



III. Spondiloartritlerde Tedavi ve İzlem

● Ertuğrul Çağrı Bölek, ● Sedat Kiraz

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

1. Spondiloartritli hastalarda pratikte en çok önerdiğiniz egzersizler nelerdir?

Spondiloartritlerin (SpA) optimal tedavisi, farmakolojik ajanların kullanımı ve ilaç dışı yaklaşımların uygun kombinasyonundan oluşmaktadır.^[1] Öncelikle, bu soruyu hastanın eğitimi ve düzenli egzersizi içeren “farmakolojik olmayan tedavi yaklaşımları” olarak ele almak daha doğru olacaktır. Kronik bir hastalık olan ve yaşam boyu sürebilecek SpA tanısına sahip tüm hastaların hastalık seyri, takibi, komorbidite ve tedavi (etki/yan etki) yönetimi hakkındaki eğitimi oldukça önemlidir. Bu eğitimlerin; hastanın ilaçlara ve farmakolojik olmayan tedavi modalitelerine uyuncunun artırılması yanında yapısal omurga hasarının ilerlemesi üzerine olumsuz etkileri olabilecek sigaranın bırakılması için danışmanlık sağlanarak gerekli yaşam tarzı değişikliklerinin yapılmasının da önemli adımlar olduğunu hatırlatmakta fayda görüyoruz. Ayrıca bu uzun soluklu süreçte hastaların karşısına çıkması muhtemel depresyonun taranması ve hastaların ihtiyaç duyabileceği psikososyal desteğin sağlanması da bu bağlamda ele alınması gereken diğer konulardır.^[2]

Benzer şekilde yeni tanı konulan her hasta egzersiz konusunda bilgilendirilmeli ve hastaların egzersiz eğitimi için fizyoterapistle yönlendirilmesi düşünülmelidir. Hastalar ilk olarak duruş/postür eğitimi, hareket açıklığı ve germe egzersizleri hakkında eğitilmelidir. Fizik tedavinin hedeflerinden biri, bağımsız bir egzersiz programı kullanarak hastaların kendi kendine yeterliği konusunda eğitilmesi olduğundan; aktif fizik tedavi müdahaleleri (denetimli egzersiz gibi) pasif fizik tedavi modalitelerinden (masaj, ultrason ve ısı gibi) daha ön planda vurgulanmaktadır.^[3,4] Mevcut veriler denetimli grup fizyoterapisinin ev tipi bireysel aktivitelerden daha iyi olabileceğini; hatta spa egzersiz tedavisini (hidroterapi) takip eden kombine grup fizyoterapisinin her iki yöntemden de başarılı olacağını desteklemektedir.^[1,5,6] Akuatik (su bazlı) egzersiz yöntemleri, yapılan çalışmalarda normal egzersizlere kıyasla kısa dönemde önemli farklılıklar

göstermediği ve erişilebilirliğindeki kısıtlılıklar göz önüne alındığında bazı avantajlarına rağmen karada yapılabilen terapiler hala daha ön planda önerilmektedir.^[3,4] Ancak her koşulda bireysel ev-tipi ya da denetimli grup egzersizlerden herhangi birinin seçilmesinin hiç egzersiz yapılmamasından çok daha iyi olacağı unutulmamalıdır.

Yatarak rehabilitasyona ve fizyoterapiye nadiren ihtiyaç duyulur; bu yöntem genellikle eşlik eden psikososyal sorunları olan hastalara veya yeniden iş entegrasyonu kolaylaştırmak gibi egotropik sorunlar için bir çözüm olabilir.^[7] Farmakolojik tedavilerde olduğu gibi egzersiz planının da hastanın yaşı, cinsiyeti, tutulumları (aksiyal, periferik, entezal ve eklem dışı bulguların varlığı), hastalık aktivitesi, yapısal hasar bulguları, ağrı durumu, fiziksel kapasitesi ile hastanın yaşam tarzı ve beklentilerine göre bireyselleştirilmesi gerektiği unutulmamalıdır.^[8] Örneğin; spinal füzyon gibi ileri yapısal hasar bulguları olan veya ilerlemiş spinal osteoporozu olan olgularda spinal manipülasyondan kaçınılması uygun olabilir.^[4] Farmakolojik ilaç tedavisi ile klinik olarak iyi durumda olan hastaların bile eğitim ve egzersizden hastalık aktivitesi (BASDAI) ve spinal hareket açıklığı açısından fayda görebileceği unutulmamalıdır.^[9-11]

Egzersizlerle ilgili daha detaylı bilgi ve yapılaş şekillerine ilişkin bazı yol gösterici yazılı ve video/medya materyallerine Türkiye Romatoloji Derneği, Kanada Spondilit Derneği (*Canadian Spondylitis Association*), Amerika Spondilit Derneği (*Spondylitis Association of America*) ve İngiliz Ulusal Ankilozan Spondilit Derneği (*National Ankylosing Spondylitis Society*) gibi organizasyonların web sitelerinden erişilebilir.^[12-14]

2. Aksiyal SpA'da “Hedefe Yönelik Tedavi” olası mıdır? Olası ise hedef ne olmalıdır?

“Hedefe Yönelik Tedavi (treat to target; T2T)” stratejisi ileride oluşabilecek sakatlık, hasar ve diğer olumsuz sonuçların oluşmasını önlemek için ulaşılmaması gereken ilgili hastalık sonlanım seviyelerini belirlemek ve tedavide bu hedeflere erişmeyi amaçlamak olarak özetlenebilir.

Diyabet ve hipertansiyon gibi hastalıklarda bu stratejilerin faydalı olduğu açıkça gösterildiği gibi romatoid artrit gibi inflamatuvar hastalıklarda da iyi sonuç verdiği çalışmalarla ortaya konulmuştur.^[15,16] Aksiyal SpA'da (AksSpA) da T2T stratejisinden bahsedebilmek için öncelikle hastalığın tanımı ve evreleri, AksSpA'nın getirdiği riskler (hastalığın kendisi, fonksiyonel kısıtlılıklar, kardiyovasküler problemler gibi) ile geri çevrilebilir predispoze edici faktörler (sigara, çevresel faktörler, enflamasyon gibi) başlangıç noktası olabilir.^[17] Bu parametrelerden hareketle üzerinde düşünülmesi gereken bazı noktalar; sigaranın bırakılması, non-steroid anti-inflamatuvar ilaç (NSAİİ) alımı, manyetik rezonans incelemede gösterilen enflamasyonun durumu, düşük hastalık aktivitesi ya da remisyona ulaşılması, C-reaktif protein (CRP) ve ASDAS (*Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score*) gibi diğer aktivite parametrelerinin kontrolü, yapısal hasar bulgularının gelişmesinin önlenmesi olarak sıralanabilir.^[18] Tüm bu farklı parametreler, hastalığın kendi içinde heterojenitesine sebep olan farklı hastalık alt grupları ve bireysel farklılıklar da göz önüne alındığında, bunlar arasından seçilmiş tek bir hedeften bahsetmek zor görünmektedir.

Bu gibi sorulara cevap arayan önemli kılavuzlardan birini kaleme alan Smolen ve ark.'dan^[18] oluşan uluslararası bir çalışma grubunun -2014 yılında ilkin ve 2017 yılında gözden geçirilmiş revize halini- yayınladıkları önerilere göre en önemli tedavi hedefi, klinik olarak "remisyon" (inaktif hastalık) sağlanması ve bunun ideal bir süre boyunca sürdürülmesi olarak belirtilmiştir.^[19] Burada bahsedilen remisyon kavramı; kas-iskelet sistemi (artrit, daktilit, entezit, aksiyal hastalık) ve eklem dışı belirtilerin klinik ve laboratuvar kanıtlarının olmaması olarak tanımlanmaktadır. Aynı öneriler, tam remisyonun elde edilemediği durumlarda "düşük ya da minimal hastalık aktivitesi"ni alternatif diğer bir hedef olarak kabul etmektedir. Öte yandan, kılavuz seçilecek tedavi hedefi ve aktivite parametresinin; hastanın tercihleri, yaşam tarzı, komorbiditeler ve kullanılan ilaca göre bireyselleştirilmesini de önemsemektedir.^[20]

Çalışma grubunun önerilerine göre hem objektif olarak CRP gibi bir laboratuvar parametresini hem de subjektif olarak hasta tarafından bildirilen ölçekleri beraber barındıran "ASDAS inaktif hastalık" tanımı, klinik remisyonun tercih edilen tanımı olarak belirtilmiştir.^[19] 2017 yılında yapılan son öneri güncellemelerine paralel olarak ASDAS skor aralıkları da inaktif hastalık (<1,3) ve düşük hastalık aktivitesi (1,3-2,1) olacak şekilde güncellenmiştir.^[21] ASDAS'a benzer diğer bir ölçek olan BASDAI için de CRP ile ölçüğün beraber kullanımı, yalnız başına BASDAI kullanımına kıyasla OASIS SpA kohortunda modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spinal Score (mSASS) üzerinden

yapılan değerlendirmelerle korelasyonunun daha iyi olduğu raporlandığından kompozit bir diğer parametre olarak alternatif olarak sunulmuştur.^[19,22] Ancak, yine de klinik araştırmalarda ve ilaç çalışmalarında yaygın olarak kullanılan BASDAI ve ASDAS gibi aktivite ölçeklerinin hastalığa ait tüm aktivite bileşenlerini (örneğin; eklem dışı bulgular ya da görüntüleme) içinde barındırmadığını hatırlamakta fayda vardır. Öneriler arasında bağımsız bir hedef olarak belirtilmeyen görüntüleme verilerinin özellikle hedefe ulaşıp ulaşılmadığından tam emin olunmayan hastalarda kullanılabileceği de bildirilmiştir.^[19,23-26] Bu noktada yapısal hasarı göstermede etkin olduğu kadar inflamatuvar aktiviteyi tespit etmede altın standart olduğu kabul edilen MRG için görüntülemedeki aktivite ile klinik aktivite arasında bazen uyumsuzluklar bulunabileceğini hatırlatmakta fayda görüyoruz. Ulaşıldıktan sonra remisyonun ideal olarak en az yılda iki kez (6 ayda bir) yapılan değerlendirmelerle sürdürülebilirliğinin görülmesi de ayrıca bir zaman hedefi olarak kabul edilmelidir.^[17]

Tedavi hedefi için çizilen tüm bu çerçeve içerisinde, kısmi ya da tam remisyon önemli bir tedavi hedefi olup hedeflendiğinde önemli ölçüde başarı sağlasa da, ideal hedef olarak belirlenebilecek bir "hastalık aktivitesi" kavramının tek bir parametreden oluşmayıp klinik özellikler, enflamasyonun objektif belirteçleri, fonksiyonellik, radyografik ilerleme ve hayat kalitesi gibi diğer bir çok değişkeni içinde barındıran daha kompozit bir parametre olması gerektiği unutulmamalıdır.^[20] SpA için belirtilen T2T stratejisinin kısa dönemde görülen faydaları yanında uzun dönemde radyolojik progresyon, hayat kalitesi ve fiziksel fonksiyonellik gibi parametreler üzerinden uzun dönem faydalarını göstermek için daha fazla kanıtı ihtiyaç duyulmaktadır. Tüm bu klinik hedef belirleme stratejileri yanında, gelecekte multi-omik çalışmalarla hastalığın kompleks doğasının daha fazla anlaşılması, yeni biyobelirteçlerin tespiti ile daha patofizyoloji/mekanizma temelli ve hatta bireyselleştirilmiş yeni objektif tedavi hedeflerinin tespit edilmesi mümkün olabilecektir.

3. Non-steroid anti-inflamatuvar ilaçlar arasında etkinlik ve istenmeyen etkiler açısından fark var mıdır?

Bu soruyu cevaplamaya Kroon ve ark.^[27] tarafından kaleme alınan aksSpA'da kullanılan klasik ve siklooksijenaz (COX)-2 selektif NSAİİ'lerin plasebo ve birbirleriyle olan etkinlik/güvenilirlik karşılaştırmalarının incelendiği kapsamlı Cochrane derlemesi ve metaanalizindeki verileri ele alarak başlayabiliriz. Yaklaşık 70 çalışmaya ait havuzlanmış hasta verilerinin incelendiği bu araştırmaya göre farklı non-selektif COX inhibitörü NSAİİ sınıfları arasında etkinliği (ağrıdaki VAS skorunda azalma) ve yan etki (yan etkiye

bağlı tedavinin sonlanması) açısından önemli bir istatistiksel farklılık saptanmamıştır.^[27] Benzer şekilde fayda görme ve yan etkiler açısından açık bir doz-cevap etkisi saptanmamıştır.^[27] Sadece indometazin için nörolojik yan etkiler [baş ağrısı ve sersemlik gibi, rölatif risk (RR)=2,34; %95 güven aralığı (GA)=1,32-4,14] ve genel olarak yan etkiler (RR=1,25; %95 GA=1,06-1,48) açısından anlamlı bir yükseklik saptanmış olsa da sensitivite analizlerini etkileyecek kuvvette değildir.^[27] COX-2 selektif NSAİİ'ler ile klasik NSAİİ'lerin kıyaslandığı 4 çalışmadaki 995 katılımcının verilerine göre etkinlik (vizüel ağrı skalası, BASDAI, hasta global değerlendirmesi, sabah tutukluğu süresi, CRP, ASAS20 ve ASAS kısmi remisyon, BASFI ve BASMI, göğüs ekspansiyonu ve Schoeber testi vb.) ve güvenilirlik (yan etkiler ve yan etkiye bağlı ilacı bırakma gibi veriler üzerinden) açısından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.^[27] Buna ek olarak, çeşitli hastalar için reçete edilen (sıklıkla RA ve OA, ayrıca alzheimer hastalığı ve kolon polip/adenomu profilaksisi için) NSAİİ'ler hakkında yan etki profillerinin incelendiği farklı bir metaanalizin sonuçlarına göre, Feline ve ark.'nın analizinden farklı olarak vasküler ve üst gastrointestinal etkilerinin incelendiği farklı bir meta-analizde naproksenin daha az vasküler fakat daha fazla gastrointestinal yan etki riski ile ilişkili olduğunu göstermektedir.^[27,28]

İlginç olarak, önceki klasik bilgimizin ve bazı çalışma verilerinin aksine bu derleme sonuçlarına göre başta gastrointestinal yan etkiler olmak üzere advers olay gelişimi açısından COX-2 selektif olan NSAİİ'ler ile konvansiyonel NSAİİ'ler arasında belirgin, istatistiksel anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.^[29-32] Bunun başlıca iki sebebi olabilir. Bunlardan ilki ve en önemlisi ankilozan spondilit başta olmak üzere AksSpA hastaların çoğu romatoid artrit ve osteoartrit hastalarına kıyasla daha genç ve sağlıklı olmasının çalışma kohortları açısından bir seçim yanlılığı yaratmasıdır ve bu etki biyolojik ilaçları inceleyen çalışmalarda da görülmektedir.^[27,33] İkinci olarak da bu derlemede iki NSAİİ grubunun yan etki profilini değerlendirecek kadar yeterli uzunlukta bir süre boyunca ilaçların kullanılmamış olabileceğidir.^[27] Yine de her iki NSAİİ sınıfının da en azından kısa vadede nispeten güvenli bir şekilde etkin olacağını bilerek reçete edilebileceğine dair veriler mevcuttur.^[27]

Özetle; yüksek ila orta kalitede kanıtlar, hem geleneksel hem de COX-2 NSAİİ'lerin aksSpA tedavisinde etkili olduğunu ve orta ila düşük kalitede kanıtlar, kısa vadede zararların plasebodan farklı olmayabileceğini göstermektedir.^[27] Özellikle yüksek CRP düzeyleri olan ve (aralıklı, ihtiyaca bağlı kullanımına kıyasla) düzenli kullanan hastalarda NSAİİ'lerin radyografik progresyonu azaltabileceğine dair bazı çalışmalar bulunmaktadır. Ancak NSAİİ kullanımının radyografik spinal ilerlemeyi azaltabileceğini daha emin

olarak söyleyebilmek ve ilaçlar arasında bu konuda farklılık olup olmadığını ifade edebilmek için daha fazla kanıt gereksinim vardır.

4. Non-steroid anti-inflamatuvar ilaçlar omurga ve sakroiliak eklemlerde yeni kemik yapımını inhibe ediyor mu?

NSAİİ'lerin (özellikle selekoksib) düzenli kullanımında, özellikle yüksek akut faz değerleri olan hastalarda, 2 yıllık takipte mSASS skorları üzerinden ölçülen radyografik hasar progresyonunu iyileştirebildiğine dair kanıtlar mevcuttur.^[34,35] Yüksek doz ve düşük doz NSAİİ kullanımını karşılaştıran GESPIC kohortuna ait bir çalışmada da benzer takip süresinde mSASS değişimlerinin özellikle AS grubunda yüksek NSAİİ kullanımının (ASAS NSAİİ indeks ≥ 50) radyografik progresyonu azaltmada etkili olabileceği vurgulanmıştır.^[36] Ancak daha yakın tarihli, sürekli ve ihtiyaç halinde diklofenak kullanan hastaların karşılaştırıldığı bir klinik araştırmada yine 2 yıllık takip süresinde yan etki profilleri benzer olsa da sürekli kullanımın, aralıklı kullanıma kıyasla radyolojik progresyonu baskılamada ekstra bir fayda getirmediği bulunmuştur.^[37] Bu veriler progresyona olan etkinin NSAİİ'ler arasında farklılık gösterebileceği şeklinde yorumlanmakta olup, metaanalizlerde daha nihai karşılaştırma yapılacak kadar kapsamlı progresyon sonlanımı içeren çalışma henüz bulunmamaktadır.^[1,27]

5. Non-steroid anti-inflamatuvar ilaçları aralıklı mı verelim sürekli mi?

NSAİİ'ler aralıklı olarak alevlenmelerde dönemler halinde verilebileceği gibi sürekli olarak da kullanılabilirler. Özellikle kronik olarak uygulandığında, NSAİİ'lerin potansiyel yan etkilerine önem verilmelidir. Ayrıca, özellikle nispeten genç hastalarda NSAİİ'lerin uzun vadeli güvenliği konusunda çok fazla tartışma olsa da uzun süreli NSAİİ kullanımının olası riskleri göz önüne alınmalıdır. Bu nedenle NSAİİ'ler yalnızca hastalar semptomatik ise reçete edilmelidir. Riskleri faydalara karşı sürekli olarak tartarak, tolere edilen maksimum dozda tedavi önerilmelidir. Bu konuda kılavuz önerisi "bir NSAİİ'nin kesilmesinden veya dozunun azaltılmasından sonra semptomlar tekrarlırsa, sürekli kullanılmasının tavsiye edilmesi yönündedir."^[1]

Sindesmoft ve yapısal hasar progresyonu için risk faktörleri olan hastalarda (sindesmoft varlığı, yüksek CRP, uzun süredir devam eden hastalık, omurilik iltihabı) sürekli NSAİİ kullanımının faydalı ve yeterli olup olmayacağı konusu ise hala cevapsız bir sorudur.^[1] Bu konuda en önemli çekince, hastaların asemptomatik olmasına rağmen sürekli olarak NSAİİ'lerle tedavi edilmesinin, omurgada sindesmoftlerin büyümesini önleyebileceğine ilişkin çelişkili verilerdir.

Bir önceki soruda da bahsedilen; selekoksib (günde iki kez 100 ila 200 mg) ile sürekli veya ihtiyaç halinde kullanım ile tedavi edilen 215 hastayı içeren 2005 tarihli bir çalışmada önerilmiştir, sürekli tedavi alanlar iki yılda omurgada daha az radyografik ilerleme göstermiştir.^[34] Buna karşılık, AS'li 167 hastanın ya sürekli olarak ya da gerektiği gibi diklofenak ile tedavi edildiği başka bir randomize çalışma, sürekli tedavi alan grupta radyografik değişikliğin azaldığına dair iki yılda hiçbir kanıt bulamamıştır.^[37] Yeni kemik oluşumu ve radyolojik progresyon hakkındaki kısıtlı ve çelişkili veriler nedeniyle ASAS NSAIİ'lerin sürekli ya da aralıklı kullanım kararını radyografik progresyona olabilecek potansiyel faydalı etkilerine bağlamamıştır.^[1]

Ancak tüm bu uzman görüşlerine rağmen, pratikte hastaların uzun dönem kullanımında karşılaştıkları ve karşılaşmaları muhtemel yan etkiler, NSAIİ kullanımının getirdiği kardiyovasküler risklere dair çekinceler ve hedefe yönelik ajanlara kıyasla alınan suboptimal yanıt nedeniyle semptomatik hastalarda uzun dönem sürekli NSAIİ kullanımına dair çekinceleler oluşturmaktadır; kararların bireyselleştirilerek ve risklerin hasta ile tartışılarak alınmasını daha önemli hala getirmektedir.

6. İnflamatuvar bağırsak hastalığı olan aksiyal SpA hastalarında non-steroid anti-inflamatuvar ilaçlar kullanılabilir mi?

Farklı grup NSAIİ sadece aksSpA hastalarında terapötik amaçlı olarak değil, spesifik olmayan kas-iskelet sistemi ağrıları başta olmak üzere bir çok farklı bölgeye ait ağrı şikayetleri için tüm dünyada reçetesiz olarak kullanılabilir. NSAIİ'ler ile ilişkili olan çeşitli üst gastrointestinal komplikasyonların nedenselliği ve patofizyolojisi daha net olarak ortaya konulmuş olmakla birlikte kolit başta olmak üzere alt gastrointestinal sistem üzerine olan yan etkilerine ait patofizyolojik veriler daha azdır. Kanıtlar arasında NSAIİ kullanımını takiben gelişen yeni kolit olgularının bildirimleri mevcut olduğu gibi bilinen ülseratif kolit gibi inflamatuvar barsak hastalığı (İBH) tanısına sahip olgularda kolit alevlenmesi olabileceğine dair veriler de vardır.^[38,39] Bundan sorumlu olan temel mekanizmanın da üst gastrointestinal sistemde olduğu gibi siklooksijenaz enzimi (COX) inhibisyonu ile normal mukozanın immün regülasyonu ve savunma sisteminde rol oynayan prostaglandinlerin sentezinin etkilenmesi olduğu düşünülmektedir.^[40,41] Bu ilişki klinisyenleri yaygın olarak özellikle ülseratif kolit başta olmak üzere İBH durumunda NSAIİ yerine sıklıkla daha güvenli olabileceği düşünülen parasetamol kullanımına itmektedir.^[42]

Öte yandan doğrudan inflamatuvar barsak hastalığı olan hastalarda NSAIİ kullanımının etkinlik ve güvenilirliğini

araştırmayı amaçlayan kanıt düzeyi yüksek az sayıda çalışma bulunmaktadır. Bunlardan en önemli ikisi selektif COX-2 inhibisyonu nedeniyle potansiyel olarak daha az yan etkisi olabilecek ajanlardan selekoksib ve etorikoksib üzerinedir. Sandborn ve ark.^[43] yaptığı plasebo kontrollü çalışmada remisyonda ülseratif koliti olan artralji ve non-spesifik artrit gibi öyküleri olan hastaların 14 güne kadar uzanan selekoksib kullanımında plaseboya kıyasla artmış bir kolit relaps riski bulunmamıştır. El Miedany ve ark.^[44] ülseratif kolit veya Crohn hastalığı mevcut olan, romatizmal hastalıkları nedeniyle romatoloji kliniğine yönlendirilip geleneksel NSAIİ ilaçlara yetersiz yanıt nedeniyle etorikoksib kullanan hastaların incelendiği çift kör plasebo kontrollü bir araştırma dizayn etmişlerdir. Benzer şekilde bu araştırmanın sonuçlarına göre de plaseboya kıyasla etorikoksib kullanımıyla ilişkili artmış bir İBH alevlenmesi riski kaydedilmemiştir.

Tüm bu bulgular göz önüne alındığında (özellikle çalışmalardaki kullanım süresinin kısalığı da bir kısıtlılık olarak göz önünde bulundurulduğunda) İBH varlığında NSAIİ kullanımının kesin bir kontrendikasyon olmamakla birlikte yine de derlemeler, uzman görüşleri ve farklı ülkelere ait uzlaşma raporları bu konuda dikkatli ve kısıtlı kullanım gerektiğini beyan etmektedir. Klinik olarak İBH remisyonda olsa bile, özellikle NSAIİ ilaçların 2 haftadan uzun süren kullanımı potansiyel riskleri nedeniyle zorunlu olmadıkça önerilmemektedir.^[45-49] Ayrıca, İBH'nin eşlik ettiği veya İBH ile ilişkili olan AksSpA olguları için Anti-TNF ilaçlar başta olmak üzere İBH tedavisi için kullanılan bazı ortak ajanların doğrudan ya da dolaylı olarak AksSpA bulguları üzerinde de tedavi edici özelliği olduğunu hatırlamakta fayda vardır. Böylece, özellikle aktif barsak hastalığının olduğu durumlarda şiddetine göre, İBH'a yönelik planlanacak anti-inflamatuvar tedavinin de sakroiliit başta olmak üzere AksSpA açısından NSAIİ kullanım gereksinimini azaltabileceği hatta ortadan kaldırabileceği akılda tutulmalıdır.^[50]

7. Non-steroid anti-inflamatuvar ilaçlar veya biyolojik tedavi ile şikayetleri kontrol altında olan akut faz yanıtı yüksek hastalarda ne yapalım, tedaviyi değiştirelim mi?

Güncel literatür bilgimiz eşliğinde bu soruyu doğrudan cevaplayacak bir kanıt henüz sahip değiliz. Ancak OASIS ve GESPIC kohortlarına ait uzun dönem takip verileri yüksek hastalık aktivitesinin (ASDAS) omurgada daha fazla yapısal hasara (mSASSS) yol açtığını desteklemektedir.^[22,51] Benzer şekilde sigra kullanımı, bazal radyolojik hasar ve yüksek akut faz düzeylerinin erken AksSpA'da spinal progresyonu öngördürebileceğine dair veriler mevcuttur.^[52] AksSpA için mevcut T2T stratejilerinde amaçlanan

tam ya da kısmi remisyon için karar vermede CRP tek başına yeterli bir parametre değildir. Ayrıca NSAİİ kullanımı çarşmalarda %10 ile %35 arasında değişen oranda AksSpA'da remisyonla katkı sağlayabilse de aksiyal yapısal hasar üzerine olan şüpheli faydalı etkilerinin aksine, akut faz cevabı üzerine olan etkisi hedefe yönelik ajanlara kıyasla minimal olabileceği unutulmamalıdır.^[53-57] Bu hastalarda tedaviyi yoğunlaştırmak ya da tedavi değiştirmeye yönelik doğrudan bir kanıt olmasa da, tedavi altında akut faz reaktanı yüksekliği devam eden hastaların uzun dönemde radyolojik yapısal hasar açısından yüksek riskli olabileceği akıldaki tutulmalıdır. Bu grup hastalarda T2T hedefleri dışında da bu yönden dikkatli olmakta ve uzun dönem takiplerde radyolojik aktivite durumunu (MRG) ve yapısal hasar bulgularını da ayrı bir parametre olarak orta-uzun vadeli bir hedef olarak takip etmekte fayda vardır.

8. Non-steroid anti-inflamatuvar ilaçlara yanıtızlık nasıl tanımlanır?

İlk basamak medikal tedavi seçeneği olan NSAİİ'ler yukarıdaki farklı sorular içerisinde de bahsedildiği gibi bir kısım AksSpA hastasında şikayetleri, hastalığı kontrol altına alma ve kısmen radyolojik progresyonun önlenmesi konusunda tek başına yeterli olabilmektedir. Buna rağmen NSAİİ'ler her hastada etkin olmayabilir ya da zaman içerisinde etkisini yitirebilir.

ASAS/EULAR önerileri ve 2016 güncellemelerine göre AksSpA'da biyolojik tedavi başlanmasının konvansiyonel tedavilere (NSAİİ) rağmen süregelen yüksek hastalık aktivitesinin varlığında düşünülmesi gerektiği vurgulanmıştır.^[1] Bu durum kılavuzda; "yükselmiş CRP ve/veya pozitif MRG ve/veya radyografik sakroiliit (infliksımab ve IL-17 inhibitörleri için)", "yeterli dozda toplamda en az 4 hafta süreyle, en az 2 farklı NSAİİ düzenli kullanımına" rağmen "ASDAS $\geq 2,1$ ya da BASDAI ≥ 4 düzeyinde yüksek hastalık aktivitesi" ve bunu destekleyen klinisyenin bu yönde destekleyici görüşünün bulunması olarak tanımlanmıştır.^[1] Klinik çalışmaların bir çoğunda da "NSAİİ'lere yetersiz yanıt" bu tanımlama üzerinden değerlendirilmekle birlikte tanımdaki NSAİİ kullanım süresi farklı önerilerde 3 ay gibi değişiklik gösterebilmektedir.^[58]

Bu klasik tanıma ek olarak NSAİİ'ler grup olarak benzer etki yelpazesine sahip olmakla birlikte, ilaçlara yanıt bireyler arasında farklılıklar gösterebilmektedir. Bu nedenle ilaca yanıtız denilmeden önce farklı NSAİİ ilaçların yeterli dozda alınmış olduğuna emin olunmalıdır.^[58] Ayrıca sigaranın bırakılması gibi yaşam tarzı değişiklikleri ve egzersiz gibi farmakolojik olmayan uygulamaların da hastalık aktivitesini

azaltabileceği, ağrı yanıtının iyileştirebileceği ve fiziksel performansı artırabileceği unutulmamalıdır.

AksSpA takibi sırasında etkisizlik dışında da NSAİİ kullanımının olası kısa/uzun dönem (gastrointestinal, renal ve kardiyovasküler) yan etkileri ve NSAİİ kullanımı için kontrendikasyonlar da ilacın kullanımını kısıtlayabilir. Yeni çıkan bir periferik artiküler tutulum ya da eklem dışı (İBH gibi) tutulumlar da tedavi seçimlerini değişikliğe götürebilir. Tüm bu durumlarda aksiyel kısma ait hastalık için yeterli yanıt alınsa dahi kar-zarar oranı düşünülerek hastanın yaşam tarzı ve beklentileri de göz önüne alınarak bireyselleştirilmiş değişiklikler yapılması uygun olabilir.

Kaynaklar

1. Ramiro S, Nikiphorou E, Sepriano A, et al. ASAS-EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis: 2022 update. *Ann Rheum Dis* 2023;82:19-34.
2. Bech B, Prindahl J, van Tubergen A, et al. 2018 update of the EULAR recommendations for the role of the nurse in the management of chronic inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis* 2020;79:61-8.
3. Ward MM, Deodhar A, Akl EA, et al. American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/ Spondyloarthritis Research and Treatment Network 2015 Recommendations for the Treatment of Ankylosing Spondylitis and Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol* 2016;68:282-98.
4. 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.
5. Dagfinrud H, Kvien TK, Hagen KB. Physiotherapy interventions for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;CD002822.
6. Braun J, van den Berg R, Baraliakos X, et al. 2010 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2011;70:896-904.
7. Lubrano E, D'Angelo S, Parsons WJ, et al. Effectiveness of rehabilitation in active ankylosing spondylitis assessed by the ASAS response criteria. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46:1672-5.
8. Sieper J, Rudwaleit M, Baraliakos X, et al. The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2009;68(Suppl 2):ii1-44.
9. Masiero S, Bonaldo L, Pigatto M, Lo Nigro A, Ramonda R, Punzi L. Rehabilitation treatment in patients with ankylosing spondylitis stabilized with tumor necrosis factor inhibitor therapy: a randomized controlled trial. *J Rheumatol* 2011;38:1335-42.
10. Lubrano E, D'Angelo S, Spadaro A, Palazzi C, Olivieri I. Rehabilitation for ankylosing spondylitis in the era of biologics: any room left for this treatment? *J Rheumatol* 2011;38:1228-30.
11. Dubey SG, Leeder J, Gaffney K. Physical therapy in anti-TNF treated patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford)* 2008;47:1100-1.

12. Exercise for people with AS: Canadian Spondylitis Association; [Accessed on July 12, 2022]. Available from: <https://spondylitis.ca/the-latest/videos/medical-information-videos/exercise-for-people-with-as/>.
13. Exercise Spondylitis Association of America [Accessed on July 12, 2022]. Available from: <https://spondylitis.org/about-spondylitis/treatment-information/exercise/>.
14. Exercise: National Ankylosing Spondylitis Society (United Kingdom); [Accessed on July 12, 2022]. Available from: <https://nass.co.uk/managing-my-as/exercise/>.
15. Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, et al. Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (the BeSt study): a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum* 2005;52:3381-90.
16. Grigor C, Capell H, Stirling A, et al. Effect of a treatment strategy of tight control for rheumatoid arthritis (the TICORA study): a single-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2004;364:263-9.
17. Dougados M. Treat to target in axial spondyloarthritis: From its concept to its implementation. *J Autoimmun* 2020;110:102398.
18. Smolen JS, Braun J, Dougados M, et al. Treating spondyloarthritis, including ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis, to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis* 2014;73:6-16.
19. Smolen JS, Schols M, Braun J, et al. Treating axial spondyloarthritis and peripheral spondyloarthritis, especially psoriatic arthritis, to target: 2017 update of recommendations by an international task force. *Ann Rheum Dis* 2018;77:3-17.
20. Nikiphorou E, Baraliakos X. Treat to Target in Axial Spondyloarthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 2019;45:519-35.
21. Machado PM, Landewe R, Heijde DV, Assessment of SpondyloArthritis international S. Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS): 2018 update of the nomenclature for disease activity states. *Ann Rheum Dis* 2018;77:1539-40.
22. Ramiro S, van der Heijde D, van 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.
23. Mandl P, Navarro-Compan V, Terslev L, et al. EULAR recommendations for the use of imaging in the diagnosis and management of spondyloarthritis in clinical practice. *Ann Rheum Dis* 2015;74:1327-39.
24. Lambert RG, Bakker PA, van der Heijde D, et al. Defining active sacroiliitis on MRI for classification of axial spondyloarthritis: update by the ASAS MRI working group. *Ann Rheum Dis* 2016;75:1958-63.
25. Hermann KG, Baraliakos X, van der Heijde DM, et al. Descriptions of spinal MRI lesions and definition of a positive MRI of the spine in axial spondyloarthritis: a consensual approach by the ASAS/OMERACT MRI study group. *Ann Rheum Dis* 2012;71:1278-88.
26. Weber U, Lambert RG, Ostergaard M, Hodler J, Pedersen SJ, Maksymowych WP. The diagnostic utility of magnetic resonance imaging in spondylarthritis: an international multicenter evaluation of one hundred eighty-seven subjects. *Arthritis Rheum* 2010;62:3048-58.
27. 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:CD010952.
28. Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration; Bhala N, Emberson J, Merhi A, et al. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2013;382:769-79.
29. Simon LS, Weaver AL, Graham DY, et al. Anti-inflammatory and upper gastrointestinal effects of celecoxib in rheumatoid arthritis: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999;282:1921-8.
30. Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: A randomized controlled trial. Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study. *JAMA* 2000;284:1247-55.
31. Emery P, Zeidler H, Kvien TK, et al. Celecoxib versus diclofenac in long-term management of rheumatoid arthritis: randomised double-blind comparison. *Lancet* 1999;354:2106-11.
32. Chan FK, Lanas A, Scheiman J, Berger MF, Nguyen H, Goldstein JL. Celecoxib versus omeprazole and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis (CONDOR): a randomised trial. *Lancet* 2010;376:173-9.
33. Burmester GR, Panaccione R, Gordon KB, McIlraith MJ, Lacerda AP. Adalimumab: long-term safety in 23 458 patients from global clinical trials in rheumatoid arthritis, juvenile idiopathic arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, psoriasis and Crohn's disease. *Ann Rheum Dis* 2013;72:517-24.
34. Wanders A, 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.
35. Kroon F, Landewe R, Dougados M, van der Heijde D. Continuous NSAID use reverts the effects of inflammation on radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2012;71:1623-9.
36. 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.
37. 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.
38. Evans JM, McMahon AD, Murray FE, McDevitt DG, MacDonald TM. Non-steroidal anti-inflammatory drugs are associated with emergency admission to hospital for colitis due to inflammatory bowel disease. *Gut* 1997;40:619-22.
39. Miner PB, Jr. Factors influencing the relapse of patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 1997;92(12 Suppl):1S-4S.
40. Gilat T, Ratan J, Rosen P, Peled Y. Prostaglandins and ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1979;76(5 Pt 1):1083.
41. Campieri M, Lanfranchi GA, Bazzocchi G, et al. Prostaglandins, indomethacin, and ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1980;78:193.
42. Forrest K, Symmons D, Foster P. Systematic review: is ingestion of paracetamol or non-steroidal anti-inflammatory drugs associated with exacerbations of inflammatory bowel disease? *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20:1035-43.

43. Sandborn WJ, Stenson WF, Brynskov J, et al. Safety of celecoxib in patients with ulcerative colitis in remission: a randomized, placebo-controlled, pilot study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:203-11.
44. El Miedany Y, Youssef S, Ahmed I, El Gaafary M. The gastrointestinal safety and effect on disease activity of etoricoxib, a selective cox-2 inhibitor in inflammatory bowel diseases. *Am J Gastroenterol* 2006;101:311-7.
45. Armuzzi A, Felice C, Lubrano E, et al. Multidisciplinary management of patients with coexisting inflammatory bowel disease and spondyloarthritis: A Delphi consensus among Italian experts. *Dig Liver Dis* 2017;49:1298-305.
46. Olivieri I, Cantini F, Castiglione F, et al. Italian Expert Panel on the management of patients with coexisting spondyloarthritis and inflammatory bowel disease. *Autoimmun Rev* 2014;13:822-30.
47. Sanz Sanz J, Juanola Roura X, Seoane-Mato D, Montoro M, Gomollon F, Grupo de Trabajo del proyecto P. Screening of Inflammatory Bowel Disease and Spondyloarthritis for Referring Patients Between Rheumatology and Gastroenterology. *Gastroenterol Hepatol* 2018;41:54-62.
48. Pouillon L, Bossuyt P, Vanderstukken J, et al. Management of patients with inflammatory bowel disease and spondyloarthritis. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2017;10:1363-74.
49. Bieber A, Fawaz A, Novofastovski I, Mader R. Antitumor Necrosis Factor-alpha Therapy Associated with Inflammatory Bowel Disease: Three Cases and a Systematic Literature Review. *J Rheumatol* 2017;44:1088-95.
50. Felice C, Pugliese D, Papparella LG, et al. Clinical management of rheumatologic conditions co-occurring with inflammatory bowel diseases. *Expert Rev Clin Immunol* 2018;14:751-9.
51. Poddubnyy D, Protopopov M, Haibel H, Braun J, Rudwaleit M, Sieper J. High disease activity according to the Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score is associated with accelerated radiographic spinal progression in patients with early axial spondyloarthritis: results from the GERman SPondyloarthritis Inception Cohort. *Ann Rheum Dis* 2016;75:2114-8.
52. 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 spondylarthritis. *Arthritis Rheum* 2012;64:1388-98.
53. van der Heijde D, Baraf HS, Ramos-Remus C, et al. Evaluation of the efficacy of etoricoxib in ankylosing spondylitis: results of a fifty-two-week, randomized, controlled study. *Arthritis Rheum* 2005;52:1205-15.
54. Sieper J, Lenaerts J, Wollenhaupt J, et al. Efficacy and safety of infliximab plus naproxen versus naproxen alone in patients with early, active axial spondyloarthritis: results from the double-blind, placebo-controlled INFAST study, Part 1. *Ann Rheum Dis* 2014;73:101-7.
55. 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.
56. Benhamou M, Gossec L, Dougados M. Clinical relevance of C-reactive protein in ankylosing spondylitis and evaluation of the NSAIDs/coxibs' treatment effect on C-reactive protein. *Rheumatology (Oxford)* 2010;49:536-41.
57. Wendling D. Do non-steroidal anti-inflammatory drugs have disease-modifying effects in spondyloarthritis? *Joint Bone Spine* 2013;80:563-4.
58. Wendling D, Lukas C, Paccou J, et al. Recommendations of the French Society for Rheumatology (SFR) on the everyday management of patients with spondyloarthritis. *Joint Bone Spine* 2014;81:6-14.