal (n=49) ve periferik (n=16) SpA olmak üzere ardışık 65 hastanın dahil edildiği yakın zamanda yapılan bir çalışmada ileokolonoskopi ile %46,2 SpA hastasında mikroskobik barsak enflamasyonu olduğu doğrulanmıştır.^[27] Bu çalışmada periferik SpA hastalarında bu oran yaklaşık %30 iken aksSpA hastalarında (nr- ve r-aksSpA) \geq %50 değerlerine yükselmektedir. Yine bu analizde erkek cinsiyet, yüksek BASDAI ve BASMI skoru ile genç yaşta olmanın mikroskobik barsak enflamasyonu için ön gördürücü olabileceği bulunmuştur. Ancak HLA-B27, sigara içimi, artrit, entezit, psoriasis, üveit ve aile öyküsü ile barsak enflamasyonu arasında ilişki tespit edilmemiştir.

Bu nedenle IL-17 tedavisi planlanan hastalarda reçete edilmeden önce gastrointestinal semptomların dikkatlice gözden geçirilmesi yeterli olabilecektir. Ulusal önerilerde de yer alan söz konusu yakınmalar arasında; karın ağrısı, kanlı veya kanlı olmayan kronik ishal, oral aftöz lezyonlar, kabızlık, rektal kanama, anal fistül veya fissür sayılabilir. Ancak bu hastaların rutin ileokolonoskopi tetkiki gerekli değildir. Kuvvetle İBH’den şüphelenilen ve NSAIİ almayan aksSpA hastalarında fekal kalprotektin bakılması da gündeme gelebilir. Yine İBH şüphesi olan hastalar bir gastroenteroloğa yönlendirilmelidir.

8. Biyolojik tedaviyi kesme ya da azaltma konusunda nasıl bir yol izliyorsunuz? Biyolojik tedavi ile remisyonadaki bir hastada tedavi aralarını ne kadar süreli bir remisyon sonra açmayı deniyorsunuz? Tamamen kestiğiniz hastalar oluyor mu?

Ankilozan spondilite erken dönemde “lüzumu halinde” (on demand) TNFi kullanım çalışmalarından itibaren biyolojik tedavilerin kesilmesini takiben alevlenme görüldüğü bilinmektedir. Son zamanlarda gerek maliyetin azaltılması gerekse potansiyel yan etkilerden kaçınılması gibi amaçlarla yine gelişmiş tedavilerle doz azaltılması ve ilacın kesilmesi çalışmaları popülerlik kazanmıştır. Son zamanlarda yapılan doz azaltılması ve kesme çalışmalarından

burada kısaca bahsetmek okuyucunun doz azaltımı ve kesme konusunda fikir edinmesi açısından uygun olabilir:

İlk olarak bahsedilecek çalışma, CZP'nin r-aksSpA ve nr-aksSpA hastalarında kesilmesi veya doz azaltılması amacı ile yapılmıştır.^[28] Bu çalışmada 48 haftalık açık etiketli CZP tedavisi alan ve hem 9 hem de 12. ay ziyaretlerinde ASDAS <1,3 olan aksSpA hastaları (çalışmaya alınan hastaların %43,9'u) "randomize, çift kör kontrollü faza" alınıp CZP 200 mg 2 haftada bir (olağan doz), 4 haftada bir (azaltılmış doz) ve plasebo kollarına (ilaç kesme) randomize edilmişlerdir. Hastalar bu tedavi kollarında 48 hafta yani 1 yıl daha izlenmişler ve primer sonlanım olarak da 2 ardışık vizitte ASDAS'ın $\leq 2,1$ olması ya da herhangi bir zaman diliminde ASDAS'ın <3,5 olması ile tanımlanan alevlenme olmama oranları belirlenmiştir. Sonuç olarak 48. haftada; olağan doz grubunda %84, doz azaltma grubunda %79 ve ilaç kesme kolunda ise yalnızca %20 hastada alevlenme gözlenmemiştir. Söz konusu oranların r-aksSpA ve nr-aksSpA gruplarında benzer olduğu bulunmuştur. İlaç kesme grubunda çoğu alevlenmenin 8-20 hafta içinde olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmadaki bir diğer önemli gözlem de yeniden CZP 200 mg 2 haftada bir tedaviye geçildiğinde ancak %60 civarında hasta (kesme kolunda %63,4 ve azaltılmış doz grubunda %60 hasta) yeniden remisyona erişmişlerdir. Yani önemli oranda hastada yeniden remisyona elde edilememiştir.

Yakın zamanda benzer çalışma dizaynı ile yapılan başka bir çalışmada,^[29] IXE'nin AS hastalarında yapılan COAST-V ve COAST-W ile nr-aksSpA çalışması olan COAST-X orijinatör çalışmalarını tamamlayan hastalar 24 haftalık "lead-in" periyoduna alınmış (!) ve bu periyotta 16 ve 20. haftalarda en az bir kez ASDAS <1,3 veya her iki vizitte de <2.1 ise 80 haftalık randomize çift kör kesme çalışmasına dahil edilmiştir. 40 haftalık bu analizde IXE kollarında (2 veya 4 haftada bir 80 mg) alevlenme (2 ardışık vizitte ASDAS $\geq 2,1$ veya herhangi bir zaman aralığında ASDAS >3,5 olması şeklinde tanımlanan) %16,7 hastada, ilacı kesme kolunda ise %45,3 hastada gözlenmiştir.

Son olarak bahsedilecek olan bir nr-aksSpA ilaç kesme çalışmasında açık etiketli dönemde ADA ile 16, 20, 24 ve 28. haftalarda ASDAS inaktif hastalık durumuna erişen (ASDAS skoru <1,3) olan hastalar çift kör kontrollü fazda ilaca devam veya kesme (plasebo) kollarına randomize edilmişlerdir.^[30] Bu çalışmada alevlenme, 2 ardışık vizitte ASDAS $\geq 2,1$ olması şeklinde tanımlanmıştır. Bu çalışmada 40 haftalık randomize kontrollü fazda, ADA tedavisine devam eden hastalarda %30, ilaç kesilen grupta ise %53 hastada alevlenme gözlenmiş ve aradaki fark istatistiksel olarak da anlamlı bulunmuştur ($p < 0,0001$). Bu çalışmada dikkat çeken bir diğer bulgu da plasebo kolunda alevlenme yaşayan hastalardan ancak

%57'sinin 12 haftalık kurtarma tedavisi ile ASDAS inaktif hastalık durumuna yeniden ulaşabildiği olmasıdır.

Yukarıda özetlenen çalışmalarda da görüleceği gibi ilacın kesilmesi veya doz azaltılması çabalarında temel sıkıntılardan birisi aksSpA için genel kabul görmüş remisyona veya düşük hastalık aktivitesi tanımının olmamasıdır. Ayrıca remisyona veya düşük hastalık aktivitesi durumuna kararı verildiğinde de bu aktivite düzeyinde ne kadar izlem sonucu doz azaltılacağına karar verilmesi diğer kritik kararı oluşturmaktadır. Genel olarak 6 ay, ve bazı çalışmalarda da 12 aylık, remisyona/düşük hastalık aktivitesi sonrası doz azaltılmasına başlanıldığı görülmektedir. Ancak relaps olan hastalarda; biyolojik tedavi kullanım süresinin ve doz azaltımı öncesi remisyonda kalınan sürenin kısa olduğu da gözlemlendiğinden^[31] aksiyal SpA hastalarında ilaç kesme konusunda tüm öneri setlerinde olduğu gibi hekimlerin istekli olmamaları uygun olacaktır. Ancak düşük hastalık aktivitesi ve mümkünse remisyona gözlenmesini takiben en az 2 (hatta 3) kontrolde bu durumu devam eden yani "sürdürülebilir remisyondaki" hastalarda doz azaltımı gündeme gelebilir.

Doz azaltımı konusunda yukarıdaki örneklerden de anlaşılacağı üzere bir diğer sıkıntı aksSpA hastalarında alevlenme veya relaps konusunda da genel kabul görmüş bir tanımlama olmamasıdır. Bu nedenle takip eden hekimin standart değerlendirme ziyaretlerinden daha dikkatli ve kompozit sonlanım ölçekleri ile değerlendirme yapması kıymetli olacaktır. Genellikle klinik araştırmalarda ASDAS bir remisyona veya alevlenme ölçeği olarak kullanılmış olmasına rağmen yakın dönemde kalıcı düşük BASDAI'nin (<3) hedefe yönelik tedavi (T2T) stratejisinde remisyona kavramı için gerçek yaşam verisi çalışmalarında ASDAS'dan daha uygun bir sonlanım olduğu da bildirilmiştir.^[32]

Yukarıda özetlenen randomize kontrollü çalışmalarda genellikle doz azaltımının remisyona veya düşük hastalık aktivitesini sürdürmede, standart tedavi ile benzer etkinlikte olduğu gösterilmiş olmasına rağmen yakın zamanda gerçek yaşam verilerinde klinik rehberlere göre doz azaltma stratejisinin takip edildiği 107 hastanın 106'sının 2 yılda alevlenme yaşadığı ve bunların %28'inin standart dozun 2/3'ünde, %19'unun yarı dozda, %27'sinin 1/3 dozda ve %25'inin ilacın kesilmesini takiben alevlendikleri bildirilmiş ve yalnızca 2/3 dozda alevlenen hastalar için bazal hekim global hastalık değerlendirme skorunun yüksek olmasının 16. haftada alevlenmeyi ön gördürebileceği belirtilmiştir.^[33]

Son olarak yine yakın zamanda bildirilmiş açık etiketli, randomize kontrollü bir non-inferiorite çalışmasında aksSpA ve PsA hastalarında TNF α azaltılması için hedefe yönelik tedavi stratejisinin benimsendiği bir çalışmada^[34] doz azaltım

stratejisinin; standart doz ile izleme göre non-inferior olduğu bildirilmiştir. Ancak aslında sonuçların non-inferiorite koşullarını sağlamadığı [çalışma sonunda azaltma ve standart tedavi kolları arasındaki fark (%5) her ne kadar; çalışma öncesinde hesaplanan non-inferiorite sınır olarak bildirilen %20 altında olsa da güven aralığı -%10 ve %19 olduğundan] anlaşılmaktadır. Bu çalışma ile ilgili diğer önemli sınırlılık da PsA ve aksSpA hastalarının havuzlanarak değerlendirilmiş olmasıdır. Ancak bu çalışmadan bahsedilmesinin asıl önemli sebebi klinisyenlere oldukça uygun bir doz azaltım stratejisi kullanılmış olmasıdır. Bu çalışmada örneğin ADA; %66 doz için 40 mg 3 haftada, ½ doz için 4 haftada bir uygulanırken, INF; %66 doz için (standart doz 3 mg/kg uygulaması) 8 haftada bir 2,25 mg/kg ve ½ doz için 1,5 mg/kg uygulanmıştır.

Kaynaklar

1. Ward MM, Deodhar A, Gensler LS, et al. 2019 Update of the American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network Recommendations for the Treatment of Ankylosing Spondylitis and Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol* 2019;71:1599-613.
2. Chen J, Veras MMS, Liu C, Lin J. Methotrexate for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 2. Art. No.: CD004524.
3. Li EK, Griffith JF, Lee VW, Wang YX, Li TK, Lee KK, Tam LS. Short-term efficacy of combination methotrexate and infliximab in patients with ankylosing spondylitis: a clinical and magnetic resonance imaging correlation. *Rheumatology* 2008;47:1358-63.
4. Nissen MJ, Ciurea A, Bernhard J, et al. The Effect of Comedication With a Conventional Synthetic Disease-Modifying Antirheumatic Drug on Drug Retention and Clinical Effectiveness of Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy in Patients With Axial Spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol* 2016;68:2141-50.
5. George MD, Baker JF, Ogdie A. Comparative Persistence of Methotrexate and Tumor Necrosis Factor Inhibitors in Rheumatoid Arthritis, Psoriatic Arthritis, and Ankylosing Spondylitis. *J Rheumatol* 2020;47:826-34.
6. Ducourau E, Rispens T, Samain M, et al. Methotrexate effect on immunogenicity and long-term maintenance of ADA in axial spondyloarthritis: a multicentric randomised trial. *RMD Open* 2020;6:e001047
7. Dougados M, Maksymowych WP, Landewé RBM, et al. Evaluation of the change in structural radiographic sacroiliac joint damage after 2 years of ETA therapy (EMBARK trial) in comparison to a contemporary control cohort (DESIR cohort) in recent onset axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2018;77:221-7.
8. Protopopov M, Poddubnyy D. Radiographic progression in non-radiographic axial spondyloarthritis. *Expert Rev Clin Immunol* 2018;14:525-33.
9. van der Heijde D, Baraliakos X, Hermann KGA, et al. Limited radiographic progression and sustained reductions in MRI inflammation in patients with axial spondyloarthritis: 4-year imaging outcomes from the RAPID-axSpA phase III randomised trial. *Ann Rheum Dis* 2018;77:699-705.
10. Baraliakos X, Haibel H, Listing J, Sieper J, Braun J. Continuous long-term anti-TNF therapy does not lead to an increase in the rate of new bone formation over 8 years in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2014;73:710-5.
11. Haroon N, Inman RD, Learch TJ, et al. The impact of tumor necrosis factor α inhibitors on radiographic progression in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2013;65:2645-54.
12. Torgutalp M, Rodriguez VR, Dilbaryan A, et al. Treatment with tumour necrosis factor inhibitors is associated with a time-shifted retardation of radiographic spinal progression in patients with axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2022;81:1252-9.
13. Baraliakos X, Gensler LS, D'Angelo S, et al. Biologic therapy and spinal radiographic progression in patients with axial spondyloarthritis: A structured literature review. *Ther Adv Musculoskel Dis* 2020;12:1-17.
14. Boers N, Michielsens CAJ, van der Heijde D, den Broeder AA, Welsing PMJ. The effect of tumour necrosis factor inhibitors on radiographic progression in axial spondyloarthritis: a systematic literature review. *Rheumatology (Oxford)* 2019;58:1907-22.
15. Poddubnyy D, Listing J, Haibel H, Knüppel S, Rudwaleit M, Sieper J. Functional relevance of radiographic spinal progression in axial spondyloarthritis: results from the GERMAN SPONDYLOARTHRITIS INCEPTION COHORT. *Rheumatology (Oxford)* 2018;57:703-11.
16. Varkas G, Thevissen K, De Brabanter G, et al. An induction or flare of arthritis and/or sacroiliitis by vedolizumab in inflammatory bowel disease: a case series. *Ann Rheum Dis* 2017;76:878-81.
17. Roblin X, Paul S, Ben-Horin S. Co-treatment With Golimumab and Vedolizumab to Treat Severe UC and Associated Spondyloarthropathy. *J Crohns Colitis* 2018;12:379-80.
18. Dubash S, Marianayagam T, Tinazzi I, et al. Emergence of severe spondyloarthropathy-related enthesal pathology following successful vedolizumab therapy for inflammatory bowel disease. *Rheumatology (Oxford)* 2019;58:963-8.
19. Dupré A, Collins M, Nocturne G, Carbonnel F, Mariette X, Seror R. Articular manifestations in patients with inflammatory bowel disease treated with vedolizumab. *Rheumatology (Oxford)* 2020;59:3275-83.
20. Glintborg B, Lindström U, Giuseppe DD, et al. Danish Rheumatology Database (DANBIO), Anti-Rheumatic Therapy in Sweden/Swedish Rheumatology Quality (ARTIS/SRQ), Center for Rheumatology Research (ICEBIO), Finnish Register of Biological Treatment (ROB-FIN), and Norwegian Antirheumatic Drug Register (NOR-DMARD) registries. One-Year Treatment Outcomes of Secukinumab Versus Tumor Necrosis Factor Inhibitors in Spondyloarthritis: Results From Five Nordic Biologic Registries Including More Than 10,000 Treatment Courses. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2022;74:748-58.
21. Lindström U, Bengtsson K, Olofsson T, et al. Anterior uveitis in patients with spondyloarthritis treated with Secukinumab or tumour necrosis factor inhibitors in routine care: does the choice of biological therapy matter? *Ann Rheum Dis* 2021;80:1445-52.
22. Kiltz U, Brandt-Jrgens J, Kastner P, et al. Uveitis Status in Patients with Ankylosing Spondylitis or Psoriatic Arthritis Under Secukinumab Treatment – Real World Data from a German Observational Study. [abstract]. *Arthritis Rheum* 2021;73:Suppl 10.
23. Schreiber S, Colombel JF, Feagan BG, et al. Incidence rates of inflammatory bowel disease in patients with psoriasis, psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis treated with Secukinumab: a retrospective analysis of pooled data from 21 clinical trials. *Ann Rheum Dis* 2019;78:473-9.

24. Petitpain N, D'Amico F, Yelehe-Okouma M, et al. IL-17 Inhibitors and Inflammatory Bowel Diseases: A Postmarketing Study in Vigibase. *Clin Pharmacol Ther* 2021;110:159-68.
25. Stolwijk C, Essers I, van Tubergen A, et al. The epidemiology of extra-articular manifestations in ankylosing spondylitis: a population-based matched cohort study. *Ann Rheum Dis* 2015;74:1373-8.
26. Braun J, Baraliakos X, Listing J, et al. Differences in the incidence of flares or new onset of inflammatory bowel diseases in patients with ankylosing spondylitis exposed to therapy with anti-tumor necrosis factor alpha agents. *Arthritis Rheum* 2007;57:639-47.
27. Van Praet L, van den Bosch FE, Jacques P, et al. Microscopic gut inflammation in axial spondyloarthritis: a multiparametric predictive model. *Ann Rheum Dis* 2013;72:414-7.
28. Landewé RBM, van der Heijde D, Dougados M, et al. Maintenance of clinical remission in early axial spondyloarthritis following certolizumab pegol dose reduction. *Ann Rheum Dis* 2020;79:920-8.
29. Landewé RB, Gensler LS, Poddubny D, et al. Continuing versus withdrawing ixekizumab treatment in patients with axial spondyloarthritis who achieved remission: efficacy and safety results from a placebo-controlled, randomised withdrawal study (COAST-Y). *Ann Rheum Dis* 2021;80:1022-30.
30. Landewé R, Sieper J, Mease P, et al. Efficacy and safety of continuing versus withdrawing ADA therapy in maintaining remission in patients with non-radiographic axial spondyloarthritis (ABILITY-3): a multicentre, randomised, double-blind study. *Lancet* 2018;392:134-44.
31. Almirall M, Salman-Monte TC, Lisbona MP, Maymó J. Dose reduction of biological treatment in patients with axial spondyloarthritis in clinical remission: Are there any differences between patients who relapsed and to those who remained in low disease activity? *Rheumatol Int* 2015;35:1565-8.
32. Maksymowych W, Inman R, Bessette L, et al. Sustained functional remission in axial spondyloarthritis (axSpA); which are the primary outcomes that should be targeted to achieve this? [abstract] *Arthritis Rheum* 2021;73(Suppl 10).
33. Wetterslev M, Georgiadis S, Christiansen SN, et al. Tapering of TNF inhibitors in patients with axial spondyloarthritis- can flare be predicted. [abstract] *Arthritis Rheum* 2021;73(Suppl 10).
34. Michielsens CAJ, den Broeder N, van den Hoogen FHJ, et al. Treat-to- target dose reduction and withdrawal strategy of TNF inhibitors in psoriatic arthritis and axial spondyloarthritis: a randomised controlled non-inferiority trial *Ann Rheum Dis* 2022;81:1392-9.