



III. Spondiloartritlerde Tedavi ve İzlem

Umud Kalyoncu

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

1. Psoriazisi olan artritli hastalarda non-steroid anti-inflamatuvar ilaçlar ve glukokortikoidler kullanılabilir mi?

Psoriatik artrit (PsA) hastalarının önemli bir kısmında artrite psoriasis (PsO) deri lezyonları eşlik eder. Tedavi kararı verilirken derinin tutulum yeri ve yaygınlığı da göz önünde bulundurulmalıdır. Dermatoloji doktorları arasında sistemik oral glukokortikoid kullanımı ile ilgili bazı çekinceler vardır; nedeni bu ilaçların kesildikten sonra cilt lezyonlarında paradoksik olarak kötüleşmeye yol açabilme potansiyelidir. PsA hastalarında steroid kesildikten sonra PsO lezyonlarında kötüleşme olabileceği anekdotal olarak bildirilmiştir.

PsA hastaları, romatoid artrit (RA) farklı olarak glukokortikoidleri daha az sıklıkla kullanmaktadır. Yakın zamanda yayınlanan bir meta-analizde PsA hastalarının %38, PsO hastalarının %35'inde sistemik glukokortikoid kullanıldığı görülmüştür.^[1] Bu meta-analizin sonuçlarına göre sistemik glukokortikoid kullanımının deri lezyonlarında anlamlı bir kötüleşmeye neden olmadığı saptanmıştır. Bu sonuçlar kişisel olarak takip ettiğim hastalarla da uyumludur. Sistemik oral glukokortikoid kullanımında deri lezyonları açısından çekincem bulunmamaktadır. Öte yandan, PsO ve PsA hastalarında sık olarak komorbid hastalıklar bulunabilmektedir. Bunların başında da obesite gelmektedir. Bu nedenle PsA hastalarında sistemik oral glukokortikoidler kullanıldığında, tüm romatizmal hastalıklarda olduğu gibi, “en kısa süre/en düşük doz” tercih edilme prensibine uyulmalıdır.

PsA hastaları için EULAR tedavi önerilerinde, birinci faz non-steroid anti-inflamatuvar (NSAİ) ilaçlardan oluşmaktadır.^[2] Gerçekten de sadece gerekli durumda NSAİ ile takip edilen bir hasta grubu bulunmaktadır. NSAİ ilaçlar, psoriazisi alevlendirebilen ilaçlar listesinde yer alsa da, günlük pratikte PsO ve PsA hastalarında bu ilaçların kullanımı ile ilgili deri açısından belirgin bir çekince bulunmamaktadır. Yine de NSAİ ilaçların kardiyovasküler komorbite potansiyelleri her zaman göz önünde bulundurulmalıdır.^[3]

Bu hastaların obesiteleri, yağlı karaciğer hastalığına sahip olma potansiyelleri de göz önünde bulundurulduğunda kullanımı konusunda “gerektiği kadar dozda ve sürede kullanım” prensibi uygulanmalıdır.

2. Psoriatik artritli hastalarda ne zaman konvansiyonel sentetik hastalık modifiye edici ajan seçilmelidir? İlk seçenek hangisi olmalıdır?

PsA'da konvansiyonel sentetik hastalık modifiye edici ajan (csDMARD) tanımıyla kullanılan ilaçlar; metotreksat, leflunomid ve sulfasalazindir. Özellikle periferik artrit durumunda csDMARD'lar ilk tercih olarak kullanılmaktadır. Entezit, aksiyal tutulum ve daktilit varlığında kullanıma dair net fikir birliği oluşmamıştır. GRAPPA önerilerinde aksiyal tutulum varlığında csDMARD'ların kullanımı kuvvetli şekilde önerilmezken, bu önerinin hangi çalışmaya dayandığına dair belirgin bir veri ortaya konulamamaktadır. Günlük pratik uygulamamda; “aksiyal tutulumda csDMARD'lar etkisizdir, kullanılmamalıdır” gibi bir algı bende oluşmamıştır. Bazı olgularda aksiyal semptomlarda ve görüntülemelerde (MR gibi) etkinliği de görülmüştür. Bu nedenle PsA'da aksiyal tutulum ile ilgili ileri yorum yapmak için erken olduğunu düşünmekteyim. PsA'da entezit ve daktilit varlığında duruma göre csDMARD'ların kullanılabilmesi önerilerde belirtilmektedir. Soru 4 ve soru 6'da bu konuda daha ileri yorum yapılacaktır. Kuşkusuz ki csDMARD'ların en çok tercih edildiği durum periferik artrit varlığıdır. Bu klinik senaryoda zaman geçirmeden sentetik DMARD'lar başlanmalıdır.

csDMARD'lar arasında hem kas-iskelet hem de deri bulgularına etkisi göz önüne alınarak ilk tercih edilen ilaç metotreksattır. Bu öneri, hemen hemen tüm uluslararası kuruluşların kabul ettiği bir konudur.^[2,4] Ancak bu konuda akılda tutulması gereken bir nokta vardır: Metotreksatın randomize kontrollü çalışmasında primer son noktayı sağlayan etkinliğe ulaşamamıştır.^[5] Yine de tüm dünyada metotreksat, PsA tedavisinde en sık tercih edilen birinci ilaçtır;

sonraki bazı randomize kontrollü çalışmalarda tek başına etkili olduğu dolaylı olarak gösterilmiş, gözlemsel çalışmalarda da bu sonuçlar doğrulanmıştır.^[2] Yalnız PsA özelinde bir noktaya özellikle vurgu yapılması gerekmektedir: PsA hastalarında obezite ve yağlı karaciğer önemli bir sorundur. Bu hastalarda metotreksat kullanılmadan önce dikkatli olunması (gerekirse yağlı karaciğer için US ile değerlendirme yapılması), tedavi sırasında karaciğer fonksiyonlarının daha yakından takip edilmesi önerilmektedir.

PsA tedavisinde kullanılabilir diğer csDMARD'lar leflunomid ve sulfasalazindir. Bazı durumlarda csDMARD'lar arasında kombinasyon tedavileri de yapılmaktadır. Leflunomidin randomize kontrollü çalışmalarda etkinliği gösterilmiştir.^[6] Deri üzerinde belirgin etkisi olmaması nedeniyle PsA'da genelde ikinci tercih olarak yer almaktadır. Kendi pratik uygulamama göre; sulfasalazini daha çok aksiyal tutulumu olan hastalarda tercih etmekteyim. Siklosporin A'da, PsA ve PsO'da etkili bir ilaçtır, ancak uzun süreli kullanımında böbrek fonksiyonları üzerindeki olumsuz etkisinden dolayı genelde seçilmiş olgularda ve kısa süreli kullanılmaktadır.

3. Psoriatik artrit olan hastalarda endikasyonu olduğunda, öncelikli olarak seçilecek biyolojik ilaç hangisi olmalıdır?

PsA'da seçilecek ilk biyolojik ilaç, PsA tedavi önerilerinin öncelikli sorularından birisidir. Burada konuyu iki şekilde ele almak uygun olur:

Birinci soru; hangi PsA tutulumu (domaini) için biyolojik (bDMARD) kullanılacaktır? Yakın zamanda yayınlanan *CORRONA* kayıt kütüğüne göre, PsA hastalarının bDMARD başlanmadan önce hemen hemen dörtte üçü birden fazla PsA hastalığı ile ilgili domaine sahiptir.^[7] PsA domainlerini hatırlamak gerekirse bunlar; artrit, entezit, daktilit, aksiyal tutulum, tırnak ve deri tutulumlarından oluşmaktadır.^[4] Dolayısıyla bDMARD seçiminde "hangi domain, hangi düzeyde etkilenmiş, bu etkilenme kişinin yaşam kalitesini ne kadar bozmaktadır?" gibi soruları sormamız gerekmektedir. Seçilen bDMARD'ın hastayı ilgilendiren domainde (veya domainlerde) etkili olduğunu bilmek önemlidir. Ancak günlük pratikte hiç de az olmayacak şekilde karşımıza şu tarz sorunlar çıkmaktadır: Bir bDMARD örneğin, eklem ve deri bulgularını geriletirken (başta bu sorunlar hasta için öncelikliyen) takip eden dönemde aksiyal bulgular ön plana çıkabilmektedir. Hasta için eklem ve deri bulgularının baskılanmış olması önemli olmakla birlikte artık aksiyal semptomlar ön plana çıktığı için asıl yakınmasının yeri ve yönü değişebilmektedir. Bu nedenle bDMARD seçimi dinamik bir süreçtir. Kişiye ve zamana göre de değişkenlik gösterebilmektedir.

İkinci soru ise; hangi çeşit bDMARD seçileceğidir. Halen ülkemizde kullanabileceğimiz tedavi seçenekleri, romatoloji açısından anti-TNF'ler, anti-IL17 ve anti-IL12/23 tedavilerdir. Aynı zamanda dermatoloji bölümünce onaylı, yakın zamanda romatoloji açısından da onay almak üzere olan anti-IL23 tedaviler bulunmaktadır.

Hedefe yönelik sentetik DMARD (tsDMARD) grubunda yer alan JAK inhibitörlerinden 7. soruda söz edilecektir.

Sonuçta; PsA tutulum yerine göre bir bDMARD seçimi gündeme geldiğinde öne çıkan bazı durumları özetlemek gerekirse;

1. Deri/tırnak tutulumu ön planda olduğunda; anti-IL17 ve/veya anti-IL23 yolaklarına yönelik tedaviler ön planda seçilebilir. Bu öneriden sonra hemen şu bilgiyi de vermek gerekmektedir: Romatoloji kliniğine başvuran PsA hastalarında ciddi deri tutulumu görülme sıklığı çok sık değildir; bu hastalar olasılıkla daha fazla dermatoloji merkezlerine başvurmaktadır. Yine akılda kalması gereken bir nokta, anti-TNF tedaviler de tırnak/deri tutulumunda etkilidir. Burada diğer grup ilaçların öne çıkmasının nedeni, anti-TNF'ye göre kısmen daha iyi etkisinin olmasıdır.

2. Periferik eklem tutulumunda; anti-TNF, anti-IL17 ve anti-IL12/23 tedavileri etkilidir. Ancak etkinlik rakamlarına bakıldığında bu etkinin her hastayı kapsamadığı görülecektir. Hastaların remisyona veya düşük hastalık aktivitesine ulaşması, ancak üçte bir hastada sağlanabilmektedir.^[8] Dolayısıyla ilk tercih edilen bDMARD sonrasında ilaçlar arasında değişimler hiç de nadir değildir. Tekrar başlangıçtaki soruya dönersek; "öncelikli bDMARD" zaman içerisinde belirgin değişkenlik gösterebilmektedir.

3. Entezit, daktilit ve aksiyal tutulumda da her üç bDMARD grubunda farklı oranlarda etkinlik görülmektedir. Entezit ile ilgili daha ayrıntılı olarak 6. soruda yorum yapılacaktır. Burada aksiyal tutulum ayrı bir özellik göstermektedir. PsA'da aksiyal tutulum ile ilgili anlamlı tek randomize kontrollü çalışma sekukinumab ile yayınlanmıştır.^[9] Ancak anti-TNF'lerin bu endikasyonda etkili olduğu uzun zamandır bilinmektedir. Anti-IL12/23 ilaçların ise ankilozan spondilit hastalarındaki olumsuz sonuçlardan dolayı bir çekince oluşmuş olmakla birlikte, PsA hastalarında alt grup analizlerinde anti-IL12/23'ün etkisi ortaya konulmuştur.^[10] Benim de pratik uygulamamda bu ilaçların etkili olduğunu gördüğüm bir hasta alt grubu bulunmaktadır.

4. bDMARD seçiminde önemli kararlardan birisi de PsO/PsA ilişkili hastalıklardan gelmektedir. Örneğin, üveit varlığında monoklonal anti-TNF'lerin ön plana çıkması, inflamatuvar barsak hastalığı varlığında anti-IL17'lerden uzak durulması gibi faktörlere de günlük pratikte dikkat edilmelidir.^[4] Ancak bu tarz durumların hastaların sadece

küçük bir yüzdesinde ön planda olduğu ve karar vermede büyük bir etkisinin bulunmadığı da bilinmelidir.

4. Daktilit ile başvuran ama psoriazisi ve sakroiliiti olmayan, non-steroid anti-inflamatuvar ilaca yanıtız, akut faz reaktanları yüksek bir hastada hastalık modifiye edici ajan başlar mısınız?

Spondiloartrit ile uğraşan doktorlar açısından “daktilit” çok özel tutulum şekillerinden birisidir. Bazı özel durumlar olmadığı sürece (gut, sarkoidoz gibi) hemen her zaman SpA lehine, RA aleyhine bir bulgudur. Bu nedenle de klinisyeni tanısız olarak yönlendirmektedir. Soruda sorulduğu şekliyle, sadece daktiliti olan hastada PsO/sakroiliit olmasa dahi PsA olabileceği akılda tutulmalıdır. Şöyle ki, PsA hastalarının yaklaşık %15-20’lik bir kesiminde deri bulguları olmaksızın eklem bulguları görülebilmektedir.^[2] Bu nedenle eğer bir hastada daktilit görüldüyse mutlaka PsA açısından ileri araştırma yapılmalıdır. Tırnaklara bakılması, deri bulgularının dikkatli şekilde sorgulanması, aile öyküsünde derinlemesine PsO sorgulanması gibi. Tüm bu araştırmalara rağmen PsA tanısı o sırada konulamayabilir. Takip eden ay/yıllar içerisinde tanı doğrulanabilir. Sonuçta soruya geri dönersek, tanıdan bağımsız olarak bir hastada aktif daktilit var ise, NSAİ ilaç başlamakla birlikte csDMARD çoğu zaman başlıyorum. Burada öncelikli olarak metotreksat tercih etmekteyim. Düşük doz steroid de kısa süreli olarak, özellikle ağrısı yoğun olan hastalarda kullanabilmekteyim.

5. Aksiyal SpA’da endikasyonu olduğunda, sakroiliak ekleme enjeksiyon yaptığınız oluyor mu?

Eklem enjeksiyonları tercihi, doktorların tecrübelerine, el becerilerine ve uygun ortamın varlığına göre değişmektedir. Bazı doktorlar enjeksiyonları bu nedenle daha sık tercih ederken diğerleri geride durmaktadır. Bu kişisel bir tercih gibi durmaktadır. Kendi açımdan şimdiye kadar hiçbir hastama sakroiliak enjeksiyon yapılması için bir girişimde bulunmadım. Ancak aksSpA ve PsA tedavi önerilerinde sakroiliak enjeksiyonun bir tedavi seçeneği olarak yer aldığı da bilinmelidir.^[2,4]

6. Spondiloartritte entezit tedavisinde en çok tercih ettiğiniz biyolojik ajan hangisidir?

Entezit, SpA’ya özgü en önemli tutulumlardan birisidir. Belki çok detaylı USG/MR çalışmaları yapılsa hastaların önemli bir kısmında vücudun bir alanında entezial değişiklikler saptanabilir. Ancak günlük pratikte topuk, diz, dirsek, omuz bölgeleri en fazla etkilenen ve hastayı rahatsız eden alanlardır. Bu durumda steroid enjeksiyonu, NSAİ ilaçlar öncelikle kullanılmaktadır. Bazı hastalarda, özellikle PsA’ya bağlı entezit varlığında metotreksat gibi sentetik

DMARD’lar da etkili olabilmektedir. Ancak soruya geri dönersek entezit varlığında seçilecek bDMARD’lar ile ilgili kesin fikir birliği oluşmamıştır. Anti-TNF, anti-IL17, anti-IL12/23 grubu ilaçların üçünün de entezit üzerindeki etkinliği randomize kontrollü çalışmalarda gösterilmiştir.^[2,4] Kafa kafaya yapılan birkaç çalışmada da birbirlerine üstünlükleri ön plana çıkmamaktadır. Eğer entezit patogenezinin bakılırsa olayların asıl başlatıcısının IL-23, yürütücüsünün ise IL-17, geç dönemde de TNF alfa olduğu görülecektir. Bu nedenle anti-IL23 ve/veya anti-IL17 tedavinin entezit tedavisinde daha etkili olabileceği öngörülebilir. Ancak çalışma verileri bu hipotetik durumu desteklememektedir. Bu nedenle entezit varlığında bDMARD’lar arasında bariz bir ayrıma gidilmeksizin herhangi birisi tercih edilebilir.

7. Aksiyal SpA’da JAKinib tecrübeniz oldu mu? Özellikle hangi hasta profilinde tercih etmemiz gerekir?

SpA hastalarında birkaç endikasyon dışı kullanım dışında JAKinib ile ilgili tecrübem olmadı. Zaten bu endikasyon dışı kullanımlar ile ilgili yorum yapmak da yanıltıcı olabilmektedir. Özellikle kullanılacak her seçenek denendikten sonra JAKinib seçildiyse, başka bir deyişle zorunluktan dolayı kullanılıyor ise etkili/etkisiz yorumu yapmak doğru da olmaz. Öte yandan JAKinib’ler günlük pratiğimize girdiğinde önemli bir açığı kapatacak gibi görünmektedir. İlaçların etkinlik verileri, rakamsal olarak bDMARD’lardan hafifçe daha iyi görünmektedir.^[11] Yan etki potansiyelleri de özellikle SpA hastalarının daha genç olmasından dolayı sorun oluşturmayacak gibi durmaktadır. Halen elimizde olan bDMARD seçenekleri çok olmakla birlikte JAKinib’lerin yeni bir grup olmasından dolayı önemli bir tedavi seçeneği olacağını düşünüyorum. Çünkü günlük pratikte halen SpA hastalarımızın sadece üçte birinde tedavi hedefine yakın görünmekteyiz.^[11]

8. Bambu kamışı gelişen, spinal mobilitesi ciddi derecede kısıtlı olan hastayı ne zaman cerrahiye gönderebiliriz?

Bu grup en zor durumda olan ankirozant spondilit hastalarıdır. Hastaların en istemedikleri durum olmakla birlikte ne yazık ki halen belli bir yüzdede karşımıza çıkmaktadır. Sadece bir gözlem olmakla birlikte romatolojiye ilk başladığım yıllara göre ciddi spinal deformitesi olan hasta sayısında anlamlı bir azalma olduğunu düşünüyorum. Bu durum daha erken tanı, daha iyi tedavi seçenekleri ile ilgili olabilir. Yine de zaman zaman ciddi spinal mobilitesi olan hastalar karşımıza çıkabilmektedir. Bu hastalara yaklaşımda hastanın beklentileri çok önemlidir. Bir kısım hasta göreceli olarak daha hafif düzeydeki spinal deformitelerde operasyona

istekli olabilmektedir. Ancak bu ameliyatın gerçekten de çok zor bir ameliyat olduğu, deneyimli ellerde bile ciddi komplikasyonlar içerebileceği akılda tutulmalıdır. Bu nedenle hastanın baş hareketinin düzeyi, boyun deformitesinden dolayı görme alanının kısıtlamasının en önemli cerrahi endikasyonunu oluşturduğunu düşünüyorum. Bu hastalarda kifoz nedeniyle yapılan operasyonun hedefi, onları günlük hayata bağlama ve işlerini yapabilir düzeye getirebilmektedir. Ancak şu da unutulmamalıdır ki, bu ameliyatları her cerrah layıkıyla yapamamaktadır. Konu hakkında deneyimli cerrahlar ile çalışılması özellikle önem arz etmektedir.

Kaynaklar

1. Vincken NLA, Balak DMW, Knulst AC, Welsing PMJ, van Laar JM. Systemic glucocorticoid use and the occurrence of flares in psoriatic arthritis and psoriasis: a systematic review. *Rheumatology (Oxford)* 2022;61:4232-44.
2. Gossec L, Baraliakos X, Kerschbaumer A, et al. EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2019 update. *Ann Rheum Dis* 2020;79:700-12.
3. Roubille C, Richer V, Starnino T, et al. The effects of tumour necrosis factor inhibitors, methotrexate, non-steroidal anti-inflammatory drugs and corticosteroids on cardiovascular events in rheumatoid arthritis, psoriasis and psoriatic arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 2015;74:480-9.
4. Coates LC, Soriano ER, Corp N, et al. Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis (GRAPPA): updated treatment recommendations for psoriatic arthritis 2021. *Nat Rev Rheumatol* 2022;18:465-79.
5. Kingsley GH, Kowalczyk A, Taylor H, et al. A randomized placebo-controlled trial of methotrexate in psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2012;51:1368-77.
6. Kaltwasser JP, Nash P, Gladman D, et al. Efficacy and safety of leflunomide in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a multinational, double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Arthritis Rheum* 2004;50:1939-50.
7. Ogdie A, Hur P, Liu M, et al. Effect of Multidomain Disease Presentations on Patients With Psoriatic Arthritis in the Corrona Psoriatic Arthritis/Spondyloarthritis Registry. *J Rheumatol* 2021;48:698-706.
8. Hagège B, Tan E, Gayraud M, Fautrel B, Gossec L, Mitrovic S. Remission and low disease activity in psoriatic arthritis publications: a systematic literature review with meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)* 2020;59:1818-25.
9. Baraliakos X, Gossec L, Pournara E, et al. Secukinumab in patients with psoriatic arthritis and axial manifestations: results from the double-blind, randomised, phase 3 MAXIMISE trial. *Ann Rheum Dis* 2021;80:582-90.
10. Helliwell PS, Gladman DD, Chakravarty SD, et al. Effects of ustekinumab on spondylitis-associated endpoints in TNFi-naïve active psoriatic arthritis patients with physician-reported spondylitis: pooled results from two phase 3, randomised, controlled trials. *RMD Open* 2020;6:e001149.
11. Danve A, Deodhar A. Treatment of axial spondyloarthritis: an update. *Nat Rev Rheumatol* 2022;18:205-16.