



III. Spondiloartritlerde Tedavi ve İzlem

İsmail Sarı

Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

1. Aksiyal SpA tedavisinde glukokortikoidlerin yeri var mıdır?

Aksiyal spondiloartritte (aksSpA) kortikosteroid (KS) kullanımını oldukça merak edilen ancak üzerinde yeterli çalışmanın yapılmadığı bir konudur. Bununla birlikte nispeten son yıllarda bazı kontrollü çalışmaların yayınlanması KS tedavisinin etkinliğine ilişkin birtakım veriler sağlamıştır. Genel anlamda KS kullanımına ilişkin çalışmalar üç ana başlık halinde toplanabilir. Bunlar oral, intravenöz ve sakroiliak ekleme yönelik uygulamalar şeklinde ayrılabilirler.^[1,2] Oral tedavi ile ilişkili ilk veri 1950'li yıllara dayanmaktadır: Bagnall ve ark.^[3] tarafından günlük rutinlerini idame ettiremeyen ve bu nedenle herhangi bir işte çalışamayan 11 erkek ankilozan spondilitli (AS) hastaya önce yükleme dozunda (100 mg oral veya parantral; ortalama 1 veya 1,5 ay süresince) daha sonra hastalık alevlenmelerine göre aynı dozlarda ek tedavi uygulamaları yapılmış ve çalışma 28 ay devam etmiştir. Buna göre 7 hasta (%63) günlük aktiviteleri yerine getirebilme ve işe devamlılık şeklinde tanımlanmış olan yanıt parametresini yerine getirebilmişlerdir.^[3] Haibel ve ark.^[4] tarafından yapılan bir randomize kontrollü çalışmada (RKÇ), aktif AS hastaları 20 ve 50 mg oral KS kollarına ve plasebo (PBO) gruplarına ayrılmışlar; 2 hafta boyunca tedavi edilmişlerdir. Bu çalışmada birincil sonlanım noktası olan BASDAI'de (*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*) %50 iyileşme, tedavi kolundaki hastaların sırasıyla %27, %33 ve %8 oranında gözlenmiştir. Buna karşın bu karşılaştırma istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır. Öte yandan BASDAI değerinde numerik azalma olarak bakıldığında, 50 mg KS tedavisi alan hastaların PBO koluna göre anlamlı azalması olduğu tespit edilmiş ve bu durum özellikle başlangıç CRP'si yüksek hastalarda daha belirgin olarak gözlenmiştir. Sonuç olarak, bu çalışmada 2 hafta süresince 50 mg dozda alınan prednizolonun etkin olabileceği öne sürülmüştür.^[4] Yakın dönemde aktif aksSpA hastalarında yapılmış olan bir başka RKÇ'de hastalar azalan dozlarda prednizolon (n=32) ve PBO (n=33) kollarına ayrılmış; KS tedavisi 60

mg ile başlanıp 5 mg'ye dek azaltılmış ve bu dozda 18 hafta daha devam etmiştir.^[5] 24. haftadaki değerlendirmede, KS tedavisi kullanan hastaların yaklaşık %40'ında BASDAI50 yanıtına ulaşılmış olup bu oran PBO hastalarında %9 olarak raporlanmış ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.^[5] Yavaş salınımlı KS tedavisinin etkininin araştırıldığı retrospektif bir çalışmada ise 5 mg tedavi dozunun 12 haftalık kullanımı ile aktif aksSpA hastalarının yaklaşık yarısında BASDAI50 yanıtına ulaşılmıştır.^[6] Parenteral (IV veya IM) KS tedavisinin aksSpA üzerindeki etkinliğinin araştırıldığı çalışmalar incelendiğinde, pulse olarak tabir edilen ve ≥ 250 mg prednizon eşdeğerinin aktif AS'de etkin olabileceği yönünde çeşitli veriler mevcuttur. Bu konudaki ilk çalışmada Mintz ve ark.^[7] 5 aktif AS hastasına 1000 mg metil prednizolonun (MP) aktif dönemlerde İV uygulaması şeklinde olmuş, klinik yanıtın günler içerisinde başladığı ve bu etkinin tek doz uygulamada iki hafta kadar sürdüğü ancak ardışık uygulamalarda uzun süreli (3 doz ile yaklaşık 10 ay) etki görülebileceği rapor edilmiştir. Benzer şekilde Ejstrup ve Peters^[8] 7 aktif AS hastasında 3 gün ardışık olarak 1000'er mg MP uygulaması ile yaptıkları açık çalışmalarında ağrı skorunun 6 hafta; fonksiyonel iyileşmenin ise yaklaşık 6 ay devam ettiğini öne sürmüşlerdir. Peters ve Ejstrup^[9] yapılan bir RKÇ'de metil prednizolonun 375 mg ve 1000 mg'lik dozları karşılaştırılmış, her iki grup arasında gerek ağrı ve sabah tutukluğu gerekse spinal mobilite ölçümleri arasında fark bulunamamıştır. Öte yandan tedavi başlangıcındaki değerlere göre bakıldığında her iki doz KS uygulamasının yaklaşık 6 ay süreyle bu değişkenler üzerinde olumlu etkide bulunduğu gözlenmiştir.^[9] Aktif aksSpA olgularında KS tedavisi ile ilişkili bir başka yaklaşım da, sakroiliak ekleme KS uygulamasıdır. Yapılan PBO kontrollü bir RKÇ'de 10 hasta (5 aktif tedavi, 5 PBO) çalışmaya alınmış; birinci ayda KS uygulanan tüm hastalarda iyi yanıt gözlenirken PBO uygulanan sadece 1 hastada yanıt gözlenmiştir. Çalışmada daha sonra PBO hastalarına da KS enjeksiyonu uygulanmış ve sırasıyla 1, 3 ve 6. aydaki yanıt oranları %86, %62 ve %58

bulunmuştur.^[10] Bir başka kontrollü çalışmada ise 20 aktif AS hastası eşit oranda KS ve PBO kollarına ayrılmış; körlemesine yapılan KS enjeksiyonunun ikinci aydaki değerlendirmede PBO'ya göre daha etkili olduğu bildirilmiştir.^[11] Çeşitli açık etiketli çalışmalar sakroiliak ekleme KS uygulaması ile uzun süreli yanıt gözlendiğini ve bu etkinin 6 aya dek uzadığını öne sürmüşlerdir.^[12,13] Ayrıca kılavuz eşliğinde yapılan uygulamaların etkinliğinin körleme uygulamalara göre daha fazla olduğu bildirilmiştir.^[14]

AksSpA ile ilişkili tedavi kılavuzlarında oral KS uygulamalarının olası yan etkileri nedeniyle uzun vadede kullanılmamaları, hatta tedavide genel anlamda yeri olmadığı bildirilmiş; gerektiğinde izole sakroiliit semptomlarına yönelik eklem içi enjeksiyonların gündeme gelebileceği belirtilmiştir.^[15,16]

Sonuç olarak elimizdeki mevcut veriler daha önceki yıllara göre çeşitlenmiş ve kontrollü çalışma sayısı artmıştır. KS tedavilerinin aksSpA semptomları üzerinde etkin olabileceğine yönelik çeşitli veriler mevcuttur. Bununla birlikte şu an için elimizde aksSpA tedavisinde kullanılabilecek çeşitli tedavilerin bulunması nedeniyle KS uygulamaları ilk sıra tedavi seçiminde yer almamalıdır. Ancak tedaviye yanıtız ya da çeşitli komplikasyonlar nedeniyle güncel tedavileri kullanamayan ya da tolere edemeyen hastalarda KS tedavileri gündeme gelebilir. Bununla birlikte uzun süreli ve yüksek doz uygulamalar ile ilişkili çeşitli yan etkilerin gözlenebileceği akıld tutulmalıdır.

2. Non-steroid anti-inflamatuvar ilaçlarla tedaviye yanıtız hastalarda biyolojik tedavi öncesi sulfasalazin kullanıyor musunuz? Hangi hastalarda sulfasalazin, hangi hastalarda direkt biyolojik tedavi?

Sulfasalazin (SSZ), AS tedavisinde en çok denenen temel etkili ilaçtır. SSZ'nin AS'de etkinliğine dair çok sayıda randomize kontrollü çalışma (RKÇ) yayınlanmış ve bu konu hakkında meta-analizler yapılmıştır. İlk kez 1984'te Amor SSZ'nin AS'de, özellikle periferik artriti olan olgulardaki etkinliğine dair 8 hastadaki gözlemlerinden sonra çeşitli kontrollü çalışmalar yayınlanmıştır.^[17] Dougados ve ark.^[18] tarafından yapılan ve sadece aksiyal hastalıklı AS olgularının alındığı 60 hastalık bir RKÇ'de SSZ (2 g/gün) ve PBO alan hastalar 6 ay boyunca izlenmişler ve NSAİİ kullanımında azalma ve bel ağrısı skorlarında belirgin iyileşme olduğu bildirilmiştir. Bir başka çalışmada AS, PsA ve ReA hastaları SSZ 3 gr/g ve PBO kollarına randomize edilmişler; 6 aylık tedavi sonrasında gerek aksiyal ağrı gerekse periferik semptomlarda SSZ alan hastalarda belirgin iyileşme rapor edilmiştir. Yazarlar etki başlangıcının genelde 8 haftada belirgin olduğunu 16. haftada ise maksimum düzeye eriştiğini öne sürmüşlerdir.^[19]

Zaman içerisinde bu konu hakkındaki verilerin artması beraberinde meta-analiz uygulamalarını gündeme getirmiştir. Yapılan ilk meta-analizde SSZ kullanımının AS'de sabah tutukluğunun süresi, ağrı şiddeti, genel sağlık durumu ve eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) üzerine olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir.^[20] Bir başka çalışmada en uzun süreye^[21] ve en çok hastaya sahip^[22] kontrollü çalışmalar analiz edilmiş ve SSZ'nin yalnızca periferik artriti olan hasta gruplarında yararlı olabileceği öne sürülmüştür.^[23] Daha sonradan yapılan daha kapsamlı bir meta-analizde 11 çalışma ve 895 hasta (hastalık süresi 3.8- 20 yıl) değerlendirilmiştir. Çalışmadaki hastalar (12 hafta ila 3 yıl süre ile) 2-3 gram/gün dozlarda SSZ kullanmışlardır. Toplu analizde SSZ kullanımının yalnızca sabah tutukluğunun şiddetini (ortalama 1.4 birim; VAS, 0-10) ve ESH'yi (ortalama 4,8 mm/saat) anlamlı oranda azalttığı rapor edilmiştir.^[24] Buna karşılık fiziksel fonksiyon, ağrı, spinal mobilite, entezit, daktilit veya hasta ve hekim global değerlendirmesinde SSZ ve plasebo grupları arasında bir fark gözlenmemiştir. Öte yandan erken hastalık süresine sahip (≤ 5 yıl), objektif enflamasyon bulguları (yüksek ESH) ve periferik tutulumu olan hastaların SSZ tedavisinden yarar görebileceği öne sürülmüştür.^[24] Bu hipotezi test etmek için yapılan bir RKÇ'de aktif andifferansiye SpA veya AS tanılı erken hastalık süreli (≤ 5 yıl) hastalar SSZ 2 gr/gün ve PBO kollarına randomize edilmişler ve 24 hafta sonunda değerlendirilmişlerdir. Bu grubun yaklaşık yarısında periferik artrit öyküsü de mevcuttur. Altıncı aydaki BASDAI değişimi arasında gruplar arasında bir fark bulunmamıştır.^[25] Bununla birlikte periferik artriti olmayan hastalar analizden çıkarıldığında SSZ alan hastalarda bel ağrısında anlamlı azalma olduğu not edilmiştir. Bir diğer önemli bulgu 3. ayda SSZ alan hastalardaki NSAİİ skorunun almayanlara göre anlamlı olarak az olmasıdır.^[25]

Kontrollü çalışmalar haricinde güncel yaşam verileri de tedavi ve sonlanım hakkında önemli ipuçları vermektedir. Norveç'li hastalarda gerçekleştirilen NOR-DMARD çalışmasında daha önceden DMARD kullanmamış aksSpA hastaları değerlendirilmiş ve bu hastaların yaklaşık üçte biri sonrasında biyolojik tedaviye geçiş yapmışlardır. Genel anlamda bakıldığında 3 yıllık ilaçta sağkalım %16 olarak bulunmuş (biyolojik tedavi grubunda %57) ve başlangıçta periferik artriti olan hastalarda artrit öyküsü bulunmayan hastalara göre daha uzun sağkalım rapor edilmiştir. Etkinlik bakımından değerlendirildiğinde 3 aylık kullanımla BASDAI50, ASAS20 ve 40 yanıtları sırasıyla %27, %36 ve %21 bulunmuş; periferik artrit öyküsü olan ve olmayan gruplarda farklılık tespit edilmemiştir. Bu çalışmada SSZ kullanımı sonraki biyolojik tedavi yanıtlarını ve ilaçta kalımı etkilememiştir. Sonuç olarak

bu çalışmada aksiyal semptomlar üzerine hafif düzeyde bir etki rapor edilmiştir.^[26]

Biyolojik tedavilerin aksSpA hastalarındaki etkinliği çeşitli kontrollü çalışmalarca test edilmiştir. Song ve ark.^[27] yapılan 48 haftalık ESTHER çalışmasında SSZ ve etanersept karşılaştırılmıştır. Bu çalışmaya erken aktif aksSpA hastaları (hastalık süresi <5 yıl) alınmış olup olguların yaklaşık olarak yarısı nr-aksSpA grubundadır. Bu çalışmada beklenildiği üzere etkinlik parametreleri etanersept grubunda SSZ'e göre belirgin üstünlük sağlamıştır. Bununla birlikte SSZ alan hastaların yaklaşık %30 ve %20'sinde ASAS40 ve kısmi remisyona tespit edilmiştir (Etanersept grubunda sırasıyla %70 ve %50). Klinik entezit skorları her iki ilaç grubunda başlangıca göre belirgin azalmış ancak gruplar arasında fark gözlenmemiştir.^[27] Bu çalışmanın devamı niteliğindeki bir yıllık uzatma çalışmasında remisyona giren hastaların tedavileri kesilmiş ve her iki grupta da hastaların %75'inde alevlenme gözlenmiştir.^[28]

Son olarak, SSZ'nin ACR 2019 ve EULAR 2022 tedavi kılavuzlarındaki durumuna bakıldığında; her iki kılavuzda da aksiyal hastalıkta önerilmediği; ön planda periferik artriti olan hastalarda kullanılmasının tavsiye edildiği görülmektedir.^[16,29]

Sonuç olarak, SSZ kullanımı özelinde bakıldığında bu ilacın aksSpA'daki etkinliğine yönelik halen daha yeni çalışma tasarımlarına ihtiyaç duyulmakta. Şu an için güncel, kabul edilen görüş SSZ'nin aksiyal semptomlar üzerine çok fazla etkisinin olmadığı yönünde ancak önceki veriler ve yakın dönemde yapılmış iki kontrollü çalışma göz önüne alındığında bu ilacın bazı spesifik hasta gruplarında kullanımının uygun olabileceği görüşü de mevcuttur.

Bu açıdan bakıldığında kısa hastalık süresine sahip (<5 yıl), akut fazları yüksek veya periferik artritis öyküsü bulunan aksiyal hastalıkta da SSZ'nin kullanılabilirliği gündeme gelebilir. Bu durum özellikle biyolojik tedavilere ulaşımı olmayan, ya da bu ilaçlara kontrendikasyonu olan (tekrarlayan kronik enfeksiyonlar, yüksek riskli enfeksiyon durumu veya tüberküloz gibi) veya kullanmak istemeyen hastalarda düşünülebilir.

3. Non-steroid anti-inflamatuvar ilaçlara yanıt alınamayan aksiyal SpA hastalarında öncelikli olarak hangi biyolojik tedavi seçilmelidir? İlk biyolojik tedavisine anti-TNF almadan, IL-17 inhibitörü ile başladığınız hastalar oluyor mu? Hangi hastalarda, neden?

AksSpA tedavisinde anti-TNF ilaçlardan sonra kullanıma giren İL-17 hedefleyici ilaçlar bu hastalıktaki karşılanmamış tedavi ihtiyacına yönelik önemli bir çözüm oluşturmuştur. Gittikçe artan sayıda kontrollü çalışmanın sonuçlarına göre bu tedavilerin anti-TNF ilaçlarla benzer etkinlikte olduğu görülmüştür (Tablo 1 ve 2).

Bu açıdan son yayınlanan EULAR aksSpA tedavi kılavuzu NSAİİ ile kontrol altına alınamayan (veya kullanamayan) hastalarda her iki biyolojik tedavi grubunun da ilk sıra tedavi olarak başlanabileceğini bildirmiştir.^[29] Bununla birlikte hastalarda aktif inflamatuvar barsak hastalığı ve tekrarlayan üveit varlığında anti-TNF; belirgin psöriyazis varlığında İL-17 inhibitörlerinin (İL-17i) ilk planda seçilmesi tavsiye edilmiştir [29]. Ayrıca ACR/SPARTAN tedavi kılavuzu önerilerinde anti-TNF tedavilere primer yanıtı olmayan hastaların İL-17 inhibitörleri ile tedavi edilmesi tavsiye edilmektedir.^[16]

Tablo 1. Ankilozan spondilit ve nr-aksSpA'da biyolojik tedavilerin plasebo karşılaştırmalı etkinlik verileri^[30]

Sonlanım	Hastalık	Molekül	Çalışma adı	Hasta sayısı	Süre/ hafta	Tedavi yanıtı (%)	Plasebo yanıtı (%)
ASAS20	Ankilozan Spondilit	Adalimumab	ATLAS ^[31]	315	12	58,2	20,6
		Sertolizumab	RAPID-axSpA ^[32]	122	24	67,7	33,3
		Etanersept	Davis et al. ^[33]	277	24	57,0	22
		Golimumab	GO-RAISE ^[34]	216	14	58,2	20,6
		İnfliksımab	ASSERT ^[35]	279	24	61,2	19,2
ASAS40	Ankilozan Spondilit	Adalimumab	ATLAS ^[31]	315	12	39,4	13,1
		Sertolizumab	RAPID-axSpA ^[32]	122	24	47,7	15,8
		Etanersept	SPINE ^[36]	82	12	44,7	25,6
		Golimumab	GO-RAISE ^[34]	24	54,3	15,4	15,4
		İnfliksımab	ASSERT ^[35]	279	24	47,0	12,0
ASAS20	Non-radyografik aksSpA	Adalimumab	ABILITY-1 ^[37]	185	12	51,6	30,9
		Sertolizumab	RAPID-axSpA ^[32]	96	24	65,2	24,0
		Etanersept	EMBARK ^[38]	215	12	52,4	36,1
		Golimumab	GO-AHEAD ^[39]	198	16	71,1	40,0
ASAS40	Non-radyografik aksSpA	Adalimumab	ABILITY-1 ^[37]	185	12	36,3	14,9
		Sertolizumab	RAPID-axSpA ^[32]	96	24	56,5	14,0
		Etanersept	EMBARK ^[38]	215	12	33,3	14,8
		Golimumab	GO-AHEAD	198	16	56,7	23,0

ASAS20: Assessment in SpondyloArthritis International Society yanıt kriteri 20, ASAS40: Assessment in SpondyloArthritis International Society yanıt kriteri 40, aksSpA: Aksiyal spondiloartrit

Tablo 2. İL-17 tedavilerinin AS ve nr-aksSpA'da etkinlik verileri

		Sekukinumab, Measure 1 çalışması, 16. Hafta [40]			İkzekizumab, Coast V çalışması, 16. hafta [41]			
		SEK75	SEK150	PBO	İKZ, 2hf	İKZ, 4hf	ADA	PBO
AS	ASAS20	60	61	29	69	64	61	41
	ASAS40	42	33	13	52	48	36	19
	ASASPR	15	16	3	15	15	15	8
SEK150 YD-		Sekukinumab, Prevent çalışması, 16. Hafta			İkzekizumab, Coast X çalışması, 16. Hafta			
		SEK150 YD+	PBO	İKZ, 2hf	İKZ, 4hf	PBO		
Nr-aksSpA	ASAS40	41	42	29	40	35	19	

ASAS20: Assessment in SpondyloArthritis international Society yanıt kriteri 20, ASAS40: Assessment in SpondyloArthritis international Society yanıt kriteri 40, ASASPR: Assessment in SpondyloArthritis international Society kısmi remisyon yanıt kriteri, İKZ: İkzekizumab, PBO: Plasebo, SEK: Sekukinumab, YD: Yükleme dozu

Sonuç olarak, biyolojik naif hastalarda İL17 hedefleyici tedavi veya anti-TNF grubu ilaçların hangisinin ilk planda başlanacağı hekim ve hasta ortak kararının yanı sıra tedavi yanıtızlığının tipi, altta yatan ko-morbiditeleri ve geri ödeme kurumlarınca belirlenen kurallar çerçevesinde şekillenecektir.

4. Biyolojik tedavi seçimi açısından radyografik aksiyal SpA ve nonradyografik aksiyal SpA hastalarında özellikle tercih ettiğiniz bir ajan var mı? Klinik tecrübelerinize göre bu iki antite arasında tedaviye cevapta fark var mı?

AksSpA içerisinde yer alan r-aksSpA (AS) ve nr-aksSpA bazı temel klinik farklılıklar gösterir. Buna örnek verecek olursak, nr-aksSpA hastalarında kadın-erkek dağılım oranı benzer olmasına karşın AS'de bu oran erkekler lehinedir. Öte yandan CRP yüksekliği ve üveit gibi bulgulara AS'de nr-aksSpA hastalarına göre daha sık rastlanılır.^[42] NSAİİ tedavisi açısından bakıldığında bu konu hakkında iki adet kontrollü çalışma dikkati çekmektedir.^[43,44] Sieper ve ark.^[44] tarafından 2016 yılında yapılan INFAST çalışmasında hastalık süresi 3 yıl ve altında olan ve NSAİİ naif veya yeterli kullanmamış, klinik ve MRG olarak aktif aksSpA hastaları değerlendirilmiş ve 28. hafta değerlendirmesinde naproksen alan hastalarda AS (%33) ve nr-aksSpA (%38) grupları arasında ASAS-PR remisyon oranları eşit bulunmuştur. Bir diğer kontrollü çalışmada, biyolojik tedavi kullanmamış hastalar AS ve nr-aksSpA gruplarına randomize edilmiş ve gerek 1. hafta (ASAS40: %24 vs. %24; ASAS-PR: %12 vs. %8, sırasıyla) gerekse 4. haftadaki (ASAS40: %40 vs. %30; ASAS-PR: %18 vs. %14, sırasıyla) etkinlik yanıt oranları gruplar arasında değişiklik göstermemiştir.^[43] Bu bulgular yaklaşık 13 çalışmanın değerlendirildiği bir meta-analizde de benzer şekilde raporlanmıştır.^[42] Biyolojik tedavi kullanımı açısından bakıldığında kontrollü çalışmalarda her iki grup aksSpA hastalığında tedavi yanıtları gruplar arasında benzer görünmektedir (Tablo 1 ve 2). Güncel yaşam verileri açısından bakıldığında İngiliz, İsviçre ve

DANBIO verilerinde AS ve nr-aksSpA hastalarında benzer etkinlik verileri ortaya konmuştur.^[45-47] Dahası sistematik derlemelerde de her iki grubun biyolojik tedavilere benzer oranlarda yanıt verdiği gösterilmiştir.^[42] Bununla birlikte çoğu çalışmada nr-aksSpA hastalarında akut faz yanıtı artışı ve MRG ile aktif enflamasyonun gösterilmesi şartının olduğu akılda tutulmalıdır. Sonuç olarak, her iki aksSpA grubu da gerek NSAİİ gerekse biyolojik tedavilere benzer oranlarda yanıt vermektedir.

5. Biyolojik ajan kullanan SpA'lı hastanın ek olarak günde en az bir doz non-steroid anti-inflamatuvar ilaç ihtiyacı oluyorsa bu hasta klinik açıdan biyolojik tedaviden fayda görüyor mudur? Tedavi değişikliğine gider misiniz?

Romatoid artrit aksine aksSpA hastalığı için tedavi seçenekleri oldukça kısıtlıdır. Tam doz NSAİİ tedavisi ile hastaların yaklaşık olarak %70 kadarı gerek kısa gerekse uzun vadede inaktif hastalık durumuna erişebilmektedir. Bununla birlikte yaklaşık olarak %30 hasta NSAİİ kullanımına karşın aktif olabilmekte veya bu ilaçları tolere edemedikleri için anti-TNF (etanersept, infliksimab, adalimumab, goliumab ve sertolizumab) veya anti-İL-17 (sekukinumab ve ikzekizumab) tedavilerine geçmektedirler. Biyolojik tedaviyle birlikte NSAİİ kullanımı konusunda yeterli kontrollü çalışma bulunmamaktadır. Ancak INFAST çalışmasında naproksen ve infliksimab tedavisinin sürekli kullanımı tek başına naproksene göre daha fazla yanıt oranına sahiptir (6. ayda ASAS kısmi remisyon oranları sırasıyla %62 vs. %35).^[48] Bir gözlemsel çalışmada, biyolojik tedavi alan ve hastalık aktivitesi stabil seyreden hastalar geriye dönük incelenmiş ve hastaların yaklaşık %70'inin NSAİİ kullandıkları raporlanmıştır.^[49] Yapılan çalışmalarda bir biyolojik tedaviye yanıt vermeyen hastalarda diğer biyolojik ilaçlarla sonraki tedavilere yanıt oranlarının daha düşük olduğu bildirilmiştir.^[50,51] Sonuç olarak, bu hastalık grubunun erken yaşta başladığı düşünülür ve biyolojik yanıtızsız hastalarda sonraki tedavilerin daha az etki edeceği öngörülürse aksSpA hastalığında

belirgin bir karşılanmamış tedavi ihtiyacı olmaktadır. Bu nedenle biyolojik tedavi ile alevlenme gösteren ve NSAİİ almayan hastaların gerektiğinde düşük hastalık aktivitesini korumak için uzun süreli NSAİİ kullanması uygun olabilir. Bununla birlikte hastalar bireysel olarak değerlendirilmeli ve yan etkiler açısından risk analizi yapılmalıdır.

6. Non-steroid anti-inflamatuvar ilaç tedavisi ile izlediğiniz remisyondaki hasta anterior üveit ile karşınıza geldi. Göz hastalıklarının lokal tedavisi yeterli midir? Anti-TNF tedaviyi hangi aşamada düşünürsünüz?

AksSpA hastalığı sistemik doğası nedeniyle çeşitli omurga dışı tutulumlarla seyredabilmektedir. Bunlar içerisinde en sık karşımıza çıkan akut anterior üveittir (AAU). Bazı serilerde hastaların yaklaşık olarak üçte birinde AAU bildirilmektedir. AAU, AS hastalarında nr-aksSpA olgularına göre daha sık gözlenir (%23 vs. %16).^[52] HLA-B27 ile güçlü ilişki gösterir (%90); bu nedenle de HLA-B27 negatif olgularda daha az bildirilmiştir (%10). Genellikle tek taraflı olur ancak her zaman aynı göz tutulmayabilir. Klinik olarak gözde ağrı, kızarıklık, sulanma ve fotofobi gözlenir. Tedavi edilmeyen ve tekrar eden olgularda sineşi denilen yapışıklıklar ortaya çıkabilir. AS ve reaktif artritte genelde sekelsiz iyileşir ancak psoriatik artrit ve enteropatik artrit olgularında üveit kronikleşmeye, bilateral olmaya ve arka kamara tutulumuna meyleder.^[53,54] AksSpA' da AAU tedavisine yönelik yeterli çalışma yoktur. Bu açıdan gerek tanımlama gerekse tedavi algoritmaları net değildir.^[55] Bu konudaki en önemli eksiklerden birisi AAU'nun şiddeti ve hasarı konusundaki tanımlama eksiklikleridir. Bu durum sadece romatolojide değil oftalmoloji pratiğinde de çeşitli sorunlara yol açmaktadır. Genel anlamda NSAİİ veya biyolojik tedavi kullanan ve aksiyal semptomları stabil seyreden bir hastada üveit ortaya çıkması tedavi değişimi anlamına gelmemelidir. AAU genellikle kendini sınırlayan ve topikal kortikosteroid tedavileri ile kontrol altına alınabilen bir durumdur. Bununla birlikte sık AAU atağı geçirmek (yılda 3 ve daha fazla), 6 ila 8 hafta süresince uzun etkili topikal kortikosteroid tedavisine yanıt vermemek, kronik seyir (3 ay ve daha fazla sürmesi) veya gerek hastalık ilişkili (görmeyi tehdit eden makula tutulumu veya sineşiler) gerekse kullanılan ilaçlara ilişkin sistemik yan etkilerin ortaya çıkması tedavi yaklaşımı değişimine işaret etmektedir.^[55-57] Bu gibi durumlarda ilk planda konvansiyonel DMARD kullanımları denenebilir. Bu konuda yeterli olmasa da SSZ ve MTX tedavileri ile ilişkili bazı çalışmalar mevcuttur.^[58,59] Konvansiyonel tedavilere yanıt alınamayan dirençli hastalarda ise monoklonal TNFi tedavileri gündeme gelebilir.^[16,29] Sonuç olarak, yukarıdaki

koşulları sağlamayan ve diğer açılardan stabil seyreden hastalarda tedavi değişikliğine başvurulmaması önemlidir.

7. Aksiyal SpA'da hastalığın ve tedaviye yanıtın izleminde görüntüleme kullanılmalı mıdır?

Gerek hastalığın tipini belirleme gerekse hastalık yaygınlığı ve şiddetini değerlendirmede görüntüleme yöntemleri, aksSpA değerlendirmesinin temel öğelerinden birini oluşturmaktadır. Bu açıdan konvansiyonel grafiler ve MRG ile sakroiliak eklem ve omurga değerlendirilmeleri yapılabilmektedir. Görüntülemenin hastalık ve tedavi izlemine yönelik kılavuz önerileri birbirleri arasında tutarlılık göstermemektedir. EULAR'a göre başlangıçta non-radyografik sakroiliak eklemleri olan hastaların takipte AS'ye ilerleyip ilerlemediklerinin değerlendirmesi açısından pelvis grafisi tekrarı yapılabilir. Bu konuda ACR herhangi bir öneride bulunmamıştır. Omurga değişiklikleri açısından spinal grafi takibinin EULAR'da kullanılabileceği; bununla birlikte ACR'de ise izleme gerek olmadığı görüşü mevcuttur. Her iki kılavuz da direkt grafilerin tedavi takibinde kullanımını önermemektedir.^[15,16] Öte yandan direkt grafiler konusunda önemli bir konu göz ardı edilmemelidir. Bu da aksSpA hastalığının nispeten yavaş seyirli bir süreç izlemesi ve gerek sakroiliak gerekse omurga değişikliklerinin takibinin en az iki yıllık bir süreç gerektirmesidir. Bu nedenle konvansiyonel grafiler 2 yıldan önce tekrarlanmamalıdır.^[60] Sakroiliak eklemlerdeki MRG bulguları EULAR'ye göre hastalık aktivitesini belirlemede; ACR'ye göre ise hastalık aktivitesine karar verilemediği durumlarda kliniğe yardımcı olabilmektedir.^[15,16] Spinal MRG görüntülemesi de hastalık aktivitesine karar verilemediği ve tedavi değişikliğine ihtiyaç duyulan durumlarda kullanılabilir.^[15,16] Sonuç olarak, direkt grafiler hastalık yaygınlığını değerlendirmede, uzun vadede progresyonu izlemede faydalı olabilir; bununla birlikte MRG görüntülemeleri hastalık aktivitesine karar verilemediği ve tedavi kararı gereksinimi olan durumlarda kullanılabilir.

8. İleri düzeyde omurga tutulumu (bambu kamışı görünümü) olan hastalarda biyolojik tedavi etkinliği nasıldır?

Bambu kamışı denilen radyografik görünüm aksSpA'da görülen en uç omurga tutulum örneği olup genellikle uzun seyirli hastalıkla ilişkilidir. Bir seride yaklaşık olarak 15 yıl takip edilen hastaların %18'inde bambu kamışı görünümünün geliştiği bildirilmiştir.^[61] İleri derecedeki omurga tutulumunun biyolojik tedavilere yanıtı konusunda yeterli çalışma bulunmamaktadır. Bunun en önemli nedeni kontrollü çalışmaların tasarımı esnasında bu tip tutulumu olan hastaların çalışma dışı bırakılmasıdır.

Bununla birlikte bazı çalışmaların alt grup analizleri ve retrospektif kohort çalışmalarından bazı veriler elde edilmek mümkündür. Büyük sayıda hasta verisi içeren ve açık etiketli tasarıma sahip RHAPSODY çalışmasında adalimumab tedavisi alan ve ileri düzeyde spinal tutulumu olan 41 hasta daha düşük düzeyde tutulumu olan hastalarla karşılaştırılmış ve tedavinin 12. haftasındaki ASAS40 yanıt oranları birbirleriyle benzer bulunmuştur (her iki grupta %54).^[62] Bir başka adalimumab çalışması olan ATLAS'ın alt grup analizinde total omurga füzyonu olan 11 hasta plasebo ve adalimumab gruplarına randomize edilmişler ve 12. haftada plasebo kolundaki hiçbir hasta ASAS40 yanıtına ulaşmazken aktif ilaç tedavisi alanların yaklaşık üçte biri ASAS40 yanıt koşullarını sağlamıştır.^[63] İnfliksimumab tedavisi alan hastaların değerlendirildiği bir güncel yaşam verisinde bambu kamışı görünümü olan 11 hasta herhangi bir spinal tutulumu olmayan hastalarla karşılaştırılmış ve 1 yıllık tedavi sonunda her iki grupta benzer ASAS40 yanıt oranları olduğu rapor edilmiştir (%73 vs. %93 sırasıyla).^[64]

Sonuç olarak, ileri derecede omurga hasarı olan hastalar omurga hasarı olmayan hastalarla benzer biyolojik yanıt oranlarına sahiptir. Bambu kamışı omurgaları olsa da, hastalığı aktif olarak devam eden hastaların mutlaka uygun tedaviyi alması gerekir. Bununla birlikte bu hastalarda ileri derecede fonksiyonel kısıtlılığın olduğu ve ASAS kısmi remisyon gibi içerisinde fonksiyonel ölçümlerin bulunduğu değerlendirmelerin gerçek yanıt oranlarını yansıtmayacağı akıldaki tutulmalıdır.

Kaynaklar

- Dhir V, Mishra D, Samanta J. Glucocorticoids in spondyloarthritis-systematic review and real-world analysis. *Rheumatology (Oxford)* 2021;60:4463-75.
- Sari I, Ozturk MA, Akkoc N. Treatment of ankylosing spondylitis. *Turk J Med Sci* 2015;45:416-30.
- Bagnall AW, Traynor JA, McIntosh HW. The management of Marie-Strumpell spondylitis with special reference to long-term cortisone therapy. *Can Med Assoc J* 1953;68:587-91.
- 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.
- Mishra D, Dhir V, Naidu G, et al. Efficacy of a step-down regimen of oral prednisolone in axial spondyloarthritis: result of a double-blind randomized controlled trial (COBRA-AS Study). *Rheumatology (Oxford)* 2021;60:1932-41.
- Bandinelli F, Scazzariello F, Pimenta da Fonseca E, et al. Low-dose modified-release prednisone in axial spondyloarthritis: 3-month efficacy and tolerability. *Drug Des Devel Ther* 2016;10:3717-24.
- Mintz G, Enriquez RD, Mercado U, Robles EJ, Jimenez FJ, Gutierrez G. Intravenous methylprednisolone pulse therapy in severe ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 1981;24:734-6.
- Ejstrup L, Peters ND. Intravenous methylprednisolone pulse therapy in ankylosing spondylitis. *Dan Med Bull* 1985;32:231-3.
- Peters ND, Ejstrup L. Intravenous methylprednisolone pulse therapy in ankylosing spondylitis. *Scand J Rheumatol* 1992;21:134-8.
- Maugars Y, Mathis C, Berthelot JM, Charlier C, Prost A. Assessment of the efficacy of sacroiliac corticosteroid injections in spondylarthropathies: a double-blind study. *Br J Rheumatol* 1996;35:767-70.
- 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.
- Bollow M, Braun J, Taupitz M, et al. CT-guided intraarticular corticosteroid injection into the sacroiliac joints in patients with spondyloarthritis: indication and follow-up with contrast-enhanced MRI. *J Comput Assist Tomogr* 1996;20:512-21.
- Braun J, Bollow M, Seyrekbasan F, et al. Computed tomography guided corticosteroid injection of the sacroiliac joint in patients with spondyloarthritis with sacroiliitis: clinical outcome and followup by dynamic magnetic resonance imaging. *J Rheumatol* 1996;23:659-64.
- Gunaydin I, Pereira PL, Daikeler T, et al. Magnetic resonance imaging guided corticosteroid injection of the sacroiliac joints in patients with therapy resistant spondyloarthritis: a pilot study. *J Rheumatol* 2000;27:424-8.
- 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;76:978-91.
- 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.
- Amor B, Kahan A, Dougados M, Delrieu F. Sulfasalazine and ankylosing spondylitis. *Ann Intern Med* 1984;101:878.
- Dougados M, Boumier P, Amor B. Sulphasalazine in ankylosing spondylitis: a double blind controlled study in 60 patients. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1986;293:911-4.
- Dougados M, van der Linden S, Leirisalo-Repo M, et al. Sulfasalazine in the treatment of spondylarthropathy. A randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 1995;38:618-27.
- Ferraz MB, Tugwell P, Goldsmith CH, Atra E. Meta-analysis of sulfasalazine in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 1990;17:1482-6.
- Kirwan J, Edwards A, Huitfeldt B, Thompson P, Currey H. The course of established ankylosing spondylitis and the effects of sulfasalazine over 3 years. *Br J Rheumatol* 1993;32:729-33.
- Clegg DO, Reda DJ, Weisman MH, et al. Comparison of sulfasalazine and placebo in the treatment of ankylosing spondylitis. A Department of Veterans Affairs Cooperative Study. *Arthritis Rheum* 1996;39:2004-12.
- Clegg DO, Reda DJ, Abdellatif M. Comparison of sulfasalazine and placebo for the treatment of axial and peripheral articular manifestations of the seronegative spondylarthropathies: a Department of Veterans Affairs cooperative study. *Arthritis Rheum* 1999;42:2325-9.

24. Chen J, Liu C. Is sulfasalazine effective in ankylosing spondylitis? A systematic review of randomized controlled trials. *J Rheumatol* 2006;33:722-31.
25. 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.
26. Fagerli KM, van der Heijde D, Heiberg MS, et al. Is there a role for sulphasalazine in axial spondyloarthritis in the era of TNF inhibition? Data from the NOR-DMARD longitudinal observational study. *Rheumatology (Oxford)* 2014;53:1087-94.
27. 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.
28. Song IH, Althoff CE, Haibel H, et al. Frequency and duration of drug-free remission after 1 year of treatment with etanercept versus sulfasalazine in early axial spondyloarthritis: 2 year data of the ESTHER trial. *Ann Rheum Dis* 2012;71:1212-1215.
29. 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.
30. Jones A, Ciurtin C, Ismajli M, Leandro M, Sengupta R, Machado PM. Biologics for treating axial spondyloarthritis. *Expert Opin Biol Ther* 2018;18:641-52.
31. van der Heijde D, Kivitz A, Schiff MH, et al. Efficacy and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2006;54:2136-46.
32. Landewe R, Braun J, Deodhar A, et al. Efficacy of certolizumab pegol on signs and symptoms of axial spondyloarthritis including ankylosing spondylitis: 24-week results of a double-blind randomised placebo-controlled Phase 3 study. *Ann Rheum Dis* 2014;73:39-47.
33. Davis JC, Van Der Heijde D, Braun J, et al. Recombinant human tumor necrosis factor receptor (etanercept) for treating ankylosing spondylitis: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum* 2003;48:3230-6.
34. Inman RD, Davis JC, Heijde D, et al. Efficacy and safety of golimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *Arthritis Rheum* 2008;58:3402-12.
35. van der Heijde D, Dijkmans B, Geusens P, et al. Efficacy and safety of infliximab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, placebo-controlled trial (ASSERT). *Arthritis Rheum* 2005;52:582-91.
36. Dougados M, Braun J, Szanto S, 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.
37. 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.
38. 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 Rheum* 2014;66:2091-102.
39. Sieper J, van der Heijde D, Dougados M, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, sixteen-week study of subcutaneous golimumab in patients with active nonradiographic axial spondyloarthritis. *Arthritis Rheum* 2015;67:2702-12.
40. Baeten D, Sieper J, Braun J, et al. Secukinumab, an Interleukin-17A Inhibitor, in Ankylosing Spondylitis. *N Engl J Med* 2015;373:2534-48.
41. van der Heijde D, Cheng-Chung Wei J, Dougados M, et al. Ixekizumab, an interleukin-17A antagonist in the treatment of ankylosing spondylitis or radiographic axial spondyloarthritis in patients previously untreated with biological disease-modifying anti-rheumatic drugs (COAST-V): 16 week results of a phase 3 randomised, double-blind, active-controlled and placebo-controlled trial. *Lancet* 2018;392:2441-51.
42. Lopez-Medina C, Ramiro S, van der Heijde D, Sieper J, Dougados M, Molto A. Characteristics and burden of disease in patients with radiographic and non-radiographic axial Spondyloarthritis: a comparison by systematic literature review and meta-analysis. *RMD Open* 2019;5:e001108.
43. Baraliakos X, Kiltz 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.
44. Sieper J, Rudwaleit M, Lenaerts J, et al. Partial remission in ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis in treatment with infliximab plus naproxen or naproxen alone: associations between partial remission and baseline disease characteristics. *Rheumatology (Oxford)* 2016;55:1946-53.
45. Michelena X, Zhao SS, Dubash S, Dean LE, Jones GT, Marzo-Ortega H. Similar biologic drug response regardless of radiographic status in axial spondyloarthritis: data from the British Society for Rheumatology Biologics Register in Ankylosing Spondylitis registry. *Rheumatology (Oxford)* 2021;60:5795-800.
46. Glintborg B, Sorensen IJ, Ostergaard M, et al. Ankylosing Spondylitis versus Nonradiographic Axial Spondyloarthritis: Comparison of Tumor Necrosis Factor Inhibitor Effectiveness and Effect of HLA-B27 Status. An Observational Cohort Study from the Nationwide DANBIO Registry. *J Rheumatol* 2017;44:59-69.
47. 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.
48. 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.
49. Park JH, Kwon OC, Park MC. Non-steroidal anti-inflammatory drugs in patients with stable ankylosing spondylitis receiving tumor necrosis factor inhibitor: continued vs withdrawn. *Clin Rheumatol* 2020;39:3669-3675.
50. Glintborg B, Ostergaard M, Krogh NS, et al. Clinical response, drug survival and predictors thereof in 432 ankylosing spondylitis patients after switching tumour necrosis factor alpha inhibitor therapy: results from the Danish nationwide DANBIO registry. *Ann Rheum Dis* 2013;72:1149-55.
51. Deodhar A, Yu D. Switching tumor necrosis factor inhibitors in the treatment of axial spondyloarthritis. *Semin Arthritis Rheum* 2017;47:343-50.

52. de Winter JJ, van Mens LJ, van der Heijde D, Landewe R, Baeten DL. Prevalence of peripheral and extra-articular disease in ankylosing spondylitis versus non-radiographic axial spondyloarthritis: a meta-analysis. *Arthritis Res Ther* 2016;18:196.
53. Taurog JD, Chhabra A, Colbert RA. Ankylosing Spondylitis and Axial Spondyloarthritis. *N Engl J Med* 2016;374:2563-74.
54. Arepalli S, Rosenbaum JT. The use of biologics for uveitis associated with spondyloarthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2019;31:349-354.
55. Valenzuela RA, Flores I, Pujol M, et al. Definition of Uveitis Refractory to Treatment: A Systematic Review in the Absence of a Consensus. *Ocul Immunol Inflamm* 2022;30:174-9.
56. Chao YJ, Hung JH, Lin CP, et al. Diagnosis, Treatment, and Prevention of Noninfectious Acute Anterior Uveitis with or without Human Leukocyte Antigen B27 in Adults - Expert Consensus in Taiwan. *Ocul Immunol Inflamm* 2023:1-8.
57. Levy-Clarke G, Jabs DA, Read RW, Rosenbaum JT, Vitale A, Van Gelder RN. Expert panel recommendations for the use of anti-tumor necrosis factor biologic agents in patients with ocular inflammatory disorders. *Ophthalmology* 2014;121:785-96-e783.
58. Wakefield D, Clarke D, McCluskey P. Recent Developments in HLA B27 Anterior Uveitis. *Front Immunol* 2020;11:608134.
59. Gomez-Gomez A, Loza E, Rosario MP, et al. Efficacy and safety of immunomodulatory drugs in patients with anterior uveitis: A systematic literature review. *Medicine (Baltimore)* 2017;96:e8045.
60. Sari I, Haroon N. Radiographic Progression in Ankylosing Spondylitis: From Prognostication to Disease Modification. *Curr Rheumatol Rep* 2018;20:82.
61. Gran JT, Skomsvoll JF. The outcome of ankylosing spondylitis: a study of 100 patients. *Br J Rheumatol* 1997;36:766-71.
62. 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.
63. van der Heijde D, Pangan AL, Schiff MH, et al. Adalimumab effectively reduces the signs and symptoms of active ankylosing spondylitis in patients with total spinal ankylosis. *Ann Rheum Dis* 2008;67:1218-21.
64. Cheung PP, Tymms KE, Wilson BJ, Shadbolt B, Brook AS, Dorai Raj AK, Khoo KB. Infliximab in severe active ankylosing spondylitis with spinal ankylosis. *Intern Med J* 2008;38:396-401.