

Ankilozan Spondilitte Güncel Tedavi Seçenekleri

Current Treatment Options in Ankylosing Spondylitis

Lale ALTAN

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi FTR Anabilim Dalı

Özet

Ankilozan spondilit (AS) daha çok genç erkekleri etkileyen, enflamatuvar bel ağrısı ve sakroileit ile karakterize sıklıkla periferik artrit eşlik ettiği bir hastalıktır. AS'de enflamasyonun altında yatan mekanizmayı düzeltmeye yönelik tedavi yaklaşımı şu an için mevcut değildir. Tedavinin amaçları ağrıyı ve sabah tutukluğunu azaltmak, deformiteyi önlemek ve düzgün postürü, fiziksel kondüsyonu, psikososyal sağlığı korumaktır. Medikal tedavide steroid olmayan antienflamatuvar ilaçlar altın standart olmasına rağmen, bunların etkileri şifa sağlamaktan çok semptomatiktir. Hastalığı modifiye edici ilaçlar romatoid artrit gibi diğer romatizmal hastalıklarla kıyaslandığında AS'de daha az etkindir. Son yıllarda ikinci seçenek olarak sunulan sülfosalazinin özellikle periferik artritli hastalarda bazı yararlı etkileri gösterilmiştir. Metotrexat açık çalışmalarda faydalı olarak bildirilmesine rağmen kontrollü çalışmalar bunu desteklememiştir. Biyolojik ajanlar AS'li hastalarda semptomatik düzelmeden daha öte iyileşme yapabilecek ilaçlar olarak gündeme gelmiştir. Anti tümör nekrosis factor α (anti-TNF α) ajanlar olan infliximab ve etanercept hastalığın spesifik enflamatuvar sürecini hedef alırlar. Plasebo kontrollü çalışmalarda bu ajanlarla tedavi klinik ve laboratuvar parametrelerde hızlı ve anlamlı düzelmeye sağlamıştır. Anti-TNF α tedavilerinin uzun dönemli etkinlikleri ve yan etkilerini inceleyen çalışmalar halen sürmektedir. *Türk Fizik Tıp Rehab Derg 2005; 51 (Özel Ek A): A33-A39*

Anahtar Kelimeler: Ankilozan spondilit, tedavi

Summary

Ankylosing spondylitis (AS) is a chronic inflammatory disease that mainly affects young males and is characterized by inflammatory back pain with sacroileitis and often arthritis of the peripheral joints. To date, no intervention is available that alters the underlying mechanism of inflammation in AS. The purpose of the therapy is to reduce pain and morning stiffness, to prevent deformity, and to maintain correct posture, physical condition, psychosocial health. Nonsteroid anti-inflammatory drugs have been the gold standard in the medical therapy but their effect is regarded as symptomatic rather than curative. The effect of disease modifying antirheumatic drugs is less effective compared with other rheumatic disease such as rheumatoid arthritis. Sulphasalazine, presented recently as a second line drug, has shown some degree of efficacy, particularly in the patients with peripheral arthritis. Methotrexate was reported to be beneficial in AS in open studies, but this could not be confirmed in controlled trials. Biological agents are emerging as drugs that for the first time may provide more than just symptomatic relief to patients with AS. Anti tumour necrosis factor α (anti-TNF α) therapies, infliximab and etanercept, target the specific inflammatory processes of the disease. In placebo controlled trials, treatment with these agents resulted in rapid and significant improvement in clinic and laboratory parameters. Placebo controlled trials are still in progress to detect the long term effects and side effects of anti-TNF α therapies. *Turk J Phys Med Rehab, 2005; 51 (Suppl A): A33-A39*

Key Words: Ankylosing spondylitis, treatment

Ankilozan Spondilit (AS) etyolojisi bilinmeyen, dünya genelinde prevalansı %0.9'a varan enflamatuvar bel ağrısı ile karakterize, sıklıkla periferik artrit eşlik ettiği kronik bir romatizmal hastalıktır (1).

AS'nin tedavisi primer olarak hastalığın klinik özelliklerine yönelik olmalıdır: Bu özellikler, 1. enflamatuvar bel ağrısı, 2. tutukluk, 3. periferik artrit, 4. entesopati.

Tedavide kullanılacak ilacın aynı zamanda şu etkilere sahip

olması istenmektedir: 1.hastalığın progresyonunu azaltmak/gevretmek, 2.fonksiyonel kapasiteyi korumak/düzeltilmek, 3.yaşam kalitesini arttırmak (2).

AS'li hastanın takip ve tedavisinde en cesaret kırıcı olay hastalığın progresyonunu belirgin şekilde yavaşlatacak ya da durduracak bir tedavi seçeneğinin bulunmasıdır. Bu makalede AS tedavisinde günümüzde geçerli olan tedavi yöntemlerinden bahsedilecektir. Bu tedavi yöntemlerine geçmeden ön-

ce AS'de tedavinin etkinliğini değerlendirmede kullanılan Ankilozan spondilit Çalışma Grubu (ASAS) tarafından hazırlanan değerlendirme parametrelerinden bahsetmek yararlı olacaktır. Kısaca açıklamak gerekirse ASAS AS'de tedavinin semptomatik sonuçlarını değerlendirmek için 5 temel parametre (fiziksel fonksiyon, ağrı, spinal mobilite, spinal katılık/enflamasyon ve hastanın global değerlendirilmesi) ve bunların her birini ölçmek için indeksler belirlemiştir. Fonksiyonel kapasiteyi belirlemek için Bath ankilozan spondilit fonksiyonel indeksi (BASFI) seçilmiştir (3). Cevap ve remisyon kriterleri Tablo 1'de özetlenmiştir.

AS'de kullanılan medikal tedaviler

1. Steroid olmayan antienflamatuvar ilaçlar (SOAİ)

SOAİ'nin enflamatuvar bel ağrısını hızlı bir şekilde azaltıp tutukluğu giderdikleri tartışmasızdır (4). Bu nedenle bu ilaçlar günümüzde de 'altın standart' konumlarını halen korumaktadır (5). Hatta bu ilaçlar hastalığın tanısını doğrulamak için de kullanılmaktadır. Ancak hastaların bu ilaçlardan klinik olarak fayda görmeleri, bunları düzenli bir şekilde ve tercihen antienflamatuvar dozda almalarına bağlıdır. Ne yazık ki bu ajanların sebep olduğu iyileşme ilaç kesildikten sonra devam etmemektedir. Ayrıca hastalığın progresyonuna etkileri gösterilememiştir. Yani semptomatik iyileşme gerçekleşmesine rağmen yapısal harabiyet devam etmektedir. Gastrointestinal (Gİ) yan etkileri de bu ajanların kullanımlarını kısıtlamaktadır (6). SOAİ alanların %10-60'ında bulantı, dispepsi, epigastrik ağrı ve diare gibi minör belirtilere rastlanır (7). Gastrik ülserle bağlı üst Gİ kanama, perforasyon, gastrik çıkış obstrüksiyonu gibi daha ciddi ve hayatı tehdit eden yan etkiler bu ilaçları 3 ay için kullananlarda %1-2, 12 ay kullananlarda %2-4 oranındadır.

Standart SOAİ ile kıyaslandığında (naproksen, diklofenak, ibuprofen vb) selektif COX2 inhibitörlerinin ciddi Gİ yan etkilere daha az yol açtığı gösterilmiştir (8,9). Bununla birlikte etkinlik yönünden üstünlükleri yoktur. AS'li hastalarda yapılan 6 haftalık randomize, çift kör plasebo kontrollü çalışmada se-

lekoksib (200mg/g), ketoprofen (200mg/g) ve plaseboyla kıyaslanmıştır. Primer sonuç parametreleri olan ağrı (VAS) ve fonksiyonel bozuklukta (BASFI) selekoksib ve ketoprofen ile belirgin azalma görülürken plaseboda bu etki görülmemiştir (10).

AS'de SOAİ tedavisinde önemli bir soru hastanın bu ilacı ne kadar süre kullanacağıdır. Tanı koyulduğunda bu ilaçlara başlama kararı vermek kolaydır ancak hasta başlangıç tedavisine yanıt verdikten sonra uzun süreli tedavinin yönünü tayin etmek oldukça zordur. Şu ana kadar AS'de SOAİ'nin sürekli mi yoksa sadece alevlenme dönemlerinde mi kullanılması gerektiği sorusuna verilmiş ortak bir cevap yoktur. Düzenli SOAİ alımının egzersizi kolaylaştırarak eklemelerde olumlu etki yapacağını ileri süren araştırmacılar varsa da klinikte Gİ yan etkileri önlemek için bu ilaçların sınırlı kullanılması tercih edilir (4).

Eğer bir NSAİİ etkinliğini kaybetmişse çeşitli nedenler aranmalıdır;

1. Hasta optimal dozu alıyor mu?
2. Farklı dozlar denenmiş mi?
3. İlaç yeterli süre kullanılmış mı?

Hastanın optimal doza dirençli hale geldiği anlaşıldığında diğer tedavi seçenekleri gündeme gelir. Günümüzdeki standart yaklaşım ikinci seçenek ilaçların verilmesidir. Bu ilaçlar sadece SOAİ'ye cevapsız olgularda değil, aynı zamanda hastada inatçı artiküler tutulum varlığında, hastalığın hızlı ilerlediği ve ciddi evrelere doğru gittiği durumlarda ya da SOAİ'nin ciddi yan etkisi oluşmuşsa verilebilir.

2. Hastalığı modifiye edici ilaçlar (HMEİ)

AS'de etkinlikleri tam olarak ortaya konamamıştır. Bu ilaçların çoğu romatoid artrit (RA) tedavisinde test edilmiş ve faydalı bulunmuştur, ancak AS'de kullanımları şu an için standart değildir.

- Sulfasalazin (SSZ)

AS'de en çok çalışılmış ilaç olmasına rağmen etkinliği halen açık değildir. 5 randomize kontrollü çalışmanın meta-analizinde hastalığın semptomlarını azalttığı gösterilmiş (11), aksine 2 büyük çift-kör plasebo kontrollü çalışmada SSZ önemli klinik

Tablo 1: Ankilozan Spondilit Çalışma Grubu (ASAS) remisyon ve cevap kriterleri.

<p>ASAS cevap kriterleri</p> <p>≥ %20 düzelme ya da aşağıdaki parametrelerin en az 3'ünde 0-100 skalasına göre 10 birim ya da daha fazla azalma olması</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hastanın global değerlendirmesi - Ağrı - Fonksiyon - Enflamasyon - Bunların dışındaki potansiyel parametrelerde kötüleşme olmaması
<p>ASAS remisyon kriterleri</p> <p>Aşağıdaki 4 parametrenin her birinde 0-100 skalasına göre >20 bir değer saptanması</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hastanın global değerlendirmesi - Ağrı - Fonksiyon - Enflamasyon <p>Parametrelerin tanımlanması:</p> <p>Hastanın global değerlendirmesi=VAS (0-100)</p> <p>Ağrı= VAS global, son iki gün içinde (0-100)</p> <p>Fonksiyon=BASFI (0-100)</p> <p>Enflamasyon= ya BASDAİ VAS skoruna göre iki sabah tutukluğunun ortalaması (tercih edilen) ya da 0-100 skalasına göre maksimum 120 mm (ikinci tercih)</p>
<p>VAS: Vızal Analog Skala, BASFI: Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeksi, BASDAİ: Bath Ankilozan Spondilit Aktive İndeksi</p>

etkinlik ortaya koyamamıştır (12,13). SSZ'nin kullanımını sınırlayabilen yan etkiler ise en sık bulantı, kusma anoreksi, epigastrik rahatsızlıktır. Hipersensitivite reaksiyonları nadirdir. Daha ciddi yan etkileri toksik epidermal nekrolizis, Stevens Johnson sendromu, hepatotoksik semptomlar ve hematolojik bozukluklardır. Bu yan etkilerin çoğu ilaç kesildiğinde geri döner, nadiren kortikosteroid verilmesi gerekebilir. Erkeklerde %80 oranında görülebilen sperm anomalileri erkek fertilitasını azaltabilir ve genel olarak genç erkek popülasyonunu etkileyen bu hastalıkta sorun yaratabilir (4).

- Mesalazin (MES, 5ASA)

Sulfosalazin, sulfopiridin (SP) ve mesalazinden oluşmuş bir dimerdir. SP, sistemik olarak absorbe edilir ve RA'da aktif bileşen olduğu gösterilmiştir. Diğer bir bileşen olan MES bağırsakta kalır ve enflamatuvar bağırsak hastalıklarında etkili olan komponenttir. Bağırsak bozukluğu spondiloartropatilerin (SpA) etyolojisinde rol oynadığından MES'nin SpA tedavisinde SSZ'den daha etkin ve daha az yan etkili olabileceği fikrinden yola çıkan Taggrat ve arkadaşları (14) SSZ (2gr/g) ile onun iki bileşenini (SP 1.25gr/g ve 5ASA 800 mg/g) 90 aktif AS hastasında kıyaslamışlardır. Çalışmanın sonunda MES grubunda hastalık aktivite parametrelerinde anlamlı değişiklik olmazken SP grubunda IgA, IgG ve IgM'de anlamlı azalma olmuştur. SSZ grubunda IgG ve A seviyesi, gece ağrısı ve genel spinal ağrıda belirgin azalma görülmüştür. Hasta ve hekimin global değerlendirmesinde SSZ ve SP alan hastalarda MES alanlardan daha iyi düzelme varken, SSZ ve SP arasında anlamlı fark bulunmamıştır.

- Metotreksat

Son yıllarda RA tedavisinde altın standart haline gelmesi AS'de de yararlı olabileceği düşüncesini akla getirmiştir. Birkaç vaka yayınında tedaviye dirençli AS vakalarında yararlı etkileri bulunmuştur (15,16). Sampaio-Barros ve arkadaşlarının (17) yaptığı açık çalışmada 34 tedaviye dirençli hastanın %53'ünde metotreksat tedavisine iyi yanıt alındığı bildirilmiştir. Araştırmacılar periferik artritli olan 18 hastadan 16'sında tedaviye yanıt olduğunu gözleyerek metotreksatın özellikle periferik artritli olgularda etkili olabileceğini ileri sürmüşlerdir. Kliniğimizde yapılan kontrollü çalışmada ise metotreksatın tek başına Naproksene üstünlüğü araştırılmıştır. 51 hasta rasgele iki gruba ayrılmış, bir gruba sadece Naproksen 1000 mg/gün dozda, diğer gruba aynı dozda naproksene ilave olarak haftada 7.5 mg metotreksat verilmiştir. Hastalar enflamasyon parametreleri ve fonksiyonel parametrelerle değerlendirilmişlerdir. 1 yılın sonunda sadece hekim global değerlendirmesi parametresinde metotreksatın üstünlüğü saptanmış diğer parametrelerde iki grup arasında fark bulunmamıştır (18).

- Diğer hastalık modifiye edici ilaçlar:

RA tedavisinde kullanılan altın tuzları ve antimalaryal ilaçların AS'de klinik kullanımını destekleyecek veriler henüz mevcut değildir. Bu ilaçlarla ilgili yayınlar sınırlı sayıdadır (19). Azatioprin için de aynı şey geçerlidir. Durez ve Horsmans SOAİ, SSZ ve metotreksata dirençli 37 yaşındaki bir erkek hastada intravenöz yüklemenin ardından oral azatioprin ile tedaviye dramatik yanıt bildirmişlerdir (20). Azotioprinin kullanımı primer olarak myelotoksisite gibi yan etkileri nedeniyle sınırlıdır. Ayrıca uzun süreli kullanımının reversibl kromozom anomalilerine yol açması, bu ilacın neoplastik hastalıklar için potansiyel etki yapabileceğini düşündürmektedir.

Başka bir HMEİ olan siklosporin de AS'de denenmiştir. İlaç

tedaviye dirençli 68 yaşında bir kadın hastaya 4mg/kg dozunda verilmiş ve klinik ve laboratuvar düzelme elde edilmiştir. Ancak ilacın kesilmesinden sonra periferik artrit tekrar ortaya çıktığı görülmüştür (21).

3. Kortikosteroid (KS) ilaçlar

AS'de fizik tedavi ve SOAİ bazen ağrının ve tutukluğun tamamen ortadan kalkmasını sağlayamazlar. KS tedavisi semptomlarda hızlı bir iyileşme sağlayabilir. Ancak bu ilaçların AS'de kullanımı konusunda az sayıda çalışma vardır. Düşük doz oral kullanımının AS'de yararlı olmadığı ve yan etkileri nedeniyle uzun süreli kullanılmaması gerektiği ileri sürülmektedir. SOAİ'ye dirençli vakalarda iv pulse KS tedavisinin fayda sağlayabileceği bildirilmiştir (22).

AS'de oral tedaviye seçenek olarak enflame eklem KS ile lokal tedavisi hızlı ve uzun süreli analjezi sağlayabilir. AS'de en sık etkilenen eklem olan sakroiliak (Sİ) eklem kompleks anatomisi nedeniyle enjeksiyonu zordur. Bununla birlikte modern teknoloji intraartiküler enjeksiyonları bu hastalarda daha kolay uygulanabilir hale getirmiştir. Bilgisayarlı tomografi (BT) eşliğinde Sİ enjeksiyonları ile ilgili başarılı sonuçlar bildirilmiştir (23). Enflame Sİ eklem triamsinalon asetonid BT eşliğinde yapılan enjeksiyonuyla SpA'lı hastaların %83'ünde enflamatuvar bel ağrısında azalma saptanmıştır. Ayrıca manyetik rezonans (MR) ile saptanan enflamasyonda da gerileme olduğu tespit edilmiştir. İyileşme ortalama 8.9 ay sürmüştür. Benzer olarak dinamik MR eşliğinde yapılan triamsinalon asetonid enjeksiyonuyla hastaların %78'inde 10.8 aylık semptomatik iyileşme elde edilmiş ve MR takiplerinde hastaların %89'unda subkondral kemik ödeminde 3. ayda rezölüsyon saptanmıştır. Hiçbir hastada yan etki ortaya çıkmamıştır (24).

4. Yeni tedavi seçenekleri

- Bifosfonatlar

Osteoklastik kemik rezorbsiyonunun ve gecikmiş tip hipersensitivite kronik enflamasyonunun potent inhibitörüdürler. Kemik dokusunda seçici olarak lokalize olmaları ve enflamasyonu azaltabilmeleri bu ilaçların osteoporoz ve metastatik kemik hastalıklarının tedavisinde kullanılmasına neden olmuştur. Ayrıca hayvan modellerinde bifosfonatların kronik inflamasyonu ve patolojik mineralizasyonu azalttığı gösterilmiştir (4). Bu veriler bifosfonatların romatizmal hastalıkların tedavisinde kullanımını gündeme getirmiştir. Bu amaçla en çok çalışılan bifosfonat pamidronattır. RA'lı hastalarda pamidronatin enflamasyonu baskılayıcı etkisi hakkında çeşitli sonuçlar yayınlanmıştır. AS'de pamidronatin etkisini değerlendiren çalışmaların çıkış noktası bifosfonatların RA'lı hayvan modellerinde enflamasyonu ve kartilaj/kemik erozyonunu baskıladığının gösterilmesidir. Maksymowych ve arkadaşlarının yaptığı 6 aylık randomize kontrollü çalışmada 84 AS'li hastada aylık dozlarla verilen iv 60 mg pamidronat 10 mg doz ile kıyaslanmıştır. Araştırmacılar pamidronatin verilmesinden sonra hafif bir kas-eklem ağrısı geliştiği için kontrol grubunda plasebo yerine 10 mg pamidronat vermeyi tercih ettiklerini belirtmişlerdir. 6 ay sonunda 60 mg dozda pamidronat verilen grupta diğer gruba göre Bath ankilozan spondilit aktivite indeksi (BASDAI), BASFI, global indeks (BASGI), ve metroloji indeksi (BASMI) değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı azalma tesbit ederken, CRP ve sedimentasyonda anlamlı bir değişiklik olmamıştır (25).

Pamidronatin yan etkileri geçici asemptomatik hipokalsemi, geçici lenfopeni, kemik ağrısı ve infüzyon alanındaki reaksiyonlardır. Uygun doz, oral tedavinin etkinliği, yapısal hasara

etkisi, erken dönem AS'de etkinliği gibi konularda daha çok sayıda çalışmaya gereksinim vardır. Alendronat, risedronat gibi daha potent bifosfonatların da bu konuda araştırılmaya ihtiyaçları vardır.

- Anti tümör nekrozis faktör α (anti-TNF α) tedavisi

Tümör nekrozis faktör α (TNF α) ve interlökin-1 (IL-1) RA'da ki enflamasyon ve eklem hasarında rol oynadığı bilinen sitokinlerdir. Nitekim RA'lı hastaların sinoviyal sıvılarında TNF α ve IL-1 seviyesi yüksek bulunmuş ve bu sitokinlerin kartilaj rezorpsiyonunu stimüle ettiği ve proteoglikan sentezini inhibe ettiği gösterilmiştir. Ayrıca bunlar sinovial fibroblastların, osteoklastların ve kondrositlerin potent stimülatörleridir ki bu etki ile doku yıkımına sebep olan matriks metalloproteinleri salınır, metalloproteinlerin inhibitör maddelerinin üretimi inhibe olur ve sonuçta eklem harabiyeti gerçekleşir. TNF α aynı zamanda osteoklastların gelişimini arttıran IL-11'i de stimüle eder. TNF α fibroblastların intrasellüler adhezyon molekülü-1 (ICAM-1) gibi adhezyon molekülleri ekspresyonunu da stimüle eder. Bu moleküller lökosit yüzeyindeki kendi ligandlarına bağlanır ve eklem içine lökosit göçü hızlanır. Ayrıca vasküler endotelial growth faktör aracılığıyla anjiogenezis stimüle olur (26).

RA'lı hastalarda TNF α 'nın rolü son yıllarda araştırılmış, TNF α 'yı bloke eden ajanlarla çeşitli çalışmalar yapılmış ve TNF α 'nın eklem hasarını ve hastalık progresyonunu azaltıcı etkisi gösterilmiştir. AS ile RA'nın etyopatogenezi farklı olmakla birlikte, AS'de de TNF α 'nın enflamasyonda rol oynayabileceği düşünülmektedir. Bir çalışmada konsantrasyonu hastalık aktivitesi ile korelasyon göstermemesine rağmen AS'li hastaların serumunda enflamatuvar olmayan bel ağrılı hastalara göre daha yüksek miktarda TNF α 'ya rastlanmıştır (27). Daha yeni bir çalışmada AS'li hastaların S1 biopsilerinde yüksek miktarda TNF α messenger RNA ve protein bulunmuştur (28). SpA ve enflamatuvar bağırsak hastalıkları arasındaki ilişki de AS'de TNF α 'nın bir rolü olabileceğinin kanıtı olabilir. Erken dönem Crohn hastalığına benzeyen mikroskobik ve makroskobik bağırsak enflamasyonu AS'li hastaların %20-60'ında görülmektedir. AS'deki bağırsak lezyonları sessiz olabilir ve daha çok akut periferik artritli hastalarda rastlanmıştır. İn vitro çalışmalar Crohn'lu hastaların bağırsak mukozasında TNF α üretiminin arttığını göstermiştir. Klinik çalışmalar da anti-TNF α monoklonal antikoru olan infliksimabın bu enflamatuvar bağırsak hastalığında tedavi edici etkisini ortaya koymuştur (29).

Bu veriler göz önüne alındığında TNF α 'nın AS'nin de patogenezinde rol oynayabileceği ve anti-TNF α tedavisinin AS'de yeni bir tedavi seçeneği olabileceği gündeme gelmiştir. Nitekim bu ajanların immunomodulatuvar etkilerinin SpA'da gösterilmesi bu hipotezi desteklemiştir. SpA'ların yardımcı t hücrelerinin 1 ve 2 (Th1 ve Th2) subtiplerinin dengesinde bozuklukla ilişkili olduğu düşünülmektedir. Hasta kişilerin serumlarında ve sinovial membranlarda azalmış IL-2 ve IF γ üretimi ve artmış IL-10 düzeyi gösterilmiştir. Bu konuda yapılmış diğer çalışmalar da bozulmuş Th1 kapasitesinin SpA patogenezinin bir parçası olduğu görüşünü desteklemektedir (27).

Bu durum muhtemelen hastalığın başlangıcında enfeksiyona neden olan bir bakterinin etkili bir şekilde eliminasyonunun bozulmasına yol açmakta ve bağırsaktaki mukozal lenfositler de hastalığın gelişimine aktif olarak katılabilmektedir. TNF α 'nın enflamasyon alanında bol miktarda bulunması bu ajanı biyolojik tedavinin bir hedefi haline getirmektedir. Nitekim Baeten ve arkadaşları yaptıkları çalışmada anti TNF α tedavinin

SpA'da Th1 sitokin sekresyon bozukluğunu düzelttiğini ortaya koymuşlardır (30).

Anti-TNF α tedavisinin immunomodulatuvar mekanizmalarını daha iyi kavranması infliksimab ile tedavi edilen SpA'lı hastadan alınan sinovyal biopsi analizi ile olmuştur. 12. haftada biopsilerde sinovyal tabakanın kalınlığında azalma, endotel hücrelerinden salınan vasküler adhezyon molekülü 1'de azalma tespit edilmiştir. Aynı zamanda nötrofil sayısı ve CD68 makrofajlarda da 12. haftada azalma olmuş ama CD20 lenfositler ve plazma hücrelerindeki artış nedeniyle enflamatuvar infiltrasyonun global miktarında azalma olmamıştır (31). Bu etkilerin bazılarının, örneğin adhezyon molekülü salınımının, T hücre ve B hücre infiltrasyonunun RA'da bildirilen aksine oluşu anti-TNF α tedavisinin SpA'larda RA'dan farklı mekanizmalarla olabileceğini düşündürmektedir.

AS'de bu ajanlarla yapılan çalışmalar açık ve randomize kontrollü çalışmalar olarak iki grupta incelenebilir. Bunlara aşağıda ayrı başlıklar altında değinilecektir.

İnfliksimab

Açık çalışmalar

Brandt ve arkadaşları ciddi aktif AS'de infliksimabın hastalık aktivitesini kontrol altına almada etkinliğini belirlemek için açık, tek merkezli bir çalışma yapmışlardır. Ortalama hastalık süresi 5 yıl olan 11 AS'li hastaya 5mg/kg dozda infliksimab 0,2. ve 6. haftalarda infüzyon şeklide verilmiştir. HMEİ, diğer immunsupressif ilaçlar, KS'ler çalışma öncesi kesilmiş, sadece gerektiğinde SOAİ verilmiştir. Bir hasta ürtiker nedeniyle çalışmadan çekilmiş, kalan 10 hastanın 9'unda BASDAI'de hızlı ve anlamlı düzelme olmuştur. 10 hastanın 8'inde iyileşme ilk infüzyondan hemen sonra olmuş ve 12 haftaya kadar devam etmiştir. 4 hafta sonra BASDAI'de ortalama düzelme %70 olarak bildirilmiştir. Spinal ağrı, yorgunluk, sabah tutukluğu ve periferik artrit değerlendirmelerinde de anlamlı düzelme olmuştur. Bu çalışmanın bir yıllık verilerinde de iyileşmenin devam ettiği saptanmıştır (32).

Van den Bosch ve arkadaşlarının çalışmasında 11'i AS'li (3'ü sadece aksiyel tutulumlu, 7'si periferik artritli, 1'i PsA ve AS birlikte) 21 aktif SpA'lı hastaya önceki çalışmaya benzer protokolle infliksimab verilmiştir. 11 hastanın 7'sinde ilk infüzyondan hemen sonra spinal ağrıda anlamlı azalma olmuştur. 14. haftada yapılan değerlendirmede BASDAI'de %82 azalma tespit edilmiştir. 14. günde sabah tutukluğu ve ağrı başlangıca göre belirgin azalırken 3 günden sonra duyarlı ve şiş eklem sayısında azalma olmuştur. Her 14 haftada bir 5 mg/kg dozda infliksimaba devam eden 19 hastada tüm hastalık belirtileri tedavi süresince belirgin düzelmiştir. Ancak hastaların büyük kısmında semptomlarda takip eden infüzyondan hemen önce artma görülmüş, fakat yeni infüzyondan sonra ortadan kalkmıştır (33).

Stone ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ise standart tedavi protokollerinin başarısız olduğu aktif AS'li 21 hastaya yine 5mg/kg dozda 0,2. ve 6. haftalarda infliksimab verilmiştir. Bu çalışmada diğerlerinden farklı olarak SOAİ, metotreksat, sulfosalazin, kortikosteroid gibi ilaçlara stabil dozda infliksimab ile birlikte devam edilmiştir. 14. haftada değerlendirilen 18 hastada ortalama BASDAI, BASFI, hastalık değerlendirme anketi, yorgunluk ve ağrıda %75'den fazla iyileşme olmuştur. Araştırmacılar infliksimabı tüm hastalarda etkin bulurken en iyi sonucun hastalık süresi kısa olan ve başlangıç klinik parametreleri daha iyi olan hastalarda elde edildiğini bildirmişlerdir (34).

İspanyol SpA çalışma grubunun bir çalışmasında 18'i total ankilozlu AS olan 26 SpA'lı hasta çalışmaya alınmıştır. Hastaların asetaminofen, SOAİ ve KS almalarına izin verilirken HMEİ kesilmiştir. 0,2, 6, 14, 22 ve 30. haftalarda infliksimab 5mg/kg dozda verilmiştir. 14 ve 30. haftalarda BASDAI'de sırasıyla %57 ve %45 azalma saptanmıştır. VAS'a göre ağrının %37 ve %29 azaldığı bildirilmiştir. Araştırmacılar bu çalışmalarını infliksimabın ileri dönem hastalıkta da faydalı olabileceğini göstermişlerdir (26).

Başka bir çalışmada Breban ve arkadaşları aktif ve tedaviye dirençli hastalığı olan fakat periferik artriti ya da eklem dışı tutulumu olmayan 50 AS'li hastada infliksimabın 8. haftada tüm hastalık aktivitesi ve fonksiyonel parametrelerde belirgin düzelme yaptığını göstermişlerdir. Ortalama global ağrı ve BASDAI'de %70'den daha fazla iyileşme olmuştur (26).

Kanada'dan yayınlanan başka bir çalışmada AS'li 21 ardışık hasta (13'ü aktif periferik sinovitli) 3 mg/kg dozda infliksimab 0, 2, 6. haftalar ve 2 aylık aralarla verilmiş ve hastalar 48 hafta takip edilmiştir. Çalışma süresince 4 hasta tedaviden çekilmiş, 2 tanesinde ciddi yan etki (septik osteomyelit ve ciddi hipersensitivite) oluşmuş, 3 hastada dozun 5mg/kg'a çıkılması gerekmiştir. 17 hastadan alınan sonuçlar 14. haftada değerlendirilmiş ve ortalama BASFI, BASGI, ESR, CRP'de anlamlı azalma olmuştur. 11 hastanın 5'inde (%45) periferik eklem tutulumunda tam remisyona izlenmiştir. 1 yıllık tedaviyi tamamlayan 8 hastada (3mg/kg 8 haftada bir) infliksimab hem aksiyel hem periferik tutulumda etkili ve iyi tolere edilir bulunmuştur (35).

Randomize kontrollü çalışmalar

İnfliksimabın AS'de etkinliğini araştırmaya yönelik iki plasebo kontrollü çalışma yayınlanmıştır. Bunlardan ilki olan çok merkezli çalışmada 70 AS'li hasta iki gruba ayrılmıştır. Bir gruba 5mg/kg infliksimab, diğer gruba plasebo 0,2, 6. haftalarda verilip 12. haftada klinik ve laboratuvar değerlendirme yapılmıştır. 3 aylık kontrollü faz sonrası açık çalışma olarak infliksimab devam edilmiş, tüm hastalar 8 haftada bir infliksimab almayı 48 hafta daha sürdürmüşlerdir. En son değerlendirme 54. haftada yapılmıştır. Kontrollü çalışmada infliksimab grubundaki hastaların %53'ünde BASDAI ile ölçülen hastalık aktivitesinde düzelme %50'den fazla iken plaseboda bu oran %9 olarak bildirilmiştir. Daha katı bir değerlendirme olan ASAS kriterlerine göre %50'den fazla iyileşmesi olan hastaların oranı %50 olarak bildirilmiştir. Ayrıca infliksimab ile tedavi edilen hastalarda 2, 6 ve 12. haftalarda elde edilen remisyona oranı da plasebo dan daha fazla olarak bulunmuştur. İnfliksimab grubunda aynı zamanda fonksiyon (BASFI), spinal mobilite (BASMI) ve yaşam kalite ölçeklerinde anlamlı düzelme olmuştur. Çalışmanın devam eden bölümünde ise kısa dönemde infliksimab ile elde edilen düzelmenin tedavi süresince devam ettiği ve plasebodan infliksimaba çevrilen hasta grubunda da diğer grupla benzer düzelmenin hızlı bir biçimde gerçekleştiği bildirilmiştir. Çalışma sırasında 3 hastada yan etki gelişmiştir. Bu hastalardan birinde sistemik tüberküloz (hasta çalışma yayınlandığında halen tüberküloz tedavisi almaktaymış), birinde akciğerde granülomatosis (8 haftada düzelmiş) ve birinde geçici lökopeni gelişmiştir (36).

Belçika'da yapılan diğer randomize kontrollü çalışmada 19'u AS'li 40 SpA hastası çalışmaya alınmıştır. Hastalar randomize olarak infliksimab (5mg/kg) ve plasebo gruba ayrılmış ve tedavi protokolü önceki çalışmadaki gibi düzenlenmiştir. Hastaların kullandıkları SOAİ ve KS stabil dozda devam edilirken

HMEİ kesilmiştir. İlk 3 aylık kontrollü çalışmayı 1 yıllık açık izlem takip etmiştir. Tedavi grubunda 2 ve 6. haftada çalışmanın sonlanma noktası olan hasta ve hekimin hastalık aktivitesini global değerlendirilmesinde plasebo gruptan anlamlı şekilde üstün düzelme elde edilmiştir. BASDAI ve periferik artriti düzelme 14. haftada tedavi grubunda anlamlı şekilde fazla olarak bulunmuştur. 1 yıllık takipte tüm klinik parametrelerde düzelmenin korunduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada 2 hastada ciddi yan etki gelişmiştir. Bunlardan biri olan 65 yaşında erkek PsA'lı hastada 9. haftada yüksek ateş, sedimentasyon yüksekliği, CRP pozitifliği ve nodüler lezyonlar saptanmış, biopside tüberküloz tanısı konmuştur. Çalışma yayınlandığında anti-tüberküloz tedavisinin devam ettiği bildirilmiştir. Diğer bir yan etki olarak 26 yaşında erkek SpA'lı hastada biyopsi amacıyla yapılan diz girişimi sonrası septik artriti gelişmiş ve iv antibiyotik tedavisiyle 48 saat içinde düzelme olmuştur (37).

Etanersept

Açık çalışmalar

Marzo-Ortega ve arkadaşları 7'si AS'li 10 tedaviye dirençli SpA hastasına 6 ay boyunca haftada 2 kez 25 mg etanersept subkutanöz olarak vermişlerdir. KS ve SSZ tedavi öncesi kesilirken 6 hasta metotreksat almayı sürdürmüştür. Klinik, fonksiyonel ve yaşam kalitesi parametrelerinde 24. haftada belirgin düzelme olmuştur. BASDAI'de %79, BASFI'de %30 düzelme tespit edilmiştir. MR ile saptanan entesal lezyonların %86'sında tamamen ortadan kalkma ya da düzelme tespit edilmiştir (38).

Randomize kontrollü çalışmalar

İngiltere'den yayınlanan tek merkezli randomize, çift-kör plasebo kontrollü çalışmada komplet spinal füzyonu olmayan 40 AS'li hastaya 4 ay boyunca 25 mg subkutanöz etanersept ya da plasebo verilmiştir. Hastalar SOAİ, KS ve HMEİ kullanmaya devam etmişlerdir. Tedaviye cevap 5 primer sonlanma parametresinden (sabah tutukluğu süresi, gece ağrısı, BASFI, hastanın global değerlendirmesi, şiş eklem sayısı) en az 3'ünde %20'den fazla azalma (ki bunların biri mutlaka sabah tutukluğu ve gece ağrısı olmalı) olması ve hiç birinde kötüleşme olmaması olarak kabul edilmiştir. 112. günde etanersept grubundaki hastaların %75'inde cevap varken plasebo grupta bu oran %30 olarak bildirilmiştir. Parametreler tek tek incelendiğinde 4. ayda sabah tutukluğu, gece ağrısı, BASFI ve hastanın global değerlendirilmesinde anlamlı üstünlük ortaya konmuştur. Şiş eklem sayısı ise etanersept grubunda plasebodan az olmasına rağmen fark istatistiksel olarak anlamlı üstünlük göstermemiştir. Bu kontrollü çalışmadaki 38 hasta takip eden 6 aylık açık çalışmada izlenmeye devam edilmiştir. Hem tedaviye devam eden, hem plasebodan tedaviye geçen hastaların %80'inde kalıcı cevap devam ettiği izlenmiştir. Tüm parametrelerdeki düzelme 6 ay sonra anlamlı bir şekilde daha iyi bulunmuştur (39).

Anti-TNF α tedavinin yan etkileri: Anti-TNF α tedavisi kullanan hastalar yan etkiler açısından dikkatle izlenmelidir. Tedavinin aşağıdaki yan etkileri bildirilmiştir:

- Enfeksiyonlar (sepsis, tbc dahil)
- Malignansiler (lenfoma gibi)
- Hematolojik hastalıklar (anemi, pansitopeni)
- Demiyelinizan hastalıklar ve nöropati
- Konjestif kalp hastalığında alevlenme
- Otoantikor ve otoimmün cevap gelişimi
- Hipersensitivite reaksiyonları

Bu yan etkiler ilaçların kendi özelliklerinden çok ait oldukları sınıfa özgüdür. Ancak tüberkülozun infliksimab tedavisinde, demiyelinizan hastalıkların etanersept tedavisinde daha çok görüldüğü bildirilmiştir (26).

-Talidomid

TNF α 'yı hedef alan başka bir ilaç da talidomiddir. Talidomidin in vitro çalışmalarda normal monositlerden TNF α üretimini baskıladığı ve in vivo çalışmalarda eritema nodozumlu ve pulmoner tüberkülozlu hastalarda plazma TNF α seviyesini düşürdüğü gözlenmiştir. Ayrıca kollojen ile indüklenen artrit modellerinde efektif olduğu bildirilmiştir (40). Bundan yola çıkılarak yapılan bir çalışmada Huang ve arkadaşları tedaviye dirençli 30 erkek AS'li hastada 200mg/gün dozda talidomid ile 12 aylık açık çalışma planlamışlardır. Tedaviyi tamamlayan 26 hastada 7 primer parametreden (BASDAI, BASFI, sabah tutukluğu, total vücut ağrısı, spinal ağrı, hastanın ve hekimin global değerlendirmesi) 4'ünde %20'den fazla iyileşme tespit etmişlerdir. Ayrıca periferik kandaki mononükleer hücrelerden TNF α transkripsiyonunda azalma tespit etmişlerdir (41).

Sonuç olarak; AS'nin tedavisinde etkinliği tam olarak kanıtlanmış bir medikal tedavi seçeneği henüz mevcut değildir. Hasta eğitimi ve egzersizin tedavinin tartışılmaz bir parçası olmasıdır. Anti-TNF α ajanlar umut verici olmakla beraber ciddi yan etkilere yol açabilmektedirler. Bu ajanların uzun süre izlemli çalışmaları devam etmektedir. Bağırsak enflamasyonu ile sinovyum arasındaki patojenik mekanizmaların aydınlatılması yeni tedavi ajanlarının (spesifik adhezyon molekülleri, kemokinler vb) geliştirilmesine neden olabilecektir.

Kaynaklar

1. Sieper J, Braun J, Rudwaleit M, Boonen A, et al. Ankylosing spondylitis: an overview. *Ann Rheum Dis* 2002; 61(Suppl III); 8-18.
2. Khan MA. Ankylosing spondylitis: introductory comments on its diagnosis and treatment. *Ann Rheum Dis* 2002; 61(Suppl III); 3-7.
3. Van der Heijde D, Calin A, Dougados M, Khan MA, et al. Preliminary core sets for endpoints in ankylosing spondylitis. Assessments in Ankylosing Spondylitis Working Group. *J Rheumatol* 1997; 24: 2225-9.
4. Dougados M, Dijkmans B, Khan M, Maksymowych W, et al. Conventional treatments for ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2002; 61(Suppl III); 40-50.
5. Dougados M, Revel M, Khan MA. Spondyloarthropathy treatment: progress in medical therapy. *Bailliers Clin Rheumatol* 1998; 12: 717-36.
6. Paulus HE. FDA arthritis advisory committee: serious gastrointestinal toxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs, etc. *Arthritis Rheum* 1988; 31: 1450-1.
7. Coles LS, Fries JF, Kraines RG, Roth SH. From experimental to experience: side effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Med* 1983;74:820-8.
8. Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, Simon LS, et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis: the CLASS study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2000; 284: 1247-55.
9. Hawkey C, Laine L, Simone T, Beaulieu A, et al. Comparison of the effect of rofecoxib (a cyclooxygenase 2 inhibitor), ibuprofen, and placebo on the gastroduodenal mucosa of patients with osteoarthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *The Rofecoxib Osteoarthritis Endoscopy Multinational Study Group. Arthritis Rheum* 2000; 43: 370-7.
10. Dougados M, Behier JM, Jolchine I, Calin A, et al. Efficacy of celecoxib, a cyclooxygenase 2-specific inhibitor, in the treatment of ankylosing spondylitis: a six-week controlled study with comparison against placebo and against a conventional nonsteroidal anti-inflammatory drug. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 180-5.
11. Ferraz MB, Tugwell P, Goldsmith CH, Atra E. Meta-analysis of sulfasalazine in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 1990; 17: 1482-6.
12. Dougados M, Van der Linden S, Leirisalo-Repo M, Huitfeldt B, et al. Sulfasalazine in the treatment of spondyloarthropathy. A randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 618-27.
13. Clegg DO, Reda DJ, Weisman MH, Blackburn WD, et al. Comparison of sulfasalazine and placebo for the treatment of ankylosing spondylitis: a Department of Veterans Affairs Cooperative Study. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 2004-12.
14. Taggart A, Gardiner P, McEvoy F, Hopkins R, et al. A study to determine the active moiety in ankylosing spondylitis? A randomized, controlled study. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 1400-5.
15. Handler RP. Favorable results using methotrexate in the treatment of patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 1989;32:232-4.
16. Ferraz Mb, Silva HC, Atra E. Low dose methotrexate with leucovorin rescue in AS. *J Rheumatol* 1991; 18: 146-7.
17. Sampaio-Barros PD, Costallat LTL, Bertolo MB, Francisco J, et al. Methotrexate in the treatment of ankylosing spondylitis. *Scand J Rheumatol* 2000; 29: 160-2.
18. Altan L, Bingöl Ü, Karakoç Y, Aydın S, et al. Clinical investigation of methotrexate in the treatment of ankylosing spondylitis. *Scand J Rheumatol* 2001; 255-9.
19. Williamson L, Illingworth H, Smith D, Mowat A. Oral quinine in ankylosing spondylitis: a randomized placebo controlled double blind crossover trial. *J Rheumatol* 2000; 27: 2054-5.
20. Durez P, Horsmand Y. Dramatic response after an intravenous loading dose of azathioprine in one case of severe and refractory ankylosing spondylitis. *Rheumatology* 2000; 39: 182-4.
21. Geher P, Gumor B. Repeated cyclosporine therapy of peripheral arthritis associated with ankylosing spondylitis. *Med Sci Monit* 2001; 7: 105-7.
22. Peters ND, Ejstrup L. Intravenous methylprednisolone pulse therapy in ankylosing spondylitis. *Scand J Rheumatol* 1992; 21: 134-8.
23. Braun J, Bollow M, Seyrekbasan F, Haberle HJ, et al. Computed tomography guided corticosteroid injection of the sacroiliac joint in patients with spondyloarthropathy with sacroiliitis: clinical outcome and follow-up by dynamic magnetic resonance imaging. *J Rheumatol* 1996; 23: 659-64.
24. Gunaydin I, Pereira PL, Daikeler T, Mohren M, et al. Magnetic resonance imaging guided corticosteroid injections of the sacroiliac joints in patients with therapy resistant spondyloarthropathy: a pilot study. *J Rheumatol* 2000; 27: 424-8.
25. Maksymowych WP, Jhangri GS, Fitzgerald AA, LeClerc S, et al. A six-month randomized, controlled, double-blind, dose-response comparison of intravenous pamidronate (60mg versus 10 mg) in the treatment of nonsteroidal anti-inflammatory drug-refractory ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 766-73.
26. Braun JB, Sieper J, Breban M, Collantes-Estevez E, et al. Anti-tumor necrosis factor a therapy for ankylosing spondylitis: international experience. *Ann Rheum Dis* 2002; 61(Suppl III): 51-60.
27. Gratacos J, Collado A, Filella X, Sanmarti R, et al. Serum cytokines (IL-6, TNF α , IL-1 β and IFN γ) in ankylosing spondylitis: a close correlation between serum IL-6 and disease activity and severity. *Br J Rheumatol* 1994; 33: 927-31.
28. Braun J, Bollow M, Neure L, Seipelt E, et al. Use of immunohistologic and in situ hybridization techniques in the examination of sacroiliac joint biopsy specimens from patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 499-505.
29. Present DH, Rutgeerts P, Targan S, Hanauer SB, et al. Infliximab for the treatment of fistulas patients with Crohn's disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 1398-405.
30. Baeten D, Van Damme N, Van den Bosh F. Impaired Th1 cytokine production in spondyloarthropathy is restored by anti-TNF α . *Ann Rheum Dis* 2001; 60: 750-5.
31. Baeten D, Kruihof E, Van den Bosh F, Demetter P, et al. Immunomodulatory effects of anti-tumor necrosis factor a therapy on synovium in spondyloarthropathy. Histologic findings in eight pa-

- tients from an open-label pilot study. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 186-95.
32. Brandt J, Haibel H, Cornely D, Golder W, et al. Successful treatment of active ankylosing spondylitis with the anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody infliximab. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 1346-52.
 33. Van den Bosch F, Kruithof E, Baeten D, DeKeyser F, et al. Effects of a loading dose regimen of three infusions of chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor a (infliximab) in spondyloarthropathy: an open pilot study. *Ann Rheum Dis* 2000; 59: 428-33.
 34. Stone M, Salonen D, Lax M, Payne U, et al. Clinical and imaging correlates of response to treatment with infliximab in patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 2001; 28: 1605-14.
 35. Maksymowych WP, Jhangri GS, Lambert RG, Mallon C, et al. Infliximab in ankylosing spondylitis: a prospective observational inception cohort analysis of efficacy and safety. *J Rheumatol* 2002; 29: 959-65.
 36. Braun J, Brandt J, Listing J, Zink A, et al. Treatment of active ankylosing spondylitis with infliximab: a randomised controlled multicenter trial. *Lancet* 2002; 359: 1187-93.
 37. Van den Bosch F, Kruithof E, Baeten D, Herssens A, et al. Randomized double-blind comparison of chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor a (Infliximab) versus placebo in active spondyloarthropathy. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 755-65.
 38. Marzo-Ortega H, McGonagle D, O'Connor P, Emery P. Efficacy of etanercept in the treatment of the enthesal pathology in resistant spondylarthropathy. A clinical and magnetic resonance imaging study. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 2112-17.
 39. Gorman JD, Sack KE, Davis JC. Treatment of ankylosing spondylitis by inhibition of tumor necrosis factor a. *N Engl J Med* 2002; 346: 1349-56.
 40. Dougados M. Treatment of spondyloarthropathies. Recent advances and prospects in 2001. *J Bone Spine* 2001; 68: 557-63.
 41. Huang F, Gu J, Zhao W, Zhu J, et al. One-year open-label trial of thalidomide in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2002; 47: 249-54.