Ulusal ROMATOLOJİ Dergisi
Journal of Turkish Society for Rheumatology www.romatolojidergisi.org

Davetli Derleme / Invited Review

DOI: 10.4274/raed.galenos.2020.S104
Ulus Romatol Derg 2020;12(Suppl 2):21-27

Aksiyal spondiloartritte Th-17 yolağı neleri değiştirdi?

Unmet needs in axial spondylarthritis: Focusing on Th-17 axis

İsmail Sarı

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

Öz

Bu yazıda nispeten yakın dönemde tanımlanmış olan Th-17 yolağının spondiloartritler (SpA) ile ilişkisi gözden geçirilmiştir. SpA grubu içerisinde ağırlıklı olarak aksiyal SpA alınmış, patogenez ve tedavi IL-17 merkezli olarak değerlendirilmiştir. Özellikle tümör nekrozis faktör inhibitörleri ile olan SpA'da karşılanmamış ihtiyaçlar başlıca odak noktası olmuştur.

Anahtar Kelimeler: Ankilozan spondilit, interlökin-17, spondiloartrit, TNF-alfa

Abstract

In recent years, cytokines related to Th-17 axis have become a focus of attention in the field of rheumatology, as they have been implicated as potential therapeutic targets in spondyloarthtis (SpA). Herein, we briefly discussed the significance of Th-17 axis in axial SpA (akSpA). We mainly focused IL-17 and tried to summarize new advances in the pathogenesis and treatment akSpA.

Keywords: Ankylosing spondylitis, interleukin-17, spondylarthritis, TNF-alpha

Giriş

Spondiloartropati Konsepti

Spondiloartritler (SpA) ortak özellikleri bakımından bir arada gruplandırılmış farklı hastalıklardan oluşmaktadır. SpA grubu içerisinde ankilozan spondilit (AS), psöriyatik artrit (PsA), enteropatik artrit, reaktif artrit ve tanımlanamamış SpA gibi hastalıklar yer almaktadır. AS hastalığı SpA grubu hastalıkların klasik formu ve en sık görülen tipidir.[1]

SpA grubu hastalıkların prevalansı çalışılan toplumlara göre değişmektedir. Çalışmalara göre bu oran %0,5-%2 arasına değişmektedir. Klinik olarak çeşitli bulgular görülse de omurga tutulumu, dolayısıyla enflamatuvar tipte bel ağrısının varlığı bu grup hastalıkların en önemli bulgusudur. Öte yandan, özellikle alt ektremite büyük eklemlerini tutan asimetrik oligoartrit, entezit, daktilit, üveit, enflamatuvar barsak hastalığı ve psöriazis gibi omurga dışı bulguların varlığı, HLA-B27 antijeni ile olan güçlü ilişkileri ve ailesel özellik göstermeleri de bu grubu oluşturan hastalıkların diğer ortak özellikleri olarak sayılabilir.[2]

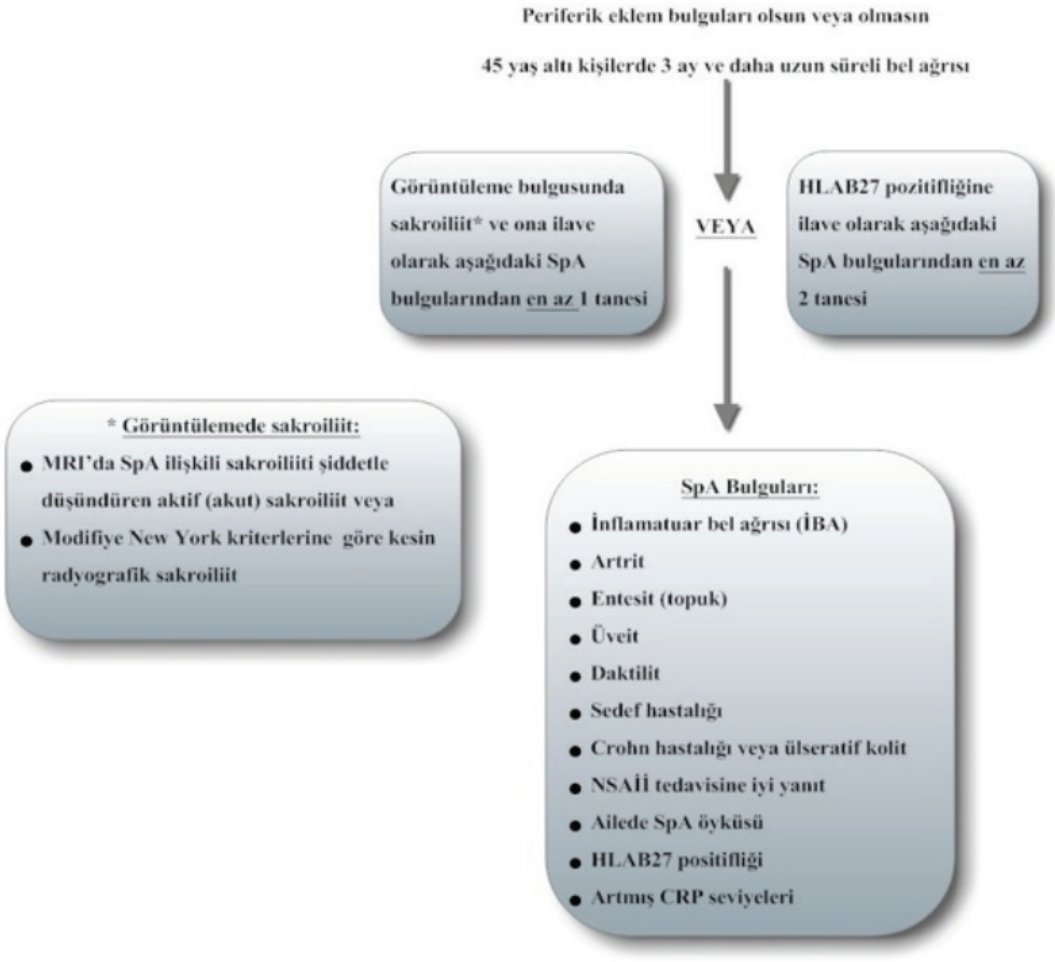
Son yıllarda SpA grubu hastalıkların sınıflandırması konusunda güncellemeler olmuş ve bu tip hastalıklar aksiyal ve periferik SpA olarak iki ana grupta tanımlanmıştır.[3,4] Bu yeni sınıflandırmayı gerektiren başlıca durum hastaları erken dönemde tanımlama ihtiyacı olmuştur. Bilindiği üzere direkt grafi ile tespit edilen yapısal değişikliklerin ortaya çıkması yıllar alabilmekte ve bu hastalar erken dönemde semptomatik olmalarına karşın bulgular direkt grafiye yansımadığı için tanı alamamaktadırlar. Yeni sınıflama ile bu sorun ortadan kaldırılmaya çalışılmış, manyetik rezonans görüntülemede (MRG) aktif sakroilite ilişkin bulgular, HLA-B27 pozitifliği ve diğer klinik bulguların varlığı sınıflandırma için esas alınmıştır (Şekil 1). Aksiyal semptomları ön planda olan hastalar aksiyal; periferik semptomları (artrit, entezit veya daktilit) dominant olan hastalar periferik SpA olarak sınıflandırılır.[3,4] Aksiyal SpA'da yeni sınıflama ile birlikte ortaya çıkan tanımlamalardan bir diğeri radyografik ve non-radyografik SpA kavramlarıdır. Buna göre görüntüleme (MRG veya direkt grafi) sakroiliit varlığı tespit edilen hastalar radyografik; sakroiliit bulgusu olmayan ancak genetik olarak HLA-B27'si pozitif bulunana ve kronik bel ağrısı dışında en az iki SpA bulgusu olan hastalar ise non-radyografik aksiyal SpA olarak adlandırılırlar.[4]

Patogenezde Th-17 Yolağı ile İlişkili Bulgular

SpA patogenezindeki mekanizmalar henüz tam olarak ortaya konmamıştır. Ancak bu hastalık gruplarının sınıf 1 doku uyum antijenleri (MHC-1), özellikle HLA-B27 ile olan

İletişim / Correspondence:
İsmail Sarı, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye
ORCID ID: orcid.org/0000-0001-7737-4180

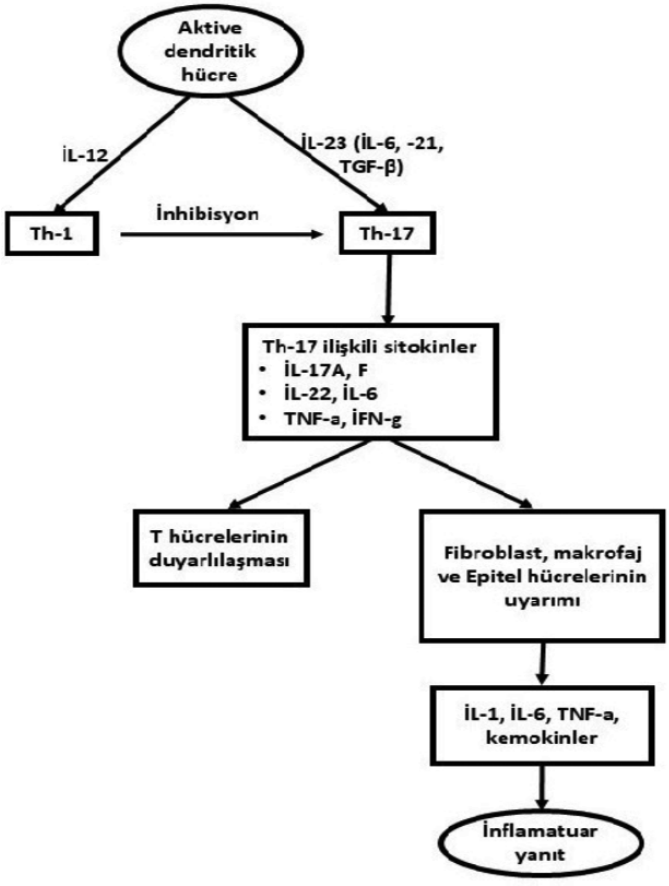
©Telif Hakkı 2020 Türkiye Romatoloji Derneği / Ulusal Romatoloji Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.
©Copyright 2020 by the Turkish Society for Rheumatology / Journal of Turkish Society for Rheumatology published by Galenos Publishing House.



Şekil 1. Aksiyal SpA sınıflaması (4)
SpA: Spondiloartrit, MRI: Manyetik rezonans görüntüleme, CRP: C-reaktif protein

güçlü ilişkileri genetik anormalliklerin hastalık gelişimindeki rolüne işaret etmektedir. Buna en önemli dayanak, beyaz ırktaki AS hastalarının neredeyse %90'ında bu genin pozitif bulunmasıdır.[5,6] Yapılan çalışmalar HLA-B27'nin AS hastalarındaki toplam genetik anormalliklerin yaklaşık yarısından sorumlu olduğunu ortaya koymuştur. Öte yandan diğer başka *MHC-1* genlerinin de SpA patogenezinde rolleri olduğu öne sürülmüştür. Bu duruma örnek PsA ile HLA-B38 ve CW-6; AS ile HLA-A02 ve B07 verilebilir.[7] Tüm genom çalışmasından elde edilen veriler doğrultusunda MHC dışı genlerin de SpA patogenezindeki rolleri ortaya konmuştur. Bunlardan ARTS1 (veya ERAP1) adıyla adlandırılan ve MHC-1 ile T hücrelerine sunulacak peptidleri molekülün sunumuna uygun hale getirip kesen aminopeptidazları kodlayan gendir. ERAP1'in bir diğer önemli özelliği pro-enflamatuvar sitokinlere [IL-1, IL-6 ve tümör nekrozis faktör (TNF)] özgü reseptörleri kesip hücre yüzeyinden ayırmasıdır.[6] Bu gendeki anormallikler gerek moleküllerin sunumu gerekse pro-enflamatuvar sitokinlerle ilişkili sinyalizasyonda anormalliklere yol açmaktadır. ERAP1 beyaz ırk AS hastalarındaki toplam genetik riskin yaklaşık %20'sini meydana getirmektedir. SpA patogenezinden sorumlu olduğu düşünülen bir diğer MHC dışı gen pro-enflamatuvar Th-17 hücrelerinin regülasyonundan sorumlu olan *IL-23 reseptör (IL-23R)* geni olup beyaz ırk AS hastalarındaki toplam genetik riskin yaklaşık %10 kadarını oluşturmaktadır. Bu gen AS dışında Crohn hastalığı ve psöriazise yatkınlıkta da rol oynamaktadır.[6,8]

SpA patogenezindeki önemli aşamalardan biri hiç şüphesiz sitokinlerin varlığıdır. Th-17 hücreleri ile ilişkili sitokinler ve SpA ilişkisi bu konudaki önemli gelişmelerdendir. Yaklaşık 2000'li yıllarda tanımlanan IL-23 molekülü başlıca antijen sunucu hücrelerce salınmaktadır. Bu pro-enflamatuvar sitokin IL-12 ailesine mensup olup p19 ve p40 gibi iki alt üniteye sahiptir. Yapıdaki p40 aynı zamanda IL-12'de de bulunur. IL-23 ilişkili sinyaller IL-23R ve IL-12 reseptörünün β zincirince oluşturulan IL-23R kompleksi ile iletilir. IL-23 Th-17 hücrelerini etkileyerek TNF-α ve IL-17 gibi çeşitli enflamatuvar sitokinlerin salınımına yol açar (Şekil 2).[8] Th-17 yolağındaki bir



Şekil 2. IL-17/23 yolağının şematik gösterimi
TNF: Tümör nekrozis faktör, IL: İnterlökin

başka sitokin IL-17 olup A'dan F'ye dek adlandırılan altı formu mevcuttur. Bunların içinde en çok çalışılanı ve enflamasyonla ilişkilendirileni IL-17A'dır. Yakın dönemde IL-17F'nin de enflamatuvar artrit patogenezinde etkili olduğu gösterilmiştir. IL-17, naif CD4+ T hücrelerinin IL-23 uyarımı sonrası Th-17 hücrelerine dönüşmesi ile salgılanır. IL-17 reseptörü osteoblast, osteoklast, sinovyal ve kondrositler gibi çeşitli hücrelerde bulunur. Bu nedenle yeni kemik oluşumu, sinovit gibi çeşitli klinik bulgular ortaya çıkabilir.

SpA'da Yeni Kemik Oluşumunda Th-17 Yolağının Rolü

Yeni kemik oluşumu başta AS olmak üzere SpA grubu hastalıkların önemli özelliklerinden birisidir. Bunun en güzel örneği, sindesmofit olarak da tabir edilen vertebra köşelerindeki osifikasyonlardır.[9] Enflamatuvar vasıflı hastalıklardan olan romatoid artritin erozyon ve kemik kaybına yol açıp, SpA grubu hastalıkların yeni kemik oluşumları ile seyretmesi oldukça dikkat çekicidir. Şu an için hangi mekanizma/ların yeni kemik oluşumuna yol açtığı henüz bilinmemektedir. Bununla birlikte kemik morfogenetik proteini (KMP) ve wingless (Wnt)/β-katenin yolaklarının uyarılmasıyla seyreden süreçlerin osteoblastları uyarıcı etki yaptığı düşünülmektedir.[9] Gerek hayvan gerekse insan çalışmaları bahsedilen yolakların rolüne ilişkin çeşitli veriler ortaya koymuştur. Doku örneklerinde bazı *KMP* gen ekspresyonlarının artması, Wnt yolağını inhibe edici özelliği bulunan dickkopf-related protein-1 (Dkk-1) ve sklerostinin AS'li hastalarda düşük miktarlarda bulunması bu konuya ilişkin bazı örneklerdir.[9,10] Öte yandan SpA patogenezindeki sitokinlerin nasıl olup da bu yolakları uyardığı halen daha anlaşılamamıştır. TNF-α'nın bir yandan osteoklastları uyarıp, Dkk-1 ekspresyonunu baskılaması, öte yandan KMP aktivasyonuna neden olması bu yolaktaki karmaşık etkileşimlere güzel bir örnektir.[9,10] Nispeten son yıllarda tanımlanan Th-17 yolağı ve SpA ilişkisi bu hastalıktaki yeni kemik oluşumlarına yönelik yeni görüşler sunmuştur. Bunlardan hiç şüphesiz en önemlisi entezal stres hipotezidir. Buna dayanak teşkil eden en önemli olay sindesmofitlerin daha önce enflamasyonun olmadığı vertebral köşelerde gözlenmesidir. Bilindiği üzere entezis noktaları mekanik kuvvetlerin kemik ve eklemlere iletildiği bölgelerdir. Bu bölgedeki mikrohasar ve/veya enfeksiyöz etmenler genetik duyarlı bir bireyde enflamatuvar süreci başlatabilir.[9,10] SpA modeliyle oluşturulan bir hayvan çalışmasında arka ayakları askıya alınan farelerde, alınmayanlara göre daha az Aşil enteziti görülmesi bu duruma güzel bir örnektir.[11] Öne sürülen hipoteze göre mekanik stres sonucu ortaya çıkan prostaglandin E2 vazodilatasyona yol açmakta ve eş zamanlı açığa çıkan IL-23 immün hücreleri aktive ederek IL-17 ve TNF-α salınmasına neden olmaktadır. Sitokinler bir yandan immün hücreleri ortama çağırmakta diğer yandan IL-17 ve IL-22 mezenkimal kök hücreleri aktive ederek osteoblastların uyarılmasına ve yeni kemik oluşumuyla sonlanan KMP ve Wnt yolaklarının aktive olmasına neden olmaktadır.[10] Mikrobiyal etmenler içinde üzerinde en çok durulanı barsak mukozasındaki anormalliklerdir. Yapılan çalışmalar asemptomatik SpA olgularının neredeyse %50'sinde subklinik intestinal enflamasyon olduğunu ortaya koymuştur.[12] Barsak mikrobiyatasında değişiklik ve bunun Th-17 yolağını aktive etmesinin enflamasyona neden olduğu düşünülmektedir.[13] Sonrasında barsak geçirgenliğinde artış ve bu immün hücrelerin entezis noktalarına göçü entezal streste bahsedilen mikrobiyal süreçte rol alıyor olabilir.

Th-17 Yolaklarındaki Sitokinlerin Hedeflenmesinin Tedaviye Katkıları

Romatoid artritle karşılaştırıldığında, SpA grubu hastalıkların tedavi seçenekleri oldukça sınırlıdır. Bu durum özellikle aksiyal SpA'da (akSpA) daha çok göze çarpmaktadır. Şu an için güncel kılavuzlarda hastalık

modifiye edici ilaçların (DMARD) akSpA'da önerilmiyor olması non-steroidal anti-enflamatuvar ilaç (NSAİİ) tedavisine yanıt vermeyen ya da bu ilaçları kullanamayan hastalar için çok fazla seçenek bırakmamaktadır.[14] Literatür verilerine göre aktif akSpA hastalarının yaklaşık olarak %30-40 kadarı NSAİİ dışı bir ilaca ihtiyaç duymaktadır.[15] Bu açıdan biyolojik tedaviler bu açığı kapatmaktadırlar. İlk geliştirilen biyolojik tedavi olma özelliği taşıyan TNF inhibitörlerinin (TNFi) SpA'da etkinliğine dair pek çok veri bulunmaktadır.[15,16] Şu an için ülkemizde infliksimab (İNF), etanersept, adalimumab (ADA), golimumab (GOL) ve sertolizumab (CZP) tedavileri gerek akSpA gerekse PsA hastalarında kullanım onayı almıştır.[15,16] TNFi tedavi etkinliğine yönelik çalışmaların önemli bir kısmı yüksek kanıt düzeyine sahip randomize kontrollü çalışmalardan (RKÇ) elde edilmiştir. Buna göre hem AS'de hem de nr-akSpA hastalarında TNFi tedavisi hastalık aktivitesini azaltmakta ve fonksiyonu iyileştirmektedir. Kısa vadede (12-24 hafta), TNFi'nin plasebo ile yapılan karşılaştırmalı çalışmalarında gerek ASAS 20 (%60-80'e karşılık %10-40) gerekse ASAS40 (%40-60'a karşılık %10-20) yanıt oranları aktif ilaç grubunda belirgin olarak yüksek bulunmuştur.[6] Öte yandan uzun vadeli izlemlerde (2 yıl ve üzeri) bu tedavileri kullanan hastaların yaklaşık yarısının başlanan ilk TNFi tedavisine devam ettikleri çeşitli çalışmalarca gösterilmiştir (Tablo 1).[6] Bu ilaçlar SpA grubu hastalıkların önemli bulgularından olan ön üveitte de etkindir. Gerek açık çalışmalar, gerek kontrollü çalışmaların alt-grup değerlendirmeleri ve veritabanı analizleri İNF, CZP, ADA ve GOL tedavilerinin SpA ilişkili üveitin belirti ve alevlenmelerini belirgin olarak azalttığını göstermiştir. Benzer gözlem eşlik eden Crohn hastalığı olgularında da bildirilmiştir.[6,16]

Son yıllarda kullanıma giren bir diğer biyolojik tedavi sınıfı Th-17 yolağı ile ilişkili sitokinlerin bloke edilmesine dayanmaktadır. Bu grupta yer alan moleküllerden birisi olan secukinumab (SEC), IL-17A'yı hedef alan bir monoklonal antikordur ve ülkemizde psöriyazis, PsA ve AS'de kullanılmaktadır. SEC plasebo ile karşılaştırıldığı kısa süreli çalışmalarda ASAS20 (%60'a karşılık %30) ve ASAS40 (%10'a karşılık %40) yanıtları TNFi tedavisi alan hastalardakilerle benzer bulunmuştur.[6,17] Bir başka çalışmada bir TNFi dirençli hastalar SEC ile tedavi edilmiş ve 16. haftada ASAS 20 (%50'ye karşılık %68,2) ve ASAS 40 (%25'e karşılık %43,2) yanıtları TNFi naif hastalardakinden düşük olmasına karşın tüm sonlanım noktalarında plaseboya üstünlük sağlamıştır.[18] IL-17 sitokinini hedef alan bir başka molekül olan ixekizumab (IXE) yakın dönemde aktif AS hastalarının tedavisi için FDA onayı almıştır. Etkinlik değerlendirmesi amacıyla yapılan iki randomize kontrollü çalışmadan COAST-V'de daha önceden biyolojik tedavi kullanmamış hastalara 4 haftada bir IXE veya plasebo tedavileri uygulanmış ve dördüncü ayda aktif ilaç alan hastalardaki ASAS40 yanıtları plasebo koluna göre anlamlı oranda yüksek bulunmuştur (%48 vs. %18).[19] Bu molekülle yapılan bir başka çalışmada (COAST-W) ise daha önceden TNFi tedavisine yetersiz yanıt vermiş hastalar alınmış olup benzer şekilde IXE kullanan hastaların ASAS40 yanıt oranları plasebodan daha fazla bulunmuştur (%25 vs %13).[20] Bu alandaki başka tedaviler bimekizumab (IL-17A ve F) ve brodalumab (IL-17RA) ile ilişkili çalışmalar PsA ve akSpA'da devam etmektedir.[6,17] Bununla birlikte brodalumab molekülü çalışması esnasında görülen yüksek intihar olguları bu molekülün sonraki kullanımları konusunda soru işaretleri uyandırmaktadır.[6,17] Daha önce de bahsedildiği üzere, Th-17 yolağındaki diğer ana sitokin IL-23'tür. Ustekinumab IL-12 ve IL-23 sitokinlerinin beraberce

Tablo 1. Aksiyal spondiloartrit hastalarında biyolojik tedavilerin yanıt oranları

Kaynak	Tedavi	n	Çalışma süresi, hf	ASAS20	ASAS40
Ankilozan spondilit					
van der Heijde ve ark.[22]	ADA/Plasebo	208/107	12	58/21	39/13
Davis ve ark.[23]	ETA/Plasebo	138/139	24	57/22	
van der Heijde ve ark.[24]	İNF/Plasebo	201/78	24	61/19	47/12
Kavanaugh ve ark.[25]	GOL 50 mg/Plasebo	138/78	14	58/21	44/15
Landewe ve ark.[26]	CZP 200 mg/Plasebo	65/57	24	68/33	48/16
Baeten ve ark.[27]	SEC 150 mg/Plasebo	125/122	16	61/29	42/13
Non-radyografik aksiyal SpA					
Sieper ve ark.[28]	ADA/Plasebo	69/73	12	52/37	33/15
Dougados ve ark.[29]	ETA/Plasebo	106/109	12	52/36	32/16
Landewe ve ark.[26]	CZP 200 mg/Plasebo	46/50	24	65/24	57/14
Sieper ve ark.[30]	GOL 50 mg/Plasebo	97/100	16	71/40	57/23

ADA: Adalimumab, ETA: Etanersept, GOL: Golimumab, CZP: Sertolizumab, İNF: İnfliksimab, SEC: Secukinumab, SpA: Spondiloartrit

paylaştığı p40 alt birimini hedefleyen bir monoklonal antikordur. Bu molekül aktif PsA hastalarının tedavisinde başarıyla kullanılmasına karşın aksiyal tutulumda etkinliği gösterilememiştir.[6,17,21]

Sonuç olarak TNFi tedavisi ile SpA hastalarının sadece %50 kadarında tatmin edici yanıta ulaşılmaktadır. Th-17 yolağının inhibe edilmesi tedaviye yönelik yeni açılımlar yapmış, SpA'da karşılanmamış beklentilerin bir kısmına çözüm olmuştur.

IL-17'yi İnhibe Etmek Radyografik İlerlemeye Etkili Mi?

Hastalığa ilişkin semptomların giderilmesi, bunun yanı sıra hastalığın doğal sürecine etki ederek yavaşlatılması, durdurulması veya oluşan hasarın geriye döndürülmesi hastalık modifikasyonu olarak tanımlanabilir. Romatolojide DMARD kavramı başlıca romatoid artritte kullanılmaktadır. SpA'da sonlanım kriteri çoğu zaman yeni kemik oluşumu olarak tanımlanmaktadır. Bu açıdan bakıldığında SpA'da mevcut tedavilerin DMARD etkisi gösterip göstermediği henüz bilinmemektedir.[31] Günümüzde radyografik spinal hasar ölçümü modifiye stoke ankilozan spondilit spinal skor (mSASSS) yöntemiyle yapılmakta olup bu ölçek 0 ila 72 arasında değer almaktadır.[32] Yapılan çalışmalar AS hastalarının yaklaşık %30-60'ında tanı anında spinal radyografik değişiklikler olduğunu ortaya koymuştur.[31] Hastaların ileriye yönelik iki yıllık izlemlerinde AS olgularının %20-45'i ve nr-akSpA hastalarının %7'sinde radyografik ilerleme olduğu bildirilmiştir. Radyografik değişiklikler mSASSS değişimi olarak tanımlandığında 2 yıllık bir süreçte AS hastalarında ortalama 1; nr-akSpA'da 0,5 ünitelik bir değişim olduğu rapor edilmiştir.[31] Kullanılan ilaçların yapısal hasara etki edip etmedikleri halen daha araştırılmaktadır. Bu konuda başlıca zorluk yapısal hasarın yavaş ilerlemesi ve olası değişikliklerin gösterilmesinin zaman almasıdır. Direkt radyografik izlemlerde progresyon takibi için en az 2 yıllık bir zaman aralığı gerekmekte olması buna güzel bir örnektir.[9] NSAİİ tedavileriyle yapılan çalışmalar bu ilaçları düzenli kullanan ve akut fazları yüksek olan belli bir alt grup hastada radyografik ilerlemeyi yavaşlattığını öne sürse de başka bir RKÇ) bu görüşü doğrulamamıştır.[33,34] Günümüzde en çok merak edilen konulardan bir diğeri aktif hastaların semptomatik tedavilerinde oldukça etkili olan biyolojik tedavilerin yapısal hasara olan etkileridir. TNFi tedavileri ile yapılan pek çok RKÇ gerek TNFi gerekse konvansiyonel tedavi alan hastalarda ilerlemenin devam ettiğini ve toplam yapısal hasar miktarının her iki grupta benzer olduğunu ortaya koymuştur.[9,31] Ancak bahsedilen çalışmaların nispeten düşük hasta grupları ve kısa takip sürelerince yapılmış olması bu gözlemlerin başlıca kusurlarıdır. Nispeten daha fazla hastanın alındığı geriye dönük kohort çalışmalarında erken dönemde TNFi tedavisi alımının uzun süreli takipte radyolojik ilerlemeyi azaltabildiği yönünde bulgular rapor edilmiştir.[35] Bu açıdan ilerlemenin ilk 4 yılda doğrusal olarak arttığı sonrasında ise sabitlendiği bildirilmiştir.[36] Buna karşın bu gözlemleri doğrulayacak bir kontrollü çalışma olmadığı akılda tutulmalıdır. Aktif olarak kullanılan diğer bir biyolojik tedavi IL-17 blokajı ile ilişkin de çeşitli veriler mevcuttur. MEASURE 1 çalışmasında 2 yıllık takipte gerek 75 mg gerekse 150 mg SEC tedavi dozlarında ortalama mSASSS değişiminin 0,3 ünite bulunması oldukça dikkat çekicidir.[37] Bir başka çalışmada SEC tedavisi alan olgulardaki mSASSS değişimi daha önce yapılmış, TNFi naif başka bir çalışmanın (historical cohort) verileriyle karşılaştırılmış ve değişimin daha az olduğu öne sürülmüştür (0,55 üniteye karşılık 0,89 ünite, p>0,05; Tablo 2).[38] Sonuç olarak bu veriler Th-17 yolağının inhibisyonunun TNFi tedavisine benzer oranlarda yapısal hasara etki ettiğini göstermektedir.

Sonuç

SpA grubu hastalıklar enflamatuvar romatizmal hastalıkların en sık görülen formlarından olup günümüzde halen daha pek çok alanda karşılanmamış ihtiyaç bulunmaktadır. Gerek patogenez, gerek hastaların

Tablo 2. Ankilozan spondilitte biyolojik tedavi kullanan hastalarda modifiye stoke ankilozan spondilit spinal skor değişimi

Tedavi	Takip süresi (yıl)	Hastalık süresi (yıl)	2 yılda ortalama mSASS değişimi	Kaynak
INF (n=201) vs. kontrol (n=192)	2	18 vs. 16	0,9 vs. 1	[39]
ETA (n=257) vs. kontrol (n=175)	2	10 vs. 11	0,9 vs. 0,9	[40]
ADA (n=307) vs. kontrol (n=169)	2	11 vs. 11	0,8 vs. 0,9	[41]
SEC (n=168) vs. kontrol (n=69)	2	7 vs. 10	0,6 vs. 0,9	[38]

**Çalışmalarda tarihi kontrol (historical cohort) grupları kullanılmıştır. Aktif ilaç ve kontrol karşılaştırmaları hiçbir çalışmada istatistiki anlama ulaşmamıştır. ADA: Adalimumab, ETA: Etanersept, İNF: İnfliksimab, SEC: Secukinumab, mSASS: Modifiye stoke ankilozan spondilit spinal skor*

izlem ve tedavisi gerekse hastalık komplikasyonlarının önlenmesi açısından yeni buluşlara ihtiyaç vardır. Nispeten yakın dönemde tanımlanmış olan Th-17 yolağı ve ilişkili sitokinler hastalık patogenezine ilişkin ufkumuzu genişletmiş ve tedavide yeni bir açılım sağlamıştır. Özellikle aktif akSpA'da farklı bir biyolojik yolağın hedeflenmesi ve elde edilen olumlu klinik bulgular hasta ve hekimlere tedavide yeni bir alternatif sunmuştur. İleride bu yolak içerisindeki başka moleküllerin hedeflenmesi ve halihazırda test edilmekte olan moleküllerin kullanıma girmesi ile gerek tedavide çeşitlilik gerekse hastalığın doğasını anlamaya yönelik yeni bilgilerin gündeme geleceği düşünülmektedir.

Kaynaklar

1. Taurog JD, Chhabra A, Colbert RA. Ankylosing Spondylitis and Axial Spondyloarthritis. N Engl J Med 2016;374:2563-74.
2. Azzolin I, Massazza G, Iagnocco A. Spondyloarthritis: not only enthesitis. Clin Exp Rheumatol 2020;38:157-63.
3. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewe R, et al. The Assessment of SpondyloArthritis International Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general. Ann Rheum Dis 2011;70:25-31.
4. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewe R, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. Ann Rheum Dis 2009;68:777-83.
5. Lories RJ. Advances in understanding the pathophysiology of spondyloarthritis. Best Pract Res Clin Rheumatol 2018;32:331-41.
6. Pedersen SJ, Maksymowych WP. Beyond the TNF-alpha Inhibitors: New and Emerging Targeted Therapies for Patients with Axial Spondyloarthritis and their Relation to Pathophysiology. Drugs 2018;78:1397-418.
7. Colbert RA, Navid F, Gill T. The role of HLA-B*27 in spondyloarthritis. Best Pract Res Clin Rheumatol 2017;31:797-815.
8. Jethwa H, Bowness P. The interleukin (IL)-23/IL-17 axis in ankylosing spondylitis: new advances and potentials for treatment. Clin Exp Immunol 2016;183:30-6.
9. Sari I, Haroon N. Radiographic Progression in Ankylosing Spondylitis: From Prognostication to Disease Modification. Curr Rheumatol Rep 2018;20:82.
10. Schett G, Lories RJ, D'Agostino MA, et al. Enthesitis: from pathophysiology to treatment. Nat Rev Rheumatol 2017;13:731-41.
11. Jacques P, Lambrecht S, Verheugen E, et al. Proof of concept: enthesitis and new bone formation in spondyloarthritis are driven by mechanical strain and stromal cells. Ann Rheum Dis 2014;73:437-45.
12. Van Praet L, Van den Bosch FE, Jacques P, et al. Microscopic gut inflammation in axial spondyloarthritis: a multiparametric predictive model. Ann Rheum Dis 2013;72:414-7.
13. Paine A, Ritchlin CT. Targeting the interleukin-23/17 axis in axial spondyloarthritis. Curr Opin Rheumatol 2016;28:359-67.
14. 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.
15. Sari I, Ozturk MA, Akkoc N. Treatment of ankylosing spondylitis. Turk J Med Sci 2015;45:416-30.
16. So A, Inman RD. An overview of biologic disease-modifying antirheumatic drugs in axial spondyloarthritis and psoriatic arthritis. Best Pract Res Clin Rheumatol 2018;32:453-71.
17. Torgutalp M, Poddubnyy D. Emerging treatment options for spondyloarthritis. Best Pract Res Clin Rheumatol 2018;32:472-84.
18. Marzo-Ortega H, Sieper J, Kivitz A, et al. Secukinumab and Sustained Improvement in Signs and Symptoms of Patients With Active Ankylosing Spondylitis Through Two Years: Results From a Phase III Study. Arthritis Care Res (Hoboken) 2017;69:1020-9.
19. 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.
20. Deodhar A, Poddubnyy D, Pacheco-Tena C, et al. Efficacy and Safety of Ixekizumab in the Treatment of Radiographic Axial Spondyloarthritis: Sixteen-Week Results from a Phase III Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial in Patients With Prior Inadequate Response to or Intolerance of Tumor Necrosis Factor Inhibitors. Arthritis & rheumatology 2019;71:599-611.
21. Sakkas LI, Zafiriou E, Bogdanos DP. Mini Review: New Treatments in Psoriatic Arthritis. Focus on the IL-23/17 Axis. Front Pharmacol 2019;10:872.
22. 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.
23. 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.
24. 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.
25. Kavanaugh A, van der Heijde D, McInnes IB, et al. Golimumab in psoriatic arthritis: one-year clinical efficacy, radiographic, and safety results from a phase III, randomized, placebo-controlled trial. Arthritis Rheum 2012;64:2504-17.
26. 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.
27. Baeten D, Sieper J, Braun J, et al. Secukinumab, an Interleukin-17A Inhibitor, in Ankylosing Spondylitis. N Engl J Med 2015;373:2534-48.
28. 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.

29. Dougados M, van der Heijde D, Sieper J, et al. Symptomatic efficacy of etanercept and its effects on objective signs of inflammation in early nonradiographic axial spondyloarthritis: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Arthritis Rheumatol 2014;66:2091-102.

30. 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 Rheumatol 2015;67:2702-12.

31. Sari I, Haroon N. Disease modification in axial spondyloarthritis. Best Pract Res Clin Rheumatol 2018;32:427-39.

32. Creemers MC, Franssen MJ, van't Hof MA, Gribnau FW, van de Putte LB, van Riel PL. Assessment of outcome in ankylosing spondylitis: an extended radiographic scoring system. Ann Rheum Dis 2005;64:127-9.

33. 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.

34. 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.

35. Haroon N, Inman RD, Learch TJ, et al. The impact of tumor necrosis factor alpha inhibitors on radiographic progression in ankylosing spondylitis. Arthritis Rheum 2013;65:2645-54.

36. Maas F, Arends S, Brouwer E, et al. Reduction in Spinal Radiographic Progression in Ankylosing Spondylitis Patients Receiving Prolonged Treatment With Tumor Necrosis Factor Inhibitors. Arthritis Care Res (Hoboken) 2017;69:1011-9.

37. Braun J, Baraliakos X, Deodhar A, et al. Effect of secukinumab on clinical and radiographic outcomes in ankylosing spondylitis: 2-year results from the randomised phase III MEASURE 1 study. Ann Rheum Dis 2017;76:1070-7.

38. Braun J, Haibel H, de Hooge M, et al. Spinal radiographic progression over 2 years in ankylosing spondylitis patients treated with secukinumab: a historical cohort comparison. Arthritis Res Ther 2019;21:142.

39. van der Heijde D, Landewe R, Baraliakos X, et al. Radiographic findings following two years of infliximab therapy in patients with ankylosing spondylitis. Arthritis Rheum 2008;58:3063-70.

40. van der Heijde D, Landewe R, Einstein S, et al. Radiographic progression of ankylosing spondylitis after up to two years of treatment with etanercept. Arthritis Rheum 2008;58:1324-31.

41. van der Heijde D, Salonen D, Weissman BN, et al. Assessment of radiographic progression in the spines of patients with ankylosing spondylitis treated with adalimumab for up to 2 years. Arthritis Res Ther 2009;11:R127.