

Remisyonda olan ankilozan spondilit hastasında tedavi kararı

Treatment decision in patient with ankylosing spondylitis in remission

Hüseyin Turgut Elbek Özer¹

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji-İmmünoloji Bilim Dalı, Adana, Türkiye

Öz

Ankilozan spondilitte non-steroid anti-inflamatuvar ilaçlarda (NSAİİ) %9-35'e varan oranlarda anti-TNF ajanlarında %16-62 oranlarında remisyona sağlandığı görülmüştür. Biyolojik ilaç kesimini takiben bir yıl içerisinde hastalarda %47-76 oranlarında relaps görülmüştür. Remisyon sonrası doz azaltılması, tam doz tedavi devamı ile karşılaştırıldığında benzer oranlarda remisyon sürdürülmüştür (%53,5'e karşı %61,4). Ankilozan spondilitte NSAİİ'nin kullanımının radyolojik progresyonu geriletmediği ve azalmış mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. NSAİİ'nin gerektiği durumlarda kullanılması önerilmektedir. Egzersiz programlarına remisyon sonrasında da devam edilmelidir.

Anahtar Sözcükler: Ankilozan spondilit, remisyon, non-steroid anti-inflamatuvar ilaçlar, anti-TNF, biyolojik ilaçlar.

Abstract

Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) may attain 9 to 35% remission rates in patients with ankylosing spondylitis, this rate may rise to 16 to 62% in anti-TNF users. Following withdrawal of biologics there is 47 to 76% relapse rate in one year. Dose reduction or standard dosing of anti-TNF therapies yields comparable rates of remission maintenance in one year (53.5% vs. 61.4%). NSAIDs have shown to retard radiologic progression and decrease mortality in AS patients. NSAIDs should be used on demand in stable patients. Physical therapy is also recommended after the remission.

Keywords: Ankylosing spondylitis, remission, non-steroidal anti-inflammatory drug, anti-TNF, biologic agents.

Ankilozan spondilit (AS)'te remisyon, ASAS (Assesment of Spondyloarthritis International Society) parsiyel remisyon kriterlerini karşılama veya ASDAS (ankilozan spondilit hastalık aktivasyon skoru) skorunda 1,3'ten küçük değerler olarak tanımlanmaktadır (1).

NSAİİ'larda değişen oranlarda remisyon elde edilebilmektedir;

Remisyon etorikoksibde altıncı haftada %9,1-17,6 oranlarında görülmüştür (2). INFAST çalışması naproksenle 28 haftada ASAS parsiyel remisyon kriterlerine göre %35,3'e varan oranlarında remisyon sağlanabileceğini göstermiştir (3). Biyolojiklerde ise (NSAİİ ile beraber) %17-61,9 düzeyinde remisyon oranları bildirilmiştir (Tablo-1). Yine INFAST çalışmasında ASDAS-CRP <1,3 oranları plasebo + naproksen

grubunda %19,6 iken bu oran infliksimab + naproksen grubunda %51,4'e çıkmıştır (3).

Biyolojik ajanlarda durum nedir?

Elli üç ADA, 78 ETA, 154 INF kullanan AS hastalarında parsiyel remisyon oranları 24. haftada %62 iken, yan etkiler nedeniyle ikinci anti-TNF'ye geçilen hastalarda bu oran %50, etkisizlik nedeniyle geçilenlerde ise %40'a düşmektedir (13).

Aksiyel spondiloartriti olan 46 hastanın bir yıllık adalimumab tedavisi sonrasında %57,9 oranında ASAS kısmi remisyon sağlanmıştır. Adalimumab tedavisi kesilmesinden sonra birinci yılda 24 hastanın 19'unda (%79) relaps gözlenmiş, tedavi sonrasında 48 haftada %47 oranında remisyon sağlanmıştır (14).

Sorumlu yazar: Hüseyin Turgut Elbek Özer
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji-İmmünoloji Bilim Dalı, Adana, Türkiye
E-posta: huseyinteoz@ gmail.com

Tablo-1. Ankilozan spondilitte Anti-TNF ajanların remisyon oranları.

İlaç	Grup	N	Remisyon Tanımı	Süre (hafta)	Remisyon oranı (%)	Çalışma
İnfliksımab	AS	201	ASAS	24	22,4	ASSERT (4)
Etanersept	AS	138	ASAS	24	17	Davis ve ark. (5)
Adalimumab	AS	208	ASAS	24	22,1	ATLAS (6)
Golimumab	AS	138	ASAS	24	23,1	GO-RAISE (7)
Sertolizumab pegol	Aks SpA	111	ASAS	24	23,4	RAPID (8)
			ASDAS		29,7	
İnfliksımab	Aks SpA	20	ASAS	16	55,6	Barkham ve ark (9)
İnfliksımab	Aks SpA	106	ASAS	28	61,9	INFAST (3)
			ASDAS		51,4	
Etanersept	Aks SpA	40	ASAS	48	50	ESTHER (10)
			ASDAS		33	
Adalimumab	Nr-Aks SpA	91	ASAS	12	16	ABILITY-1 (11)
			ASDAS		24	
Etanersept	Nr-Aks SpA	106	ASDAS	12	40	B1801031 (12)

AS: ankilozan spondilit, Aks SpA: aksiyel spondiloartrit, Nr-Aks SpA: radyolojik olmayan akiyel spondiloartrit, ASAS: *Assesment of Spondyloarthritis International Society*, ASDAS: ankilozan spondilit hastalık aktivasyon skoru.

Ankilozan spondilit hastalarında remisyonun sonra etanersept (ETA) dozu yarıya indirilirse ne olur sorusuna yanıt bulmak üzere gerçekleştirilen çalışmada; remisyon giren 22 hastaya iki haftada bir, 21 hastaya da her hafta 50 mg ETA verildi. Grupların relaps oranları sırasıyla %13,6 ve %9,5, relaps süresi $8\pm 3,2$ ay ve $10\pm 1,1$ ay bulundu (15).

Randomize çift kör ABILITY-3 çalışmasında, remisyonun sürdürülmesinde adalimumab (ADA) tedavisinin devamı veya çekilmesi sorgulandı. ADA'ya devam eden 144 hasta ve kesilen 140 hasta protokolü tamamladı. Devam grubunda 68. haftada hastaların %70'inde alevlenme gözlenmezken, bu oran plasebo grubunda %47 bulundu. On iki haftalık kurtarma tedavisinde benzer oranlarda (% 56 ve 57) remisyon sağlandı (16).

REMINEA çalışması infliksımab (INF) çekilince ne oluyor, sorusuna yanıt aramıştır. Yüz yedi hastalık AS kohortunda, sürekli remisyonunda olan 36 hastanın tedavisinin kesilmesinin birinci yılında relaps gelişmiştir. Tekrar INF verilmesiyle 11 hastada remisyon sağlanmış, yedi hastada iyi klinik yanıt alınmıştır (17).

AS'de, referans infliksımab ile remisyon sağlandıktan sonra, biyobenzer ile remisyon sürdürülüyor mu? Kaltsonoudis ve ark.'larının 18 haftalık açık etiketli çalışmasında; 40'ar hastadan oluşan her iki kolda ortalama ASDAS skorlarının benzer olduğu gözlenmiştir (1,0'a karşı 1,1) (18).

TNF inhibitörlerinde doz azaltılmasının standart dozdan farkı var mı? REDES-TNF çalışmasında, ADA dozu üç haftada bir, ETA dozu 10 günde bir, golimumab dozu altı haftada bir ve INF dozu (3 mg/kg) sekiz haftada bir verilen 60 hasta, standart doz verilen 60 hastayla karşılaştırıldı. Bir yıl sonunda ASDAS-CRP remisyon oranları standart doz grubunda %61,4 diğer grupta ise %53,5 (P=0.389) olarak bildirildi (19).

Spondiloartritlerde relaps için risk faktörleri nelerdir?

CRESPA çalışmasında; ASAS kriterlerine göre periferik spondiloartrit (SpA) tanılı 60 hastanın sonuçlarına bakıldığında; golimumab ile indüksiyon tedavisi sonrasında ilaç kesildiğinde hastaların %47'sinde ortalama 32 hafta sonra relaps geliştiği görüldü. Şiş eklem sayısının beşten fazla olması ve psoriazisin varlığı relaps

için risk oluşturdu. HLA-B27 negatif hastaların remisyonda kalma şansları daha yüksek bulundu (20).

ABILITY-3 çalışmasında; radyolojik olmayan aksiyel SpA tanısı olan ve açık etiketli ADA kullanan hastalarda remisyon belirleyicilerine bakıldı. HLA-B27 pozitifliği, 45 yaştan genç olma, erkek cinsiyet 12 haftada remisyon için belirleyici bulundu (21).

Remisyon sonrası NSAİİ'lara devam edelim mi?

Selekoksimil yapılan bir çalışmada sürekli NSAİİ kullanımının, ihtiyaç halinde kullanıma göre iki yıllık radyolojik progresyonu daha fazla azalttığı gösterilmiştir (22). Yine NSAİİ ile yapılan başka bir çalışmada normal CRP düzeyli AS hastalarında sürekli NSAİİ kullanan grupta aralıklı kullanana göre daha fazla radyolojik ilerleme; yüksek CRP düzeyli grupta ise sürekli NSAİİ kullananlarda daha az radyolojik ilerleme gösterilmiştir (23). Çok merkezli ANRADA çalışmasında sürekli diklofenak verilen hastalarda ihtiyaç halinde verilenlere göre daha fazla progresyon görülmüştür (24).

AS'te mortalitenin hastalık aktivitesi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Artmış mortalite ile ilişkili bağımsız faktörler arasında yüksek CRP, NSAİİ'lerin seyrek kullanımı, tanı gecikmesi, iş gücü kaybı bildirilmiştir (25). Toplum bazlı başka bir çalışmada da AS hastalarında artmış kardiyovasküler ve serebrovasküler mortalite bulunmuş olup, risk faktörleri arasında erkek cinsiyet, düşük gelir, kronik böbrek hastalığı, periferik vasküler hastalık, 65 yaş ve üstünde ise NSAİİ ve statinlerin kullanılmaması gösterilmiştir (26). Bu veriler hastalık progresyonunun azaltılmasına katkısı olan NSAİİ kullanımının uygun hastalarda kaçınılmaması gerektiğini düşündürmektedir.

Stabil hastalarda, ilaç tedavisi dışında rehabilitasyona devam edilmelidir (27).

Sonuç

AS'te remisyon sağlandıktan sonra uygun hastalarda biyolojik tedavinin doz azaltılması veya periyod uzatılmasına gidilebilir. NSAİİ'lerin gerekli durumlarda kullanımına devam edilmelidir.

Kaynaklar

1. Poddubnyy D, Gensler LS. Spontaneous, drug-induced, and drug-free remission in peripheral and axial spondyloarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2014 Oct; 28 (5): 807-18.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. Davis JC, Jr, 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.
6. 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.
7. Inman RD, Davis JC, Jr, 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.
8. Landewé 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 (1):39-47.
9. Barkham N, Keen HI, Coates LC, et al. Clinical and imaging efficacy of infliximab in HLA-B27-Positive patients with magnetic resonance imaging-determined early sacroiliitis. *Arthritis Rheum* 2009; 60: 946-54.
10. 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: 1212-5.

11. 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.
12. Dougados M, van der Heijde D, Sieper J, Braun J, et al. The symptomatic efficacy of etanercept and its effects on objective signs of inflammation in early nonradiographic axial spondyloarthritis: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheumatol* 2014 Aug; 66 (8): 2091-102.
13. Spadaro A, Lubrano E, Marchesoni A, et al. Remission in ankylosing spondylitis treated with anti-TNF- α drugs: a national multicentre study. *Rheumatology (Oxford)* 2013 Oct; 52 (10): 1914-9.
14. Haibel H, Heldmann F, Braun J, Listing J, Kupper H, Sieper J. Long-term efficacy of adalimumab after drug withdrawal and retreatment in patients with active non-radiographically evident axial spondyloarthritis who experience a flare. *Arthritis Rheum* 2013 65 (8): 2211-3.
15. Cantini F, Niccoli L, Cassarà E, Kaloudi O, Nannini C. Duration of remission after halving of the etanercept dose in patients with ankylosing spondylitis: a randomized, prospective, long-term, follow-up study. *Biologics* 2013; 7: 1-6.
16. Landewé R, Sieper J, Mease P, et al. Efficacy and safety of continuing versus withdrawing adalimumab therapy in maintaining remission in patients with non-radiographic axial spondyloarthritis (ABILITY-3): a multicentre, randomised, double-blind study. *Lancet* 2018 Jul 14; 392 (10142): 134-44.
17. Moreno M, Gratacós J, Torrente-Segarra V, et al. REMINEA study Group. Withdrawal of infliximab therapy in ankylosing spondylitis in persistent clinical remission, results from the REMINEA study. *Arthritis Res Ther* 2019 Apr 5; 21 (1):88.
18. Kaltsonoudis E, Pelechas E, Voulgari PV, Drosos AA. Maintained Clinical Remission in Ankylosing Spondylitis Patients Switched from Reference Infliximab to Its Biosimilar: An 18-Month Comparative Open-Label Study. *J Clin Med* 2019 Jul 2; 8 (7). pii: E956. doi: 10.3390/jcm8070956.
19. Gratacós J, Pontes C, Juanola X, et al. REDES-TNF investigators. Non-inferiority of dose reduction versus standard dosing of TNF-inhibitors in axial spondyloarthritis. *Arthritis Res Ther* 2019 Jan 8; 21 (1):11. doi: 10.1186/s13075-018-1772-z.
20. Carron P, Varkas G, Renson T, Colman R, Elewaut D, Van den Bosch F. High Rate of Drug-Free Remission After Induction Therapy With Golimumab in Early Peripheral Spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol* 2018 Nov; 70 (11): 1769-77.
21. Sieper J, Landewé R, Magrey M, et al. Predictors of remission in patients with non-radiographic axial spondyloarthritis receiving open-label adalimumab in the ABILITY-3 study. *RMD Open* 2019 Jun 7; 5 (1): e000917.
22. Wanders A, Heijde Dv, Landewé R, et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs reduce radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis: a randomized clinical trial. *Arthritis Rheum* 2005 Jun; 52 (6): 1756-65.
23. Kroon F, Landewé 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 Oct; 71 (10): 1623-9.
24. Sieper J, Listing J, Poddubnyy D, et al. Effect of continuous versus on-demand treatment of ankylosing spondylitis with diclofenac over 2 years on radiographic progression of the spine: results from a randomised multicentre trial (ENRADAS). *Ann Rheum Dis* 2016 Aug; 75 (8): 1438-43.
25. Bakland G, Gran JT, Nossent JC. Increased mortality in ankylosing spondylitis is related to disease activity. *Ann Rheum Dis* 2011 Nov; 70 (11): 1921-5.
26. Haroon NN, Paterson JM, Li P, Inman RD, Haroon N. Patients With Ankylosing Spondylitis Have Increased Cardiovascular and Cerebrovascular Mortality: A Population-Based Study. *Ann Intern Med* 2015 Sep 15; 163 (6): 409-16.
27. 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 Care Res (Hoboken)* 2019 Oct; 71 (10): 1285-99.