

# Ankilozan spondilit tedavisi

## Ankylosing spondylitis treatment

Bayram Farisoğulları, Ömer Karadağ

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

### Öz

Aksiyel spondiloartrit (axSpA) kronik bel ağrısı semptomu ve radyografide sakroiliit ile sonuçlanabilen, aksiyel iskeletin enflamasyonu ile karakterize, kompleks bir hastalıktır. Son yıllarda, patogenezi de rol alan moleküler mekanizmaların daha erken saptanmasında önemli ilerlemeler kaydedilmiştir. Bu durum, tedavi seçeneklerini artırması açısından önemlidir. Başlangıçta non-steroidal anti-enflamatuvar ilaçlar (NSAİ) ve egzersiz ile tedavi edilen axSpA hastalarının tedavisine anti-tümör nekroz faktörü (TNF) eklenmesi, axSpA tedavisinde devrim yaratmıştır. Son birkaç yılda axSpA tedavisinde interlökin (IL)-17 inhibitörlerinin kullanımı, tedavi seçeneklerini genişletmeye başlamıştır. Bu yazıda axSpA için mevcut farmakolojik ve farmakolojik olmayan tedaviler, biyobenzerlerin ortaya çıkışı, ileri ankilozan spondilitte tedavi, gebelikte ilaç kullanımı, ortopedik cerrahi ve morbiditenin etkisi gözden geçirilmiştir. Her axSpA hastasının hastalık yönetimi bireye özgü belirlenmelidir. Sigaranın bırakılması, egzersiz ve eğitim ortak öneriyi oluşturmaktadır. Farmakolojik tedavide ilk basamak olan NSAİ standart olarak etkin dozlarda kullanılmalı, buna rağmen hastalık aktivitesi kontrol altına alınamayan hastalarda biyolojik hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçlar gündeme gelmelidir. Hem TNF inhibitörlerinin (biyobenzerler dahil) hem de IL-17 inhibitörü olan secukinumabın, klinik çalışmalarda etkinlikleri gösterilmiştir. Biyobenzerler bu büyüyen terapötik alan içinde daha uygun fiyatlı bir seçenek sağlamıştır. Hastaların bir kısmında kalça veya spinal ortopedik cerrahi ihtiyacı olabilmektedir. Tüm hastaların takibi sırasında ateroskleroz, hipertansiyon gibi morbiditelere dikkat edilmelidir.

**Anahtar Kelimeler:** Ankilozan spondilit tedavisi, spondiloartrit tedavisi, biyolojik tedavi, biyobenzerler

### Abstract

Axial spondyloarthritis (axSpA) is a complex disease that characterised predominately by inflammation of the axial skeleton with subsequent symptoms of chronic back pain and sacroiliitis. In the recent years, there has been significant progress in earlier detection of the molecular mechanisms involved in its pathogenesis. This is important in terms of increasing treatment options. The addition of anti-tumor necrosis factor (TNF) to the treatment of axSpA patients initially treated with non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and exercise, revolutionized the treatment of axSpA. Over the last few years, the use of interleukin (IL)-17 inhibitors in the treatment of axSpA has begun to expand treatment options. In this article, we review the current pharmacological and non-pharmacological therapies for axSpA, the emergence of biosimilars, treatment in advanced ankylosing spondylitis, drug use during pregnancy, the effect of orthopedic surgery and morbidity. Disease management of each SpA patient should be determined individually. Smoking cessation, exercise and training are common recommendations. NSAIDs, which are the first step in pharmacological treatment, should be used in effective doses as standard, although bDMARDs are considered in patients whose disease activity is not controlled with NSAIDs. Both TNF inhibitors (including biosimilars) and IL-17 inhibitor secukinumab have been shown to be efficacious in clinical trials. Biosimilars have provided a more affordable option within this growing therapeutic area. Some patients may require hip or spinal orthopedic surgery. During the follow-up of all patients, morbidity such as atherosclerosis and hypertension should be considered.

**Keywords:** Ankylosing spondylitis treatment, spondyloarthritis treatment, biological treatment, biosimilars

### Giriş

#### 1. Spondiloartritler, Terminoloji ve Hastalık Yönetimi Kavramı

Spondiloartritler (SpA), ortak etiyopatogenik ve klinik belirtileri olan, kompleks bir genotip ile desteklenebilen heterojen bir hastalık spektrumudur. Bu spektrum periferik ve aksiyel spondiloartrit (axSpA) olarak gruplandırılabilir. AxSpA, non-radyografik aksiyel spondiloartriti (nr-axSpA)

ve ankilozan spondilit (AS) olarak bilinen radyografik aksiyel spondiloartriti (r-axSpA) içerir.<sup>[1]</sup> Nr-axSpA, Assessment of SpondyloArthritis International Society (ASAS)/Avrupa Romatizma Birliği (EULAR) axSpA tanı kriterlerini karşılayan ancak düz grafide sakroiliitin bilateral grade 2 veya unilateral grade 3 veya daha yüksek olmaması olarak sınıflandırılabilir. R-axSpA, hafif eroziv hastalıktan yeni kemik oluşumuna ve eklem füzyonuna kadar değişebilen sakroiliak eklem ve spinal hasar ile

#### İletişim / Correspondence:

Ömer Karadağ, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

©Telif Hakkı 2020 Türkiye Romatoloji Derneği / Ulusal Romatoloji Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

©Copyright 2020 by the Turkish Society for Rheumatology / Journal of Turkish Society for Rheumatology published by Galenos Publishing House.



karakterize bir hastalıktır.<sup>[2]</sup> Spinal enflamasyon öncelikle sakroiliit ile karakterizedir. Hastalığın ileri evrelerinde, sakroiliak eklemde başlayan füzyon tipik olarak omurgada devam eder ve bambu omurgası olarak tanımlanan vertebral kolonun tam füzyonuna yol açar. Bu durum ileri evre (bambu kamışlı) AS olarak tanımlanır.<sup>[3]</sup>

SpA'da predominant semptom ve bulgular farklılık gösterebilir: aksiyel tutulumda bel-kalça ağrısı ve sabah tutukluğu; periferik tutulumda artrit veya entezit hakim tablo söz konusu olabilir. SpA'ların tedavi yönetiminde enflamasyonun baskılanması, yeni kemik oluşumunun önlenmesinin yanı sıra komorbidite ve komplikasyonların önlenmesi de hedefler arasındadır. Hastalık yönetimi tam anlamıyla bir ekip çalışması gerektirmektedir. Hasta, hasta yakınları, fizyoterapist, hemşire, romatolog veya fizik tedavi uzmanının yanı sıra ortopedik cerrahi veya pulmoner semptomu olan hastalarda göğüs hastalıkları görüşüne yerine göre başvurulabilmektedir.

ASAS/EULAR, axSpA hastalık yönetimi kavramının kullanılmasını önermiştir. Hastalık yönetiminde temel amaç; semptomların ve enflamasyonun kontrolü, ilerleyici yapısal hasarın önlenmesi, fonksiyonun korunması/normalleştirilmesi ve sosyal katılım ile uzun süreli sağlıklı ilişkili yaşam kalitesini en üst düzeye çıkarmak olarak belirlenmiştir.<sup>[4]</sup> Hastalığın tedavisi temel olarak farmakolojik ve farmakolojik olmayan yöntemlerden oluşur. Bu yazıda nr-axSpA, r-axSpA ve ileri evre AS tedavisi birlikte verilmeye çalışılmıştır. Son yıllarda hastalık aktivitesi kontrol altına alınan hastalarda yapılması önerilenler ile ilgili mevcut veriler de verilmeye çalışılacaktır. Gebelikte ilaç tercihleri, gereken hastalarda ortopedik cerrahi ile mutlaka göz önünde bulundurulması gereken morbiditelere de yer verilecektir.

## 2. Non-farmakolojik Tedaviler

### Rehabilitasyon ve Eğitim

Eğitim, hastalık yönetiminin önemli bir yönüdür, hastaları bilgilendirerek ortak kararlar alınması esastır ve bunun etkili olduğu kanıtlanmıştır. Fiziksel egzersiz hala ASAS/EULAR axSpA tedavi önerilerinin temel taşlarından biridir.<sup>[4]</sup> Mobilite, güç, kardiyovasküler sağlık, fonksiyon, yaşam kalitesini artırmak ve spinal deformiteyi önlemek için AS yönetiminde egzersiz esastır. AS'li hastalarda ortalama fiziksel aktivite önemli ölçüde azalmıştır. Aerobik kapasite, sağlıklı popülasyondan önemli ölçüde daha düşüktür. Aerobik kapasitenin azalması, kardiyovasküler hastalık sıklığının artması ve solunum kapasitesinin azalması ile ilişkilidir. AS'li hastalarda aerobik kapasite, Bath AS Hastalık Aktivite indeksi (BASDAI) ve Bath AS Fonksiyonel indeks (BASFI) düzeyi ile bağlantılıdır. Aerobik kapasite düzenli fiziksel

aktivite ile geliştirilebilir.<sup>[5]</sup> Bununla birlikte, spesifik fiziksel egzersiz yöntemleri iyi çalışılmamıştır.

AS'de egzersizin rolünü inceleyen randomize kontrollü çalışmaların (RKÇ) bir meta-analizinde, hastalık için öngörülen farmakolojik tedaviye bakılmaksızın, egzersiz programlarının AS'deki hastalık aktivitesi ve fonksiyonu üzerine etkinliği incelenmiştir.<sup>[6]</sup> Egzersiz yöntemleri olarak spesifik egzersizler (yüzme, aerobik vb.), evde egzersiz programı ve sağlık uzmanları tarafından denetimli egzersizler değerlendirilmiştir. Toplam 8 çalışma ve 331 hastanın dahil edildiği bu meta-analizde bakılan primer son nokta olarak, BASDAI ve BASFI'nun egzersiz ve kontrol grubundaki iki zaman noktası arasındaki farklara bakılmıştır. Bu meta-analizde egzersizin tüm çalışmalarda BASDAI ve BASFI üzerinde olumlu bir etki yaptığı belirlenmiştir. Ancak optimum rehabilitasyon şekli ile ilgili net bir veri elde edilememiştir. En iyi egzersiz programlarının türünü, sıklığını ve süresini belirlemek için yeni çalışmaların gerekliliği vurgulanmıştır. Bilim dalımızda 2016 yılında yapılan bir çalışmada<sup>[7]</sup> 24 AS hastası, bilişsel egzersiz terapi yaklaşımı olarak adlandırılan çok boyutlu bir grup egzersiz programına alındı. Bu yaklaşım, ağrı ve cinsel bilgi yönetiminde bilişsel süreçleri, pilates egzersizlerini ve ruh hali durumunun dans tedavisi yoluyla farkındalığını içeren yenilikçi bir tekniktir. Hastalar 12 hafta boyunca haftada üç kez egzersiz programına katıldılar. Hastaların egzersiz programı sonunda Bath AS Global indeksi, BASDAI, SpA'da sağlık değerlendirme anketi, AS yaşam kalitesi ve Back Depresyon indeksinde skorlarında başlangıçtaki değerlerine göre anlamlı farklılıklar vardı ( $p < 0,05$ ). Sonuç olarak AS hastaları için çok boyutlu egzersiz programının semptomlar üzerindeki olumlu etkileri nedeniyle, dikkate alınması gerektiği vurgulanmıştır.

Kanıtlar, axSpA hastalarının hastalıklarının her aşamasında sık sık egzersiz yapması gerektiğini ve bunun klinik sonuçları iyileştirdiğini göstermektedir. Ancak klinik uygulamada görülen hastalık aktivitesi ve geniş hasar nedeniyle egzersiz tedavisine başlamak ve devam etmek mümkün olmayabilir. Tüm egzersiz rejimleri, rehabilitasyon programlarına hasta eğitiminin eklenmesiyle geliştirilebilir. AS'de fiziksel aktivite ile ilgili diğer bazı detaylar aşağıda belirtilmiştir:

- Aerobik aktivitenin her hastaya bireysel olarak uyarlanması gereklidir (fiziksel kapasite, eklem kısıtlamaları, ağrı ve motivasyon durumuna göre) (örneğin; yürüme, yüzme, bisiklete binme gibi).
- Zayıf kasların güçlendirilmesi (abdominal zincir, paravertebral kaslar, iliopsoas gibi) önemlidir.

- Arka kasların gerilmesi (hamstring, paravertebral kaslar gibi) sağlanmalıdır.

### Sigaranın Bırakılması

Sigarayı bırakmak muhtemelen her birey için olumlu sağlık etkilerine sahipken, axSpA hastaları için özellikle önerilmelidir, çünkü sigara içme ve hastalık aktivitesi ile, manyetik rezonans görüntüleme (MRG) enflamasyon ve sindesmotit oluşumu arasında yerleşik bir ilişki vardır.<sup>[8-10]</sup> Bu pozitif ilişkilere rağmen, sigarayı bırakmanın axSpA'lı hastaların belirti ve semptomları üzerindeki olumlu etkisini gösteren yeterli çalışma bulunmamaktadır.

### 3. Farmakolojik Tedaviler

Non-steroidal anti-enflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) ve fizyoterapi nr-axSpA'lı olanlar da dahil olmak üzere, axSpA'lı tüm hastalar için ilk tedavinin temel taşları olmaya devam etmektedir. AxSpA'daki farmakoterapi NSAİİ'lere, geleneksel sentetik-hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçlara (sDMARD) ve biyolojik-hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçlara (bDMARD) ayrılabilir.

#### Non-steroidal Anti-enflamatuvar İlaçlar

NSAİİ'ler, axSpA hastaları için uzun yıllardır kullanılmaktadır ve hastalık aktivitesini azalttığı ve fonksiyonunu artırdığı gösterilmiştir. ASAS/EULAR kılavuzunda aktif axSpA'lı hastalar için bDMARD'lardan önce bir veya iki farklı NSAİİ'nin etkin dozda ve yeterli süre kullanılması gerektiği vurgulanmıştır.<sup>[11]</sup>

NSAİİ'ler siklooksijenaz enzimini (COX) bloke ederek ağrıyı ve enflamasyonu azaltır. COX-1 ve COX-2 olmak üzere iki COX izoformu vardır. NSAİİ'ler COX-1 ve COX-2'deki seçiciliklerine göre sınıflandırılabilir. Geleneksel NSAİİ (Seçici olmayan COX inhibitörleri: ibuprofen, naproksen, ketoprofen ve indometasin gibi; daha çok COX-2'yi inhibe edenler: nimesulid, meloksikam gibi) ve seçici/spesifik COX-2 inhibitörleri (seleksoksib, etorikoksib, rofekoksib gibi) olarak sınıflandırılabilir. Hem geleneksel hem de seçici/spesifik COX-2 inhibitörü NSAİİ'ler etkilidir, ancak bu ajanların olumsuz kardiyovasküler, renal ve gastrointestinal olaylarla ilişkili olduğu bilinmektedir.<sup>[12]</sup>

NSAİİ'lerin AS'deki etkinlikleri, çeşitli RKÇ'lerde değerlendirilmiştir ve her ne kadar kapsamı ve metodolojisi farklı olsa da meta-analizlerin her biri NSAİİ'lerin plaseboya kıyasla üstün etkinliği olduğunu vurgulamıştır.<sup>[13-15]</sup> NSAİİ'ler nr-axSpA'da, 4. haftada ASAS40 yanıtında %35'lik bir yanıtla r-axSpA ile benzer etkinliğe sahiptir. Bu durum, önemli bir grubun

NSAİİ'lere iyi bir cevabı olmasına rağmen ilave tedaviye ihtiyaç duyan büyük bir grup kaldığını da göstermektedir.<sup>[16]</sup> AxSpA hastaları için NSAİİ'lerin etkileri ve yan etkileri bir sistematik derlemede<sup>[12]</sup> değerlendirilmiştir ve Tablo 1'de bazı çalışmalar özetlenmiştir. Bu derlemede NSAİİ'lerin plasebo ile kendi aralarında ya da tek NSAİİ'nin düşük ve yüksek dozu ile karşılaştıran çok sayıda çalışma değerlendirilmiştir. Orta ila yüksek kaliteli kanıtlara dayanarak, hem geleneksel hem de COX-2 NSAİİ, kısa vadede (12 haftaya kadar) axSpA hastaları için plasebodan daha güvenli ve daha etkili sonucuna varılmıştır. Orta ila yüksek kalitede kanıtlar, iki NSAİİ sınıfı arasında fayda veya zarar açısından bir fark olmadığını ve çeşitli NSAİİ'lerin eşit derecede etkili olduğunu göstermiştir.

Geleneksel NSAİİ, seçici/spesifik COX-2 inhibitörü NSAİİ'ler ve plasebo arasında güvenlik açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Bu durum, axSpA hasta popülasyonunda NSAİİ sınıfının kısa süreli kullanımının, artan gastrointestinal risk veya diğer advers olaylar ile ilişkili olmadığı anlamına geldiği sonucuna varılmıştır. Sonuç olarak, bu çalışmalardan çeşitli NSAİİ'lerin eşit derecede etkili olduğu sonucuna varılabilir.

Genel olarak NSAİİ'lerin etkinliği veya yan etkiler üzerinde net bir doz etkisi bulunamamıştır. Bu bulgu, sadece birkaç farklı NSAİİ'nin (selekoksisib, etorikoksib, meloksikam ve ksipropfen) birkaç dozunu karşılaştıran çalışmalardan elde edilmesine rağmen, advers olay riskini en aza indirmek için daha düşük bir NSAİİ dozu seçmenin tercih edilebileceğini göstermektedir. Bununla birlikte çoğu uzman klinik uygulamadaki deneyimlerine dayanarak, axSpA hastalarını tedavi etmek için nispeten yüksek dozlarda NSAİİ (150 mg diklofenak veya eşdeğer bir NSAİİ dozu) kullanır.<sup>[17]</sup> Optimal NSAİİ dozunun belirlenebilmesi için daha kapsamlı veriler gerekmektedir. AS tedavisinde etkili NSAİİ dozu hastadan hastaya değişebilmesine rağmen tipik NSAİİ ve maksimum dozları Tablo 2'de verilmiştir.

**Tablo 1.** Non-steroid anti-enflamatuvar ilaçların aksiyel spondiloartrit etkinliklerinin karşılaştırılması

Geleneksel NSAİİ ve plasebo			
Etkin madde	Yazar	Anlamli fark saptanan parametreler	Fark bulunamayan parametreler
Naprosken 500 mg ve plasebo	Barkhuizen ve ark. <sup>[18]</sup>	VAS-ağrı, BASDAI, hasta global değerlendirme, CRP, ASAS20, BASFI	-
Ketoprofen 200 mg ve plasebo	Dougados ve ark. <sup>[19]</sup>	VAS, hasta global değerlendirme, CRP, BASFI, göğüs ekspansiyonu	-
Meloksikam 15 mg ve plasebo	Dougados ve ark. <sup>[20]</sup>	VAS, hasta global değerlendirme, CRP, göğüs ekspansiyonu	-
Naprosken 1000 mg ve plasebo	Gossec ve ark. <sup>[21]</sup>	VAS-ağrı, BASDAI, hasta global değerlendirme, ASAS20, BASFI	ASAS parsiyel remisyon
COX-2 seçici NSAİİ ve Plasebo			
Selekoksib 400 mg ve plasebo	Barkhuizen ve ark. <sup>[18]</sup>	VAS-ağrı, BASDAI, hasta global değerlendirme, ASAS20, BASFI,	CRP
Selekoksib 200 mg ve plasebo	Dougados ve ark. <sup>[19]</sup>	VAS, hasta global değerlendirme, CRP, BASFI	Göğüs ekspansiyonu
Etorikoksib 90 mg ve plasebo	Gossec ve ark. <sup>[21]</sup>	VAS-ağrı, BASDAI, hasta global değerlendirme, ASAS20, BASFI, ASAS parsiyel remisyon	-
COX-2 seçici NSAİİ ve geleneksel NSAİİ'leri karşılaştırılması			
Celecoxib 400 mg ve naprosken 500 mg	Barkhuizen ve ark. <sup>[18]</sup>		VAS-ağrı, BASDAI, hasta global değerlendirme, CRP, ASAS20, BASFI
Selekoksib 200 mg ve ketoprofen 200 mg	Dougados ve ark. <sup>[19]</sup>		VAS, hasta global değerlendirme, CRP, BASFI, göğüs ekspansiyonu
Selekoksib 400 mg ve diklofenak 75 mg	Sieper ve ark. <sup>[22]</sup>		VAS-ağrı, BASDAI, hasta global değerlendirme, CRP, ASAS20, BASFI, BASMI
Etorikoksib 90 mg ve Naprosken 1000 mg	Gossec ve ark. <sup>[21]</sup>		VAS-ağrı, BASDAI, hasta global değerlendirme, ASAS20, BASFI, ASAS parsiyel remisyon
Düşük doz ve yüksek doz NSAİİ'lerin karşılaştırılması			
Selekoksib 200 mg ve seleksoksib 400 mg	Barkhuizen ve ark. <sup>[18]</sup>		VAS-ağrı, BASDAI, hasta global değerlendirme, CRP, ASAS20, BASFI
Meloksikam 15 mg ve meloksikam 22,5 mg	Dougados ve ark. <sup>[20]</sup>		VAS, hasta global değerlendirme, CRP
Selekoksib 200 mg ve selekoksib 400 mg	Sieper ve ark. <sup>[22]</sup>		VAS-ağrı, BASDAI, hasta global değerlendirme, CRP, ASAS20, BASFI, BASMI
Etorikoksib 90 mg ve Eorikoksib 120 mg	Gossec ve ark. <sup>[21]</sup>		VAS-ağrı, yan etkiden dolayı ilacı bırakma, BASDAI, hasta global değerlendirme, ASAS20, BASFI, ASAS parsiyel remisyon

NSAİİ: Non-steroid anti-enflamatuvar ilaçlar, VAS: Visual analog skala, BASDAI: Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite indeksi, CRP: C-reaktif protein, BASFI: Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel indeksi, BASMI: Bath Ankilozan Spondilit Metroloji indeksi, COX: Siklooksijenaz, ASAS: Assessment of spondyloarthritis international society

**Tablo 2.** Non-steroid anti-enflamatuvar ilaçların aksiyel spondiloartrit dozları

İlaç adı	Ülkemizdeki doz formları	Maksimum doz
Asetmetazin	60-90 mg	180 mg
Naprosken	250-500-750 mg	1500 mg
Piroksicam	20 mg	40 mg
Sulindak	500 mg	1500 mg
Selekoksib	100 - 200 mg	400 mg
Diklofenak	25-50-75-100 mg	150 mg
Etodolak	200-300-400-500-600 mg	1200 mg
İbuprofen	400-600-800 mg	2400 mg
İndometasin	25 mg	200 mg
Meloksikam	7,5-15 mg	15 mg

NSAİİ'lerin radyografik ilerlemeyi önleme kabiliyetleri konusunda tartışmalar devam etmektedir. Wanders ve ark.<sup>[23]</sup> araştırmasında, düzenli selekoksib kullanımının ihtiyaca göre selekoksib kullanımı ile karşılaştırıldığında radyografik progresyonu daha fazla önlediği gösterilmiştir. Bununla birlikte, Sieper ve ark.<sup>[24]</sup> daha yakın tarihli randomize kontrollü bir diklofenak çalışmasında, radyografik progresyonda herhangi bir farklılık gösterilmemiştir. Erken axSpA hastalarını içeren bir başka çalışmada,<sup>[25]</sup> naprosken ile 28 haftalık tedaviden sonra, omurga ve sakroiliak MRG enflamasyon skorlarında önemli bir azalma olduğu gösterilmiştir. Ancak MRG ile tespit edilen lokal enflamasyonun NSAİİ ile azalıp azalmadığı ise belirsizliğini korumaktadır.

NSAİİ'lerin kullanımıyla ilgili tartışmalı bir başka konu, gerektiğinde veya sürekli mi alınmaları gerektiği olmuştur. Akkoc ve ark.<sup>[26]</sup> derlemesinde NSAİİ'lerin bir yıl boyunca düzenli kullanımının, ağrı ve fonksiyonda sürekli bir iyileşme gösterdiği vurgulanmıştır. Sürekli ve gerektiğinde NSAİİ tedavisinin kullanımının etkinliğini karşılaştıran, selekoksib, ketoprofen ve plasebo grupları olan 2 yıllık RKC'de,<sup>[27]</sup> NSAİİ'lerle sürekli tedavi gören hastalarda, sürekli gruptaki günlük selekoksib dozunun, gerektiğinde NSAİİ alan gruptakinden sadece %20 daha fazla olmasına rağmen, gerektiğinde NSAİİ'leri kullananlara göre daha az radyografik ilerleme göstermiştir. Bu çalışmada vurgulanması gereken, NSAİİ'lerin radyografik progresyon üzerindeki olumlu etkisinin C-reaktif protein (CRP) seviyelerinin yüksek olduğu hastalarla sınırlı olmasıdır. Alman spondiloartrit insepsiyon kohortu içindeki bir analiz,<sup>[28]</sup> bu sonuçlara benzer bulunmuştur ve yüksek NSAİİ alımı ile daha az spinal radyografik progresyon arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir. Bununla birlikte, AS'li 167 hastayı içeren en son ENRADAS çalışmasında,<sup>[24]</sup> iki yıl boyunca diklofenak ile sürekli tedavi, gerektiğinde kullanılan tedaviye kıyasla radyografik ilerlemeyi azaltmamıştır. Sonuç olarak, mevcut kanıtlar tüm AS hastalarında NSAİİ'lerin sürekli kullanılmasını önermek için yeterli olmadığı sonucuna varılabilir.

Bir diğer dikkat edilmesi gereken konu, çoğu axSpA hastası bDMARD'yi başladıktan sonra NSAİİ'leri almamaktadır. Bununla birlikte çalışmalar NSAİİ ve bDMARD kombinasyonunun bir faydası olduğunu da göstermektedir. Bu nedenle NSAİİ'lerin bDMARD monoterapisine yetersiz yanıt verenlerde tedaviye eklenmesi göz önünde bulundurulabilir.

## Kortikosteroidler

Kortikosteroidler axSpA için nadiren kullanılmaktadır. AS hastalarında glukokortikoidlerin sistemik kullanımı ile ilgili çok kısıtlı veriler vardır.<sup>[26]</sup> Az hasta sayılı bir 2 haftalık RKC'de, İki farklı oral prednizolon dozunun (20 ve 50 mg/gün) plaseboya karşı etkinliği incelenmiş. Sadece oral 50 mg prednizolonun plaseboya göre üstün kısa süreli etkinlik gösterdiği sonucuna varılmıştır.<sup>[29]</sup> Başka bir steroid çalışmasında<sup>[30]</sup> yavaş salınımlı prednizolonun etkinliği ve güvenliği, ASAS sınıflandırma kriterlerine göre axSpA tanısı olan 41 hastada geriye dönük olarak bakılmıştır. Geceleri alınan yavaş salınımlı 5 mg'lik prednizolon ile 12 haftalık tedaviden sonra spinal ağrı, periferik ağrı, yorgunluk ve sabah sertliği ile akut faz reaktan düzeylerinde önemli düşüşler gözlenmiştir. Ayrıca, BASDAI50 yanıtı hastaların %50'sinde sağlanmıştır. Steroid çalışmalarından elde

edilen veriler çok sınırlı olduğundan yorum yapmak zordur. Bununla birlikte kısa süreli tedavide steroidlerin, periferik artritlerin poliartiküler alevlenmesinde ve hamilelikteki alevlenmelerinde veya enflamatuvar barsak hastalıklarının eşlik ettiği alevlenmelerde çok önemli ajanlar olduklarının tekrar vurgulanması gerekir.

Lokal steroid enjeksiyonlarının aktif entezit veya periferik artrit tedavisi üzerindeki etkisi, axSpA hastalarında çalışılmamıştır.<sup>[26]</sup> Bununla birlikte, lokal sakroiliak steroid enjeksiyonlarının etkinliği bir dizi kontrolsüz çalışmada değerlendirilmiştir.<sup>[31]</sup> Genel olarak yapılan bu çalışmalar, steroid ile yapılan lokal sakroiliak eklem enjeksiyonlarının sakroiliak ağrının kontrolünde etkili olduğunu gösterse de iyi kurgulanmış ileri dönük çalışmalara ihtiyaç vardır.<sup>[32,33]</sup> Topikal ve oral steroidler, üveit veya enflamatuvar barsak hastalığı gibi eklem dışı belirtilerin alevlenmelerini tedavi etmek için sıklıkla kullanılmaktadır.

## Konvansiyonel Sentetik DMARD

Metotreksat (MTX) veya sülfasalazin (SSZ) gibi geleneksel sDMARD'lerin, aksiyel hastalık için etkili olmadığı gösterilmesine rağmen periferik eklem tutulumu olan axSpA hastalarında etkili oldukları gösterilmiştir.<sup>[26]</sup>

SSZ AS'de en yaygın olarak incelenen DMARD'dir. Daha önce yapılan bir meta-analizin güncellenmesinde, AS tedavisinde SSZ'nin ağrı, hastalık aktivitesi, radyografik progresyonun azaltılması, fiziksel fonksiyon ve spinal mobilitenin iyileştirilmesinde herhangi bir yararını destekleyen kanıt bulunamamıştır. Bu meta-analize dahil edilmemiş plasebo kontrollü, semptom süresi <5 yıl olan erken AS veya andiferansiye SpA'lı 242 hastanın olduğu bir RKC'de<sup>[34]</sup> erken hastalık evrelerinde SSZ'nin etkinliği değerlendirilmiştir. Çalışmanın birincil sonucunda, 24. haftadaki ortalama BASDAI'daki iyileşmenin SSZ ve plasebo grupları arasında anlamlı bir farklılık göstermediğidir. SSZ'nin TNF inhibitörlerine (TNFi) kıyasla etkinliği AS'de ve erken axSpA'da değerlendirilmiştir.<sup>[35,36]</sup> Her iki çalışmada da TNFi'nin SSZ'ye göre klinik bulguların iyileşmesi konusunda daha etkin olduğu görülmüştür ve son araştırmada ayrıca MRG'deki enflamatuvar lezyonlarının iyileşmesinde anti-TNF ajanların üstünlüğü tespit edilmiştir.<sup>[26]</sup>

AS'de MTX üç küçük kontrollü çalışmada incelenmiştir.<sup>[37-39]</sup> Bu denemeleri içeren bir meta-analizde,<sup>[40]</sup> AS tedavisinde MTX'in herhangi bir faydasını desteklemek için yeterli kanıt olmadığı ancak daha iyi bir açıklama için büyük örneklemli yüksek kaliteli RKC'lere duyulan ihtiyaca vurgu yapılmıştır. İki RKC,<sup>[41,42]</sup> MTX'in

anti-TNF ilaçlarıyla kombinasyon halinde kullanıldığında tedaviye etki sağlayıp sağlamadığını test etmiştir. Bir yıllık, ileri dönük, randomize bir çalışmada yalnız infliksimab alan hastalar ile infliksimab ve MTX'i kombinasyon halinde alan hastalar karşılaştırıldığında 58. haftadaki ASAS20 cevap oranında önemli bir fark görülmemiştir. Benzer şekilde, MTX'in infliksimab ile kombinasyon halinde kısa süreli faydalarını değerlendiren bir RKC, ek bir klinik veya MRG bulgularında düzelme olmadığını bildirmiştir.<sup>[43]</sup>

AS'de leflunomidin etkinliği sadece küçük çift kör bir RKC'de değerlendirilmiştir. Tedavi ve plasebo grupları arasında 6 aylık ASAS20 yanıtında anlamlı bir fark görülmemiştir.<sup>[44]</sup>

Ayrıca klasik DMARD olarak kabul edilmese de, AS'de kullanılabilecek talidomid ve bifosfonatlar çalışmalarını<sup>[45,46]</sup> gözden geçirecek olursak, talidomid ile bazı açık etiketli denemelerde bazı olumlu sonuçlar rapor edilmiştir. Bununla birlikte, bu ilacın yaygın kullanımı, dar terapötik penceresi ve sık görülen yan etkileri nedeniyle sınırlıdır. Pamidronatın AS tedavisinde bir etkisi olduğuna dair kesin kanıt yoktur.<sup>[26]</sup> Küçük kontrolsüz açık etiketli çalışmalar sadece küçük bir klinik iyileşme veya hiç iyileşme olmadığını göstermiştir. Yüksek ve düşük dozda pamidronatı karşılaştıran bir çift kör RKC, daha yüksek dozlarla tedavi edilen hastalarda daha olumlu klinik sonuçlar bildirmiştir. Aktif AS hastalarında yapılan son bir RKC'nin yüksek intravenöz neridronat dozları, hastalık aktivitesinin kontrolünde infliksimab kadar etkili bulunmuştur. Bununla birlikte, bu veriler rutin klinik uygulamada bifosfonatların kullanımını düşünmek için yeterli değildir.<sup>[47-51]</sup>

Şu anda axSpA'da, kombine sDMARD ve bDMARD tedavisinin bDMARD monoterapisinden daha etkili olduğunu gösteren çok az kanıt vardır. Sonuç olarak axSpA tedavisi için Amerika Romatoloji Derneği (ACR) ve EULAR önerilerine göre aksiyel hastalıklarda SSZ veya başka bir DMARD önerilmemektedir. Ancak, her iki kuruluş da periferik artritli hastalarda SSZ'nin düşünülmesini önermektedir. Günlük pratikte periferik tutulumu baskın hastalarda SSZ ve MTX kombinasyonu da uzman görüşüne göre belirli hastalarda kullanılabilir.

## Biyolojik DMARD

AxSpA tedavisinde çoğu hastada sadece NSAİİ'ler ile başlanır. Ancak NSAİİ'ler hastaların bir kısmında yeterli etkinliğe ulaşmamaktadır.<sup>[52,53]</sup> bDMARD'lar, axSpA tedavisi için etkinlikleri birçok çalışma ile kanıtlanmış etkili tedavilerdir.<sup>[54]</sup> bDMARD'lerin r-axSpA'da ve daha sonra nr-axSpA'da olumlu sonuçları ile axSpA'daki etkinlikleri

çalışmalarda gösterilmiştir. Bu ilaçlar için kanıtların çoğu, TNFi ile plaseboya karşı tedavi edilen AS hastalarını içeren faz 3 randomize çift kör plasebo-kontrollü klinik çalışmalardan gelir. Çalışmalar, bir bDMARD ile tedavi edilen axSpA hastalarının 12. haftada hastaların yaklaşık %60'ının ASAS20 yanıtına ulaştığını, hastaların yaklaşık %40'ının ise ASAS40 yanıtına ulaştığını göstermiştir. Adalimumab, etanersept, sertolizumab, golimumab ve infliksimab r-axSpA endikasyonunda; adalimumab, sertolizumab, etanersept ve golimumab ise Avrupa'da nr-axSpA endikasyonunda kullanılmaktadır.<sup>[55]</sup> Tablo 3'te r-axSpA ve nr-axSpA çalışmaları birlikte verilmiştir. Ancak r-axSpA ve nr-axSpA hastaları arasında, özellikle objektif enflamasyon belirtileri olmadığında TNFi'ye klinik cevaplarında farklılıklar vardır.<sup>[56]</sup> İnfliksimab ve etanerseptin iki RKC'den elde edilen verilerin bir arada analizine dayanarak normal CRP ve kısa hastalık süresi ( $\leq 5$  yıl) olan klasik AS hastalarında BASDAI50 yanıtı elde etme olasılığının %65 kadar yüksek olduğu bulunmuştur.<sup>[57]</sup> Buna karşılık, adalimumab ve etanerseptin nr-axSpA çalışmalarında, başlangıçta normal CRP seviyeleri olan hastalarda elde edilen 12. haftadaki ASAS40 cevap oranları, aktif tedavi kollarında plasebo kollarına kıyasla sadece minimal olarak daha yüksek bulunmuştur (sırasıyla %27'ye karşı %18 ve %20,7'ye karşılık %12,5).<sup>[58,59]</sup> Bunu destekler nitelikte İsviçre kayıt sisteminde yapılan başka bir çalışmada<sup>[60]</sup> TNFi'nin 1. yıldaki ASAS40 yanıt oranının AS hastalarında nr-axSpA'lı hastalardan (%48,1'e karşılık %29,6; p=0,02) anlamlı olarak daha iyi olduğu bulunmuştur. R-axSpA ve nr-axSpA'lı hastalar arasında TNFi'ye klinik cevaplardaki bu farklılık, özellikle objektif enflamasyon belirtilerinin olmaması ile açıklanmıştır. Tüm axSpA çalışmalarından elde edilen verilere göre TNFi'ye iyi cevap için bazı prediktörler vardır. Bunlar arasında erkek cinsiyet, düşük BASFI, artmış CRP, daha kısa hastalık süresi, HLA-B27 pozitifliği ve MRG'de aktif enflamasyon bulguları olması yer almaktadır.<sup>[61-64]</sup>

TNF inhibitörleri ile tedavi edilen AS hastalarında MRG'de aktif enflamasyonda önemli bir azalma gösterilmiştir. Bazı çalışmalarda TNFi'nin AS'de radyografik ilerlemeyi engellediğine dair bazı kanıtlar olsa da axSpA'nın radyografik ilerlemesini önlemek için NSAİİ ve bDMARD'lerin başlamaları için ideal kombinasyon ve zamanlama konusunda daha fazla değerlendirmeye ihtiyaç vardır. Bununla birlikte, RKC'lerin radyolojik verilerinin 2 yıllık takiplerinde TNFi'nin radyografik ilerleme üzerine etkisi olmadığını ortaya koyan çalışmalar da mevcuttur.<sup>[65]</sup> Sonuç olarak TNFi'lerinin radyografik ilerlemeyi durdurup durdurmadığı net değildir. AxSpA'daki spinal radyografik değişimin yavaş ilerlemesinden dolayı,

bu değişimi göstermenin biçimsel açıdan zor olduğu da unutulmamalıdır.

SpA'nın patogeneğinde IL-17/IL-23 ekseninin daha iyi anlaşılması, axSpA, psöriyatik artrit (PsA) ve psöriyazis için yeni bir tedavi yolu açan secukinumab gibi IL-17A'yı hedef alan ilaçların ortaya çıkmasına neden olmuştur. MEASURE çalışmalarında AS'de secukinumabın etkinliği gösterilmiştir. AS'de secukinumab yoluyla IL-17A'nın blokajıyla, ASAS40 yanıtında AS için TNFi çalışmalarından elde edilen verilere benzer şekilde yaklaşık %40'lik yanıt alınmıştır. AS tedavisinde önemli bir alternatif olmaya adaydır.<sup>[66,67]</sup>

## Biyobenzerler

Biyolojik ilaçların pahalı olmasından dolayı kullanımlarında önemli bir maliyet söz konusudur. Biyobenzer, Dünya Sağlık Örgütü tarafından zaten lisanslı bir referans biyoterapötik ürüne kalite, güvenlik ve etkinlik açısından benzer bir biyoterapötik ürün olarak tanımlanmaktadır. Biyobenzerlerin ortaya çıkması, referans tıbbi ürüne göre daha fazla hastanın biyolojik tedaviye erişmesini sağlayan önemli tasarruf vaadi sunmaktadır. Sağlık hizmetleri maliyetlerinin yönetimi gittikçe daha sıkı hale geldikçe, orijinal molekülden biyobenzerlere zorunlu olmayan bir geçiş politikası ortaya çıkmıştır. Almanya, Fransa ve İngiltere'nin, biyobenzerlerin kullanılmasıyla birlikte 2007-2020 arasında 2,3 milyar ile 11,7 milyar Euro arasında tasarruf sağladığı tahmin edilmektedir.

İnfliksımab, etanersept ve adalimumabın biyobenzerleri European Medicines Agency (EMA) tarafından onaylanmıştır. EULAR, orijinal molekülden ilgili biyobenzerine geçmenin etkili ve güvenli olduğunu belirtmiştir ancak mevcut veriler bu prosedürü önermek için yeterince açık değildir. Bununla birlikte klinisyenler hastanın bakış açısını da dikkate almalıdır.

İnfliksımab biyobenzeri Remsima/Inflectra olarak bilinen CTP-13, Eylül 2013'te EMA tarafından onaylanan ilk biyobenzerdir. Bir başka infliksımab biyobenzer, SB2/Flixabi, Mayıs 2016'da onaylandı. Ocak 2016'da EMA, ilk etanersept biyobenzeri olan diğer adı Benepali olarak bilinen SB4'ü onayladı. Mart 2017'de EMA, ilk adalimumab biyobenzer Amgevita/Solymbic olarak bilinen SB5'i onayladı. Halen preklinik ve klinik denemelerde 700 biyobenzer ürün bulunmaktadır. Tablo 4'te axSpA endikasyonu ile ilgili infliksımab ve adalimumab biyobenzer çalışmaları özetlenmektedir.<sup>[68]</sup>

PLANETAS uzatma çalışması, AS'li hastalarda orijinal infliksımab molekülünden biyobenzer CT-P13'e geçişin güvenlik veya etkinlik üzerinde olumsuz etki olmadan mümkün olduğunu gösteren ilk çalışmadır. Bu çalışmada

biyobenzer infliksımab etkili ve iyi tolere edilmiştir.<sup>[69]</sup> NOR-SWITCH çalışmasından elde edilen bulgular (önceden belirlenmiş %15'lik eşit etkinlik payı vardır), infliksımabdan CT-P13'e geçmenin, orijinal infliksımab ile devam eden gruba göre hastalıkta kötüleşmenin daha düşük olmadığını göstermiştir. İki tedavi grubu arasında güvenlik veya immünojenite açısından bir farklılık bulunmamıştır. Sonuç olarak, çalışma sonuçları hastaların orijinallerinden biyobenzer infliksımaba geçebileceğini desteklemektedir.<sup>[70]</sup> Gerçek yaşam verisi olan DANBIO veri tabanından<sup>[71]</sup> RA, PsA veya AxSpA'lı 1548 hastayı içeren bir çalışmada, hastalık aktivitesinin orijinal molekülden biyobenzerlere geçtikten 3 ay sonra büyük ölçüde etkilenmediğini göstermiştir. Mevcut çalışmalardan elde edilen tüm sonuçlar biyobenzerlerin klinik etkinlik ve güvenlik açısından orijinal moleküle benzer olduğunu göstermektedir.

ABP 501 ve SB5 adalimumab biyobenzeri çalışılan ilaçlardır. Plak psöriyazis ve RA'da adalimumab orijinal molekülü ile karşılaştırılmıştır. Karşılaştırmalı faz 3 çalışmalarında etkinlik, güvenlik ve immünojeniklik açısından orijinal moleküle benzer bulunmuştur.<sup>[74-76]</sup>

Biyobenzer geliştirilme sürecinde maliyeti düşürmenin yöntemi ekstrapolasyon (uyarlama) olarak bilinen endikasyon genişletmedir. İlaçların etki mekanizması önceden bilindiği durumlarda, bazı endikasyonlarda orijinal ilaç ile biyobenzerin karşılaştırılabilir olduğu gösterildikten sonra, orijinal ilacın diğer endikasyonlarda çalışma yapılmaksızın biyobenzer ürünün ruhsatlandırılması olarak tanımlanmaktadır. Böylelikle birçok endikasyonda çalışma yapma şartı ortadan kalktığı için ilaç maliyetinde belirgin düşüş sağlanabilir. Ekstrapolasyon son yıllarda biyolojikler için uygulanmaktadır. Biyobenzerlerin ekstrapolasyonlu endikasyonları dahil olmak üzere tüm lisanslı endikasyonlarda sonuçları orijinal molekülde beklenildiği gibidir.<sup>[77]</sup>

AS tedavisinde kayda değer ilerlemelere rağmen, önemli sayıda hastada düşük hastalık aktivitesine (BASDAI  $\leq 4$  ve ASDAS  $< 2,1$ ) ulaşılamamaktadır. Baraliakos ve ark.<sup>[78]</sup> 220 axSpA hastası ile yaptıkları geriye dönük bir çalışmada, hastaların NSAİİ, anti-TNF ve IL-17 inhibitör kullanılmasına rağmen %10 hastada düşük hastalık aktivitesine ulaşılamamıştır. Her ne kadar biyolojik tedaviler SpA tedavisinde çığır açsa da karşılanmamış ihtiyaçlar olduğu aşikardır.

AS seyri hastadan hastaya farklı olsa da zaman içerisinde radyolojik progresyon görülmektedir. TNFi kullanılmadan radyolojik progresyonun yıllık 1,0 modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spine score (mSASSS) birimi

civarında olduğu düşünülmektedir. OASIS kohortundaki adalimumab, etanersept ve infliksimab kullanan hastalarda bu radyolojik artışın yine 0,9-1,0 birim arasında olduğu bulunmuştur.<sup>[79]</sup> TNFi, erken ve geç dönem hastalıkta farklı etkilere sahip olabilir. Bu konuda çeşitli hipotezler bulunmaktadır. Maksymowych<sup>[80]</sup> TNF-brake hipotezine göre erken enflamatuvar lezyonlar; kemik formasyonu yolağı aktive olmadan tedavi başlanırsa sekelsiz iyileşebilir. Ancak lezyon olgunlaşmış ve yolak tetiklenmişse, TNF'nin kemik formasyonunu yavaşlatıcı rolü olabilir. TNFi ile blokajın ortadan kaldırılması bu azaltıcı etkiyi yok edebilir.

MEASURE 1 çalışmasında radyografik progresyon için başlangıçta ve 104. haftada mSASSS bakılmıştır. MSASSS'de 2 yıl secukinumab tedavisi ile ortalama değişim genel olarak 0,30+ -2,53 idi. Secukinumab'da 104. haftadaki ortalama mSASSS değişikliği erkeklerde, bazal sindesmofiti olanlarda, sigara içenlerde, başlangıçta yüksek CRP'si olanlarda daha yüksek bulunmuştur. Ancak bu değişimin TNFi kullanan hastalarla karşılaştırılması, çalışma tasarımları ve popülasyonlardaki farklılıklar nedeniyle önerilmemektedir. Secukinumab, 4 yıllık tedavi sonrasında düşük bir radyografik progresyon oranı ile ilişkili bulunmuştur.<sup>[81]</sup> MEASURE 1'de başlangıçta secukinumab 150 mg'ye randomize edilen ve 4 yıl tedaviyi tamamlayan 78 hastadan 71'inde başlangıçta ve 208. haftada değerlendirilebilir grafisi vardı. Hastaların %79'unda kesin radyografik progresyon yoktu (başlangıca göre mSASSS'de değişim <2).<sup>[81]</sup>

Yakın dönemde yayınlanan sertolizumabın axSpA'da radyografik progresyon üzerindeki etkisine bakılan bir çalışmada, başlangıçta ve 204. haftada görüntülemesi olan 137 hastada mSASSS skoruna bakılmıştır. Hastaların %81'inde radyografik progresyon (progresyon mSASSS skorunda  $\geq 2$  puan artması olarak tanımlanmıştır) görülmemiştir.<sup>[82]</sup> TNF brake hipotezi ve diğer hipotezlerde ek kanıtlara ihtiyaç duyulmaktadır.

### İleri Evre AS'de İlaç Tedavisi

Lomber omurgada iki bitişik vertebrada köprüleşme şeklinde sindesmofit ve/veya füzyon olması ileri evre AS olarak tanımlanır.<sup>[3]</sup> AxSpA çalışmalarının aksine ileri evre AS için bDMARD çalışmaları çok azdır, çünkü sıklıkla bu hastalar klinik çalışmalardan dışlanmaktadır.

2014 yılında HUR-BİO veritabanından yapılan bir çalışmada<sup>[83]</sup> biyolojik DMARD kullanan 630 AS hastasının ileri evre AS olan %19'u dahil edildi. Bu hastaların, spinal ankilozu olmayan AS ile karşılaştırıldıklarında bazal hastalık aktiviteleri benzer olmasına rağmen ileri evre AS'de daha yüksek bir ilaçta kalımı mevcut olduğu görüldü. SPINE çalışması<sup>[84]</sup> özellikle şiddetli, ileri AS'li hastalarda (spinal

grafide sindesmofit varlığı) ilk randomize, plasebo kontrollü çalışmadır ve bu hasta popülasyonunda etanerseptin etkinliği araştırılmıştır. Etanerseptin şiddetli ve ilerlemiş hastalığı olan hastalarda semptom ve hastalık şiddetinde (spinal mobilite ve solunum fonksiyonu açısından) önemli iyileşmelerle ilişkili olduğunu gösterilmiştir. Bununla birlikte, SPINE çalışmasındaki 12 haftalık çift kör tedavi süresi, bu hasta popülasyonunda etanerseptin etki başlangıcını ve etkinliğini gösterebilse de, etanersept yanıtının sürdürülebilirliği hakkında veri sağlayamamıştır. Bu nedenle, uzun süreli etanersept tedavisi alan şiddetli, ileri derecede AS'li hastaların etanersept ile devam eden tedavi sırasında AS'nin belirti ve semptomlarında daha fazla iyileşme olup olmadığını belirlemek için SPINE çalışmasının ileriye dönük, 12 haftalık, açık etiketli bir uzatması yapılmıştır.<sup>[85]</sup> Etanerseptin şiddetli ve ileri düzeyde aktif AS'li hastalarda uzun vadeli etkinliği değerlendirilmiştir. Bu çalışmanın sonucunda hızlı etki başlangıcına ek olarak, şiddetli ve ileri hastalıkları olan hastalarda etanerseptin faydalı etkilerinin zamanla arttığını vurgulamaktadır. Klinik olarak anlamlı bir etki 2 hafta içinde başlamaktadır ve tedavi 24 haftaya kadar uygulandığında iyileşme devam etmektedir. Sonuçlar etanersept tedavisine devam etmenin hastalık semptomlarının düzelmesinde yararlı olduğunu ve sonuç olarak da ileri, aktif AS hastalarda tedavinin önemini vurgulamıştır.

Adalimumabın AS'li ve ileri yapısal hasarlı hastaları (İkiden fazla spinal segmentte spinal tutulumun radyografik kanıtı ya da bambu kamışı vertebra) tedavi etmedeki etkililiğini ve güvenliğini değerlendirmek için 12 haftalık açık etiketli bir çalışma da yapılmıştır.<sup>[86]</sup> Sonuçlar hafif yapısal hasarı (iki spinal segment ya da daha az spinal tutulumun orta derecede radyografik kanıtı) olan hastalar ile karşılaştırılmıştır. Bu hastalarda enflamatuvar hastalık aktivitesi mevcutsa adalimumab'ın ileri radyografik AS'li hastalar için etkili bir tedavi olduğu kanıtlanmıştır. On iki haftalık tedaviden sonra, ilerlemiş AS'li hastalarda adalimumab etkili ve iyi tolere edilmiştir. Bambu omurgalı hastalar da dahil olmak üzere, ileri spinal ankilozu olan hastalarda, AS belirti ve semptomlarında, ileri radyografik değişiklikleri olmayan hastalara çok benzeyen düzelmeler görülmüştür. Adalimumab bambu omurgalı hastalar da dahil olmak üzere ileri spinal ankilozu olan hastalarda etkili bulunmuştur.

### Biyolojik İlaçlar, AS Tedavisinde Ne Kadar Devam Edilmeli? Kesilebilir Mi? Doz Azaltımı Yapılmalı mı?

AxSpA olan hasta popülasyonunda semptomları kontrol etmek ve disabilitayı önlemek için optimal tedavi dozunun



**Tablo 3.** Radyografik aksiyel spondiloartrit, non-radyografik aksiyel spondiloartri ve ileri evre ankilozan spondilitin klinik çalışmaları<sup>[56-59,84,86]</sup>

r-axSpA	BASDAİ	CRP mg/L	Hastalık süresi, yıl	İlaç dozu	Değerlendirme zamanı (hafta)	ASAS20 yanıtı % aktif/plasebo	ASAS40 yanıtı% aktif/plasebo	ASAS PR aktif/plasebo
Adalimumab	6,3	1,8	11,3	40 mg	12 24	58/21 51/18	40/13 39/13	21/4 22/6
Etanersept	5,8	1,9	10,1	50 mg	12 24	59/28 57/22	45/16 42/10	21/8 17/4
Golimumab	6,8	1	11	50 mg	14 24	59/22 56/23	45/15 44/15	23/5 NA/NA
İnfliksımab	6,6	1,5	7,7	5 mg/kg	24	61/19	47/12	22/1
Sertolizumab pegol				200 mg/ iki haftada	12 24	58/38 68/33	40/19 48/16	23/4 NA/NA
Sertolizumab pegol	6,4	1,4	9,1	400 mg/ dört hafta	12 24	64/38 70/33	50/19 59/16	20/2 25/7
Secukinumab	6,4	7,4**	6,5	iv yükleme dozu, 150 mg/dört hafta	16	61/29	42/13	15/3
Secukinumab	6,6	7,5**	7	sc yükleme dozu, 150 mg/dört hafta	16	61/28	36/11	14/4
<b>nr-axSpA</b>								
Adalimumab	6,4	0,7	10,1	40 mg	12 24	52/31 NA/NA	36/15 NA/NA	16/5 NA/NA
Etanersept	6	0,6	2,5	50 mg	12 24	52/36 NA/NA	33/15 NA/NA	NA/NA NA/NA
Golimumab	6,6	1,5	<1	50 mg	16 24	71/40 NA/NA	57/23 NA/NA	33/18 NA/NA
Sertolizumab pegol				200 mg/iki hafta	12 24	59/40 65/24	48/16 56/14	NA/NA NA/NA
Sertolizumab pegol	6,5	1,2	5,5	400 mg/dört hafta	12 24	63/40 71/24	47/16 45/14	29/6 35/10
İnfliksımab	5,8	5	1,5	5 mg/kg	16	NA/NA	61/18	56/13
<b>İleri evre AS</b>								
Etanersept	6,1	2,1	21	50 mg/hafta	12	67/33	44/23	18/5
Adalimumab*	6,5	1,7	19,5		12	63	54	7

BASDAİ: Bath ankilozan spondilit hastalık aktivite indeksi, CRP: C-reaktif protein, ASAS20, ASAS40, ASAS PR: Assessment of spondyloarthritis international society criteria for 20% improvement, 40% improvement, and partial remission, NA: Not available, r-axSpA: Radyografik aksiyel spondiloartriti, nr-axSpA: Non-radyografik aksiyel spondiloartriti  
\*Stage IV ve V hastalar (omurganın %50'sinden fazla tutulum) alınmıştır, \*\*hsCRP medyanı

**Tablo 4.** İnfliksımab ve adalimumab biyobenzer çalışmaları

Çalışma adı/yazar	Orijinal/biyobenzer	Çalışma Tasarımı	Hasta sayısı	Switch tipi	Switch sonrası izlem
NOR-SWITCH <sup>[70]</sup>	İnfliksımab/CT-P13	Çift kör, RKC	408	bo→bs	52 hafta
PIANET AS <sup>[69]</sup>	İnfliksımab/CT-P13	Çift kör, RKC'nin açık etiketli uzatma çalışması	174	bo→bs	48 hafta
Glintborg ve ark. <sup>[71]</sup>	İnfliksımab/CT-P13	Gözlemsel kayıt sistemi	96	bo→bs	8-16 hafta
Nikipkorou ve ark. <sup>[72]</sup>	İnfliksımab/CT-P13	Gözlemsel tek merkezli çalışma	39	bo→bs	Çeşitli
Benucci ve ark. <sup>[73]</sup>	İnfliksımab/innovator biosimilar	Gözlemsel çok merkezli	41	bo→bs	24 hafta
Weinblatt ve ark. <sup>[74]</sup>	Adalimumab/SB5	Çift kör, RKC	544	bo→bs	24 hafta
Papp ve ark. <sup>[75]*</sup>	Adalimumab/APB501	Çift kör, RKC	308	bo→bs	16 hafta
Cohen ve ark. <sup>[76]**</sup>	Adalimumab/APB501	Çift kör, RKC	526	bo→bs	26 hafta

RKC: Randomize kontrollü çalışma, bo: Orijinal biyobenzer, bs biyosimilar, \*plak psöriyaziste yapılan çalışma, \*\*RA'da yapılan çalışma

ve süresinin tanımlanması, her zaman arzu edilir. Aktif olmayan hastalık durumuna veya düşük hastalık aktivitesine ulaşmak, axSpA'sı olan hastalar dahil, kronik enflamatuvar artritli hastalar için nihai amaçtır. Sürekli remisyonunda olan axSpA'lı hastalarda tedavi doz ve süre aralığının değişimi düşünülebilse de, TNFi tedavisinin remisyon sağlandıktan sonra kesilip kesilemeyeceği açık değildir. Genel olarak yapılan çalışmalarda sürekli TNFi tedavisinin, axSpA'da uzun süreli klinik yanıt veya remisyon olasılığının daha yüksek olmasıyla ilişkili olduğunu öne sürmektedir. TNFi kesildikten sonra hastaların yarısından fazlasında ilk aylarda hastalık alevlenmesi görülmektedir. Tedavinin kesilmesinden sonra remisyonun sürdürülmesi veya nüksetme tahminleri hakkında çok az şey bilinmektedir. Hangi hastaların tedaviyi bıraktıktan sonra remisyonunda kalacağına güvenilir bir şekilde öngörmek mümkün değildir. TNFi bırakıldıktan sonra hastalık alevlenmesi olan hastalara tekrar aynı TNFi başlanmasına rağmen, bu hastaların önemli bir kısmında önceki klinik remisyon durumuna ulaşamamıştır. Çoğu romatolog klinik pratikte, ilaç yan etkileri ve maliyeti gözönüne alarak ve hasta ile ortak karar vererek ilaç dozunun azaltılması ya da ilaç periyotlarının artırılması yoluna başvurur. Genel olarak tedaviyi kesme kararı oldukça dikkatli alınmalı ve en azından şu anda herhangi bir nesnel öngörücü faktörün bulunmadığı durumda tedavi stratejisinin bir hedefi olarak ilaç kesmeyi önermek makul gözükmemektedir.<sup>[87-89]</sup>

#### 4. Gebelikte AS Tedavisi

Gebe ve aktif hastalığı olan AS hastalarında NSAİİ'ler gereklilik halinde kullanılabilir. Ancak NSAİİ'nin ovulasyon ve implantasyonu inhibe edebileceği, spontan abortus ile ilişkili olabileceğinden gebelik öncesi ve birinci trimesterde kullanımları sınırlandırılmalıdır. NSAİİ'ler fetal ve maternal kanama riski, fetal renal disfonksiyon, oligohidroamnios ve duktus arteriyozusun erken kapanmasına yol açabileceğinden gestasyonel 32. haftadan önce kesilmelidir. On iki-32. haftalar arasında ihtiyaç durumuna göre sürekli ya da aralıklı alınabilir.

SSZ gerektiğinde gebelikte remisyonun sürdürülmesi ve alevlenmelerin tedavisinde tercih edilebilir. SSZ 3 g/gün dozlarda fetal nötropeyi bildirildiği için, günlük doz 2 g/günü geçmemelidir. SSZ kullanan hastalarda konsepsiyon öncesi ve gebelik boyunca folat takviyesi önerilmelidir.<sup>[90]</sup>

TNFi'lerinin gebelik ve laktasyonda kullanımı ile ilgili Türkiye Romatoloji Derneği'nin "Romatoloji Hastalarında Gebelik Yönetimi ve Gebelikte Romatolojik İlaç Kullanım Önerileri" kılavuzunda belirtildiği gibi TNFi'leri, her ilaç için mevcut kanıtlar doğrultusunda,

gereklilik halinde gebelikte kullanılabilir. TNFi kullanımına bağlı maternal enfeksiyon riski artışı akılda tutulmalıdır. Sertolizumab pegol gereklilik halinde tüm gebelik boyunca kullanılabilir. İnfliksimumab ve adalimumab yenidoğanda yüksek serum konsantrasyonlarına ulaşması ve enfeksiyon riskini artırabilmesi nedeniyle 20-22. gebelik haftalarından itibaren kesilmelidir. Etanersept gereklilik halinde 30-32. haftaya kadar kullanılabilir. Golimumab verileri birinci trimester ile sınırlıdır. Gebelikte kullanımları ile ilgili yeterli veriye sahip olmayan secukinumab kullanımından kaçınılmalıdır ve konsepsiyon öncesi hasta ile konuşularak mümkünse secukinumab uygun periyotlarda kesilmeli, gebelikte düşük-riskli ilaçlara geçiş yapılmalıdır. TNFi'leri anne sütüne düşük düzeyde geçer ve fetal gastrointestinal sistemde yıkılırlar. Laktasyon döneminde düşük riskli kabul edilmektedir. Sertolizumab pegol ve adalimumabın laktasyon döneminde kullanımı için yeterli kanıt vardır. Golimumabın laktasyon döneminde yeterli verisi yoktur.<sup>[91]</sup> Gebeliğin üçüncü trimesterinde, TNFi kullanmış hastaların yeni doğan bebeklerinde, bu ilaçların uzamış yarı ömürleri nedeni ile ilk 6 ay canlı aşılarda (BCG, oral polio, varicella, MMR, rotavirus gibi) yapılmamalıdır.

#### 5. Ortopedik Cerrahi: Hangi Hastalarda Ne Zaman Yapılmalı?

AxSpA'da görülen yaygın enflamasyon, vertebra segmentleri birleştiren yapısal değişikliklere ve sonunda sindesmotit oluşumuna neden olur. Hastalığın ilerleyen evrelerinde ankiloza giden omurganın neden olduğu omurilik hareketsizliği ve hastalıkla ilişkili düşük kemik mineral yoğunluğu, spinal deformiteye bağlı komplikasyonlara ve vertebral fraktürlere zemin hazırlar. Bu durumda cerrahi dışı ya da cerrahi tedavi uygulanır.<sup>[92,93]</sup>

AS'li kişilerin çoğuna asla cerrahi yapılmaz; ancak, omurga deformasyonları veya ciddi eklem problemleri olan hastalar için cerrahi bir seçenek olabilir. Spinal cerrahi endikasyonları arasında;

- Cerrahi dışı tedaviye cevap vermeyen şiddetli, aralıksız sırt veya boyun ağrısı olması,
- Spinal deformitenin neden olduğu sinir hasarı,
- Vertebral kırıklara bağlı anstabil omurga,
- Kafayı dik tutma ve yatay olarak görme yeteneğinin azalması,

• Omurga deformitesi nedeniyle yeme ve içme gibi günlük aktiviteleri tamamlama zorluğu olması sayılabilir.<sup>[92,93]</sup>

AS tedavisinde üç tip omurga cerrahisi vardır: Omurga osteotomisi, spinal füzyon enstrümantasyonu, spinal dekompresyon.<sup>[92,93]</sup>

AS hastalarında vertebral kırıklar, ankilojenik olmayan vertebral kırık hastalarına kıyasla daha yüksek nörolojik hasar oranları ile ilişkili olduğundan dikkat edilmelidir. Bildirilen vertebral kırıkların çoğu subaksiyal servikal omurga ve torakolomber omurgada görülür. AS hastalarında servikal kırıklar torakolomber kırıklardan daha sık görülür. Spinal kırıklarda cerrahi dışı tedavi yatak istirahati, traksiyon ve immobilizasyon ya da korselmeyi içerir. Fakat sıklıkla zayıf kırık iyileşmesine yol açarak psödartrozise neden olabilir. Son araştırmalar cerrahi tedavi gören hastaların daha iyi klinik sonuçlara sahip olduğunu bildirmektedir.<sup>[92,93]</sup>

AS ile ilişkili kalça, omuz ve diz problemleri olan kişilerde tutulum ileri derecede ve hastanın yaşam kalitesini bozuyorsa eklem protezi ameliyatı düşünülebilir. Eklem replasman ameliyatı bu eklemlerde şiddetli ağrı ve sınırlı hareketlilik olan insanlar için giderek daha yaygın bir seçenek haline gelmektedir. Her büyük ameliyatta olduğu gibi eklem protezi ameliyatlarının risk taşıdığı unutulmamalıdır.<sup>[92,93]</sup>

## 6. AxSpA'da Morbidite

AxSpA'lı hastaları tedavi ederken morbiditeleri de göz önüne almak gerekir. Sık görülen morbiditeler anksiyete, koroner kalp hastalığı, malignite, hipertansiyon, depresyon ve diyabet sayılabilir. nr-axSpA ve AS hastaları arasında morbidite açısından fark olup olmadığı Zhao ve ark.<sup>[94]</sup> tarafından kesitsel bir çalışma ile bakılmıştır ve morbidite yükleri arasında fark olmadığı görülmüştür. AxSpA hastalarında kronik, sistemik enflamasyon hızlandırılmış ateroskleroz gelişimine katkıda bulunur ve kardiyovasküler hastalıklar sık görülür. Bu hastalarda ayrıca hipertansiyon, dislipidemi, diabetes mellitus, obezite ve metabolik sendrom gibi geleneksel kardiyovasküler risk faktörlerinin prevalansı artmıştır. Enflamasyonu etkili bir şekilde tedavi etmek kardiyovasküler riskin de azalmasını sağlar. NSAİİ'lerle tedavinin kardiyovasküler riskini artırıp artırmadığı veya AS'de net bir kardiyoprotektif fayda sağlayıp sağlamadığı açık değildir. TNFi ile tedavi, aktif olarak enflamasyonu kontrol ederken, kardiyoprotektif bir yarar sağlayabilir.<sup>[95]</sup>

AxSpA'nın sadece hastalık aktivitesi ve olası engellilik dışında yaşamın diğer birçok alanında da olumsuz etkileri olabileceği unutulmamalıdır. Etkili bir şekilde iş hayatını sürdürme, sosyal fonksiyonlarının devam etmesi, yorgunluk ve ruh hali gibi yaşam kalitesine etkili olabilecek faktörlerin göz önüne alınması gerekir. Enflamasyonu tedavi etmek ve her şeyin iyileşeceğini varsaymak basit bir yaklaşım olur. AS/axSpA tedavisinde sadece hastalık aktivitesine odaklanmak yerine fiziksel, psikolojik, mesleki

ve sosyal spektrumun göz önünde bulundurulmasını sağlamak gerçek yaşamda daha iyi ve etkili iyileşmeleri sağlayacaktır.<sup>[95]</sup>

## Sonuç

Sonuç olarak her SpA hastasının hastalık yönetimi bireye özgü belirlense de sigaranın bırakılması, egzersiz ve eğitim ortak öneriyi oluşturmaktadır. Farmakolojik tedavide ilk basamak olan NSAİİ standart olarak etkin dozlarda kullanılmalı; hastalık aktivitesi kontrol altına alındıktan sonra doz ayarlaması klinik duruma göre yapılabilmektedir. Birden fazla NSAİİ etkin ve yeterli süre kullanıma rağmen hastalık aktivitesi kontrol altına alınamayan hastalarda bDMARD'ler gündeme gelmektedir. Hem TNFi (biyobenzerler dahil) hem de IL-17 inhibitörü olan secukinumabın ASAS yanıtları benzerlik gösterse de RKÇ'de hastaların hastalık süresi ve tutulum özelliklerinin farklılık gösterebileceği akılda tutulmalıdır. Radyolojik progresyon açısından TNFi zamanlaması önem taşımaktadır. Secukinumabın verileri görece radyolojik progresyon açısından avantaj sağlayabileceğini düşündürse de sertolizumab çalışmaları TNFi zamanlamasına tekrar dikkati çekmektedir. Hastaların bir kısmında kalça veya spinal ortopedik cerrahi ihtiyacı olabilmektedir. Tüm hastaların takibi sırasında ateroskleroz, hipertansiyon gibi morbiditelere dikkat edilmelidir.

## Kaynaklar

1. Lipton S, Deodhar A. The new ASAS classification criteria for axial and peripheral spondyloarthritis. *Int J Clin Rheumatol* 2012;7:675-82.
2. Strand V, Rao SA, Shillington AC, et al. Prevalence of axial spondyloarthritis in United States rheumatology practices: Assessment of SpondyloArthritis International Society criteria versus rheumatology expert clinical diagnosis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2013;65:1299-306.
3. Shim MR. Efficacy of TNF inhibitors in advanced ankylosing spondylitis with total spinal fusion: case report and review of literature. *Open Access Rheumatol* 2019;11:173-7.
4. Van Der Heijde D, Ramiro S, Landewe R, et al. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2017;76.6:978-91.
5. McDonald MT, Siebert S, Coulter EH, McDonald DA, Paul L. Level of adherence to prescribed exercise in spondyloarthritis and factors affecting this adherence: a systematic review. *Rheumatol Int* 2019;39:187-201.
6. Pécourneau V, Degboe Y, Barnetche T, Cantagrel A, Constantin A, Ruyssen-Witrand A. Effectiveness of exercise programs in ankylosing spondylitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Phys Med Rehabil* 2018;99:383-9.
7. Kisacik P, Unal E, Akman U, Yapali G, Karabulut E, Akdoğan A. Investigating the effects of a multidimensional exercise program on symptoms and antiinflammatory status in female patients with ankylosing spondylitis. *Complement Ther Clin Pract* 2016;22:38-43.

8. Poddubnyy D, Haibel H, Listing J, et al. Baseline radiographic damage, elevated acute-phase reactant levels, and cigarette smoking status predict spinal radiographic progression in early axial spondyloarthritis. *Arthritis Rheum* 2012;64:1388-98.
9. Ramiro S, Landewé R, van Tubergen A, et al. Lifestyle factors may modify the effect of disease activity on radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis: a longitudinal analysis. *RMD Open* 2015;1:e000153.
10. Chung HY, Machado P, van der Heijde D, D'agostino MA, Dougados M. Smokers in early axial spondyloarthritis have earlier disease onset, more disease activity, inflammation and damage, and poorer function and health-related quality of life: results from the DESIR cohort. *Ann Rheum Dis* 2012;71:809-16.
11. Van Der Heijde D, Sieper J, Maksymowych WP, et al. 2010 Update of the international ASAS recommendations for the use of anti-TNF agents in patients with axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2011;70:905-8.
12. Kroon FPB, van der Burg LRA, Ramiro S, et al. Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs for Axial Spondyloarthritis: A Cochrane Review. *J Rheumatol* 2016;43:607-17.
13. Escalas C, Trijau S, Dougados M. Evaluation of the treatment effect of NSAIDs/TNF blockers according to different domains in ankylosing spondylitis: results of a meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)* 2010;49:1317-25.
14. Kroon FP, van der Burg LR, Ramiro S, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for axial spondyloarthritis (ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis). *Cochrane Database Syst Rev* 2015;7:CD010952.
15. Wang R, Dasgupta A, Ward MM. Comparative efficacy of non-steroidal anti-inflammatory drugs in ankylosing spondylitis: a Bayesian network meta-analysis of clinical trials. *Ann Rheum Dis* 2016;75:1152-60.
16. Dubash S, McGonagle D, Ortega HM. New advances in the understanding and treatment of axial spondyloarthritis: from chance to choice. *Ther Adv Chronic Dis* 2018;9:77-87.
17. Poddubnyy D, Rudwaleit M, Haibel H, et al. Effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs on radiographic spinal progression in patients with axial spondyloarthritis: results from the German Spondyloarthritis Inception Cohort. *Ann Rheum Dis* 2012;71:1616-22.
18. Barkhuizen A, Steinfeld S, Robbins J, West C, Coombs J, Zwillich S. Celecoxib is efficacious and well tolerated in treating signs and symptoms of ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 2006;33:1805-12.
19. Dougados M, Béhier JM, Jolchine I, et al. Efficacy of celecoxib, a cyclooxygenase 2-specific inhibitor, in the treatment of ankylosing spondylitis: a six-week controlled study with comparison against placebo and against a conventional nonsteroidal antiinflammatory drug. *Arthritis Rheum* 2001;44:180-5.
20. Dougados M, Gueguen A, Nakache JP, et al. Ankylosing spondylitis: what is the optimum duration of a clinical study? A one year versus a 6 weeks non-steroidal anti-inflammatory drug trial. *Rheumatology (Oxford)* 1999;38:235-44.
21. Gossec L, Heijde D, Melian A, et al. Efficacy of cyclo-oxygenase-2 inhibition by etoricoxib and naproxen on the axial manifestations of ankylosing spondylitis in the presence of peripheral arthritis. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1563-7.
22. Sieper J, Klopsch T, Richter M, et al. Comparison of two different dosages of celecoxib with diclofenac for the treatment of active ankylosing spondylitis: results of a 12-week randomised, double-blind, controlled study. *Ann Rheum Dis* 2008;67:323-9.
23. Wanders A, van der Heijde D, Landewe R, et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs reduce radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis: a randomized clinical trial. *Arthritis Rheum* 2005;52:1756-65.
24. Sieper J, Listing J, Poddubnyy D, et al. Effect of continuous versus on-demand treatment of ankylosing spondylitis with diclofenac over 2 years on radiographic progression of the spine: results from a randomised multicentre trial (ENRADAS). *Ann Rheum Dis* 2016;75:1438-43.
25. Poddubnyy D, Listing J, Sieper J. Brief report: course of active inflammatory and fatty lesions in patients with early axial spondyloarthritis treated with infliximab plus naproxen as compared to naproxen alone: results from the Infliximab As First Line Therapy in Patients with Early Active Axial Spondyloarthritis Trial. *Arthritis Rheumatol* 2016;68:1899-903.
26. Akkoc N, Can G, D'Angelo S, Padula A, Olivieri I. Therapies of early, advanced, and late onset forms of axial spondyloarthritis, and the need for treat to target strategies. *Curr Rheumatol Rep* 2017;19:8.
27. Wanders A, van der Heijde D, Landewe R, et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs reduce radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis: a randomized clinical trial. *Arthritis Rheum* 2005;52:1756-65.
28. Poddubnyy D, van der Heijde D. Therapeutic controversies in spondyloarthritis: nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Rheum Dis Clin North Am* 2012;38:601-11.
29. Haibel H, Fendler C, Listing J, Callhoff J, Braun J, Sieper J. Efficacy of oral prednisolone in active ankylosing spondylitis: results of a double-blind, randomised, placebo-controlled short-term trial. *Ann Rheum Dis* 2014;73:243-6.
30. Bandinelli F, Scazzariello F, da Fonseca EP, et al. Low-dose modified-release prednisone in axial spondyloarthritis: 3-month efficacy and tolerability. *Drug Des Devel Ther* 2016;10:3717-24.
31. Sari I, Ozturk MA, Akkoc N. Treatment of ankylosing spondylitis. *Turk J Med Sci* 2015;45:416-30.
32. Althoff CE, Bollow M, Feist E, et al. CT-guided corticosteroid injection of the sacroiliac joints: quality assurance and standardized prospective evaluation of long-term effectiveness over six months. *Clin Rheumatol* 2015;34:1079-84.
33. Luukkainen R, Nissila M, Asikainen E, et al. Periarticular corticosteroid treatment of the sacroiliac joint in patients with seronegative spondylarthropathy. *Clin Exp Rheumatol* 1999;17:88-90.
34. Braun J, Zochling J, Baraliakos X, et al. Efficacy of sulfasalazine in patients with inflammatory back pain due to undifferentiated spondyloarthritis and early ankylosing spondylitis: a multicentre randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2006;65:1147-53.
35. Braun J, van der Horst-Bruinsma IE, Huang F, et al. Clinical efficacy and safety of etanercept versus sulfasalazine in patients with ankylosing spondylitis: a randomized, double-blind trial. *Arthritis Rheum* 2011;63:1543-51.
36. Song IH, Hermann K, Haibel H, et al. Effects of etanercept versus sulfasalazine in early axial spondyloarthritis on active inflammatory lesions as detected by whole-body MRI (ESTHER): a 48-week randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2011;70:590-6.
37. Roychowdhury B, Bintley-Bagot S, Bulgen DY, Thompson RN, Tunn EJ, Moots RJ. Is methotrexate effective in ankylosing spondylitis? *Rheumatology (Oxford)* 2002;41:1330-2.
38. Altan L, Bingol U, Karakoc Y, Aydiner S. Clinical investigation of methotrexate in the treatment of ankylosing spondylitis. *Scand J Rheumatol* 2001;30:255-9.

39. Gonzalez-Lopez L, Garcia-Gonzalez A, Del-Mercado MV, Valle JFM, Nava JIG. Efficacy of methotrexate in ankylosing spondylitis: a randomized, double blind, placebo controlled trial. *J Rheumatol* 2004;31:1568-74.
40. Chen J, Veras MMS, Liu C, Lin J. Methotrexate for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;4:CD004524.
41. Breban M, Ravaud P, Claudepierre P, et al. Maintenance of infliximab treatment in ankylosing spondylitis: results of a one-year randomized controlled trial comparing systematic versus on-demand treatment. *Arthritis Rheum* 2008;58:88-97.
42. Li EK, Griffith JF, Lee VW, et al. Short-term efficacy of combination methotrexate and infliximab in patients with ankylosing spondylitis: a clinical and magnetic resonance imaging correlation. *Rheumatology (Oxford)* 2008;47:1358-63.
43. Marzo-Ortega H, McGonagle D, Jarrett S, et al. Infliximab in combination with methotrexate in active ankylosing spondylitis: a clinical and imaging study. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1568-75.
44. Van Denderen JC, Van der Paardt M, Nurmohamed MT, Ryck YMM, Dijkmans BAC, Horst-Bruinsma IE. Double-blind, randomised, placebo-controlled study of leflunomide in the treatment of active ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1761-4.
45. Huang F, Gu J, Zhao W, Zhu J, Zhang J, Yu DTY. One-year open-label trial of thalidomide in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2002;47:249-54.
46. Wei JC, Chan TW, Lin HS, Huang F, Chou CT. Thalidomide for severe refractory ankylosing spondylitis: a 6-month open-label trial. *J Rheumatol* 2003;30:2627-31.
47. Maksymowych WP, Jhangri GS, Leclercq S, Skeith K, Yan A, Russell AS. An open study of pamidronate in the treatment of refractory ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 1998;25:714-7.
48. Haibel H, Brandt J, Rudwaleit M, Soerensen H, Sieper J, Braun C. Treatment of active ankylosing spondylitis with pamidronate. *Rheumatology (Oxford)* 2003;42:1018-20.
49. Cairns AP, Wright SA, Taggart AJ, Coward SM, Wright GD. An open study of pulse pamidronate treatment in severe ankylosing spondylitis, and its effect on biochemical markers of bone turnover. *Ann Rheum Dis* 2005;64:338-9.
50. Maksymowych WP, Jhangri GS, Fitzgerald AA, et al. A six-month randomized, controlled, double-blind, dose-response comparison of intravenous pamidronate (60 mg versus 10 mg) in the treatment of nonsteroidal antiinflammatory drug-refractory ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2002;46:766-73.
51. Viapiana O, Gatti D, Idolazzi L, et al. Bisphosphonates vs infliximab in ankylosing spondylitis treatment. *Rheumatology (Oxford)* 2014;53:90-4.
52. Barkham N, Kong KO, Tennant A, et al. The unmet need for anti-tumour necrosis factor (anti-TNF) therapy in ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford)* 2005;44:1277-81.
53. Garrett S, Jenkinson T, Kennedy LG, Whitelock H, Gaisford P, Calin A. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *J Rheumatol* 1994;21:2286-91.
54. Sieper J, Poddubny D. Axial spondyloarthritis. *Lancet* 2017;42:251-6.
55. Managing spondyloarthritis in adults. <<https://pathways.nice.org.uk/pathways/spondyloarthritis>> accessed: 09.09.2019.
56. Akkoc N, Khan MA. Looking into the new ASAS classification criteria for axial spondyloarthritis through the other side of the glass. *Curr Rheumatol Rep* 2015;17:515.
57. Rudwaleit M, Listing J, Brandt J, Braun J, Sieper J. Prediction of a major clinical response (BASDAI 50) to tumour necrosis factor alpha blockers in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2004;63:665-70.
58. Sieper J, van der Heijde D, Dougados M, et al. Efficacy and safety of adalimumab in patients with non-radiographic axial spondyloarthritis: results of a randomised placebo-controlled trial (ABILITY-1). *Ann Rheum Dis* 2013;72:815-22.
59. Dougados M, van der Heijde D, Sieper J, et al. Symptomatic efficacy of etanercept and its effects on objective signs of inflammation in early nonradiographic axial spondyloarthritis: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheumatol* 2014;66:2091-102.
60. Ciurea A, Scherer A, Exer P, et al. Tumor necrosis factor  $\alpha$  inhibition in radiographic and nonradiographic axial spondyloarthritis: results from a large observational cohort. *Arthritis Rheum* 2013;65:3096-106.
61. Rudwaleit M, Schwarzlose S, Hilgert ES, Listing J, Braun J, Sieper J. MRI in predicting a major clinical response to anti-tumour necrosis factor treatment in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2008;67:1276-81.
62. Maneiro JR, Souto A, Salgado E, Mera A, Reino JJG. Predictors of response to TNF antagonists in patients with ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis: systematic review and meta-analysis. *RMD Open* 2015;1:e000017.
63. Ghosh N, Ruderman EM. Nonradiographic axial spondyloarthritis: clinical and therapeutic relevance. *Arthritis Res Ther* 2017;19:286.
64. Robinson PC, Brown MA. The window of opportunity: a relevant concept for axial spondyloarthritis. *Arthritis Res Ther* 2014;16:109.
65. Robinson PC, Sengupta R, Siebert S. Non-Radiographic Axial Spondyloarthritis (nr-axSpA): Advances in Classification, Imaging and Therapy. *Rheumatol Ther* 2019;6:165-177.
66. Baeten D, Sieper J, Braun J, et al. Secukinumab, an interleukin-17A inhibitor, in ankylosing spondylitis. *N Engl J Med* 2015;373:2534-48.
67. Sieper J, Deodhar A, Ortega HM, et al. Secukinumab efficacy in anti-TNF-naive and anti-TNF-experienced subjects with active ankylosing spondylitis: results from the MEASURE 2 Study. *Ann Rheum Dis* 2017;76:571-92.
68. Jones A, Ciurtin C, Ismajli M, et al. Biologics for treating axial spondyloarthritis. *Expert Opin Biol Ther* 2018;18:641-52.
69. Park W, Yoo DH, Miranda P, et al. Efficacy and safety of switching from reference infliximab to CT-P13 compared with maintenance of CT-P13 in ankylosing spondylitis: 102-week data from the PLANETAS extension study. *Ann Rheum Dis* 2017;76:346-54.
70. Jørgensen KK, Olsen IC, Goll GL, et al. Switching from originator infliximab to biosimilar CT-P13 compared with maintained treatment with originator infliximab (NOR-SWITCH): a 52-week, randomised, double-blind, non-inferiority trial. *The Lancet* 2017;389:2304-16.
71. Glintborg B, Sorensen IJ, Jensen DV, et al. OP0225 Three Months' Clinical Outcomes from A Nationwide Non-Medical Switch from Originator To Biosimilar Infliximab in Patients with Inflammatory Arthritis. Results from The Danbio Registry 2016.

72. Nikiphorou E, Kautiainen H, Hannonen P, et al. Clinical effectiveness of CT-P13 (Infliximab biosimilar) used as a switch from Remicade (infliximab) in patients with established rheumatic disease. Report of clinical experience based on prospective observational data. *Expert opinion on biological therapy* 15:1677-83.
73. Benucci M, Gobbi FL, Bandinelli F, et al. Safety, efficacy and immunogenicity of switching from innovator to biosimilar infliximab in patients with spondyloarthritis: a 6-month real-life observational study. *Immunologic research* 2017;65:419-22.
74. Weinblatt ME, Baranaukaite A, Niebrzydowski J, et al. Phase III Randomized Study of SB 5, an Adalimumab Biosimilar, Versus Reference Adalimumab in Patients With Moderate-to-Severe Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol* 2018;70:40-8.
75. Papp K, Bachelez H, Costanzo A, et al. Clinical similarity of the biosimilar ABP 501 compared with adalimumab after single transition: long-term results from a randomized controlled, double-blind, 52-week, phase III trial in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis. *Br J Dermatol* 2017;177:1562-74.
76. Cohen S, Genovese MC, Choy E, et al. Efficacy and safety of the biosimilar ABP 501 compared with adalimumab in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis: a randomised, double-blind, phase III equivalence study. *Ann Rheum Dis* 2017;76:1679-87.
77. Weise M, Kurki P, Holz EW, Bielsky MC, Schneider CK. Biosimilars: the science of extrapolation. *Blood* 2014;124:3191-6.
78. Baraliakos X, Klitz U, Peters S, et al. Efficiency of treatment with non-steroidal anti-inflammatory drugs according to current recommendations in patients with radiographic and non-radiographic axial spondyloarthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2017;56:95-102.
79. Ramiro S, van der Heijde D, Tubergen A, et al. Higher disease activity leads to more structural damage in the spine in ankylosing spondylitis: 12-year longitudinal data from the OASIS cohort. *Ann Rheum Dis* 2014;73:1455-61.
80. Maksymowych WP. Evidence in support of the validity of the TNF brake hypothesis. *Ann Rheum Dis* 2013;72:e31.
81. Braun J, Baraliakos X, Deodhar A, et al. Secukinumab shows sustained efficacy and low structural progression in ankylosing spondylitis: 4-year results from the MEASURE 1 study. *Rheumatology* 2018;58:859-68.
82. 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.
83. Kalyoncu U, Kilic L, Karadag O, et al. SAT0370 Retention Rate of TNF Blockers is Greater in CASE of Advanced Spinal Ankylosis in Axial Spondyloarthritis: Data from the HÜR-BİO Registry. *Ann Rheum Dis* 2014;73(Suppl 2):727.
84. Dougados M, Braun J, Combe B, et al. Efficacy of etanercept on rheumatic signs and pulmonary function tests in advanced ankylosing spondylitis: results of a randomised double-blind placebo-controlled study (SPINE). *Ann Rheum Dis* 2011;70:799-804.
85. Dougados M, Braun J, Szanto S, et al. Continuous efficacy of etanercept in severe and advanced ankylosing spondylitis: results from a 12-week open-label extension of the SPINE study. *Rheumatology (Oxford)* 2012;51:1687-96.
86. Rudwaleit M, Olivieri I, Boki KA, et al. Adalimumab is effective and well tolerated in treating patients with ankylosing spondylitis who have advanced spinal fusion. *Rheumatology (Oxford)* 2009;48:551-7.
87. Moreno M, Gratacos J, Segerra VT, et al. Withdrawal of infliximab therapy in ankylosing spondylitis in persistent clinical remission, results from the REMINEA study. *Arthritis Res Ther* 2019;21:88.
88. Kiltz U, Baraliakos X, Braun J, van der Heijde D. Withdrawal of medical therapies in axial spondyloarthritis: what would be the optimal trial design. *Clin Exp Rheumatol* 2013;31(Suppl 78):S47-50.
89. Landewé R, Sieper J, Mease P, et al. Efficacy and safety of continuing versus withdrawing adalimumab therapy in maintaining remission in patients with non-radiographic axial spondyloarthritis (ABILITY-3): a multicentre, randomised, double-blind study. *The Lancet* 2018;392:134-44.
90. Skorpen CG, Hoeltzenbein M, Tincani A, et al. The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation. *Ann Rheum Dis* 2016;75:795-810.
91. Aljotas-Reig J, Valverde EE, Oliveras RF, Llubra E, Gris JM. Tumor necrosis factor-alpha and pregnancy: focus on biologics. An updated and comprehensive review. *Clin Rev Allergy Immunol* 2017;53:40-53.
92. Kurucan E, Bernstein DN, Mesfin A. Surgical management of spinal fractures in ankylosing spondylitis. *J Spine Surg* 2018;4:501.
93. Allouch H, Shousha M, Böhm H. Surgical management of ankylosing spondylitis (Bechterew's disease). *Z Rheumatol* 2017;76:848-59.
94. Zhao S, Ermann J, Xu C, et al. Comparison of comorbidities and treatment between ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis in the United States. *Rheumatology (Oxford)* 2019;58:2025-30.
95. Packham J. Optimizing outcomes for ankylosing spondylitis and axial spondyloarthritis patients: a holistic approach to care. *Rheumatology* 2018;57(suppl\_6):vi29-vi34.