

Ankylozujúca spondylitída – súčasný stav a nové možnosti liečby

D. Žlnay, M. Žlnay, J. Rovenský

Národný ústav reumatických chorôb, Piešťany, Slovenská republika, riaditeľ prof. MUDr. Jozef Rovenský, DrSc., FRCP

Súhrn: Ankylozujúca spondylitída (AS) je chronické imunologicky sprostredkované reumatické ochorenie, u ktorého progresivita vo veľkej miere závisí od zápalovej aktivity. Terapeutické ovplyvnenie je na rozdiel od reumatoidnej artritídy značne obmedzené. Cieľom liečby AS je nielen ovplyvnenie zápalového procesu, ale aj predchádzanie štrukturálneho poškodenia a zachovanie funkcie. Za zlatý štandard liečby AS sa donedávna považovala fyzioterapia a liečba nesteroidovými antiflogistikami (NSA), ktorá u 60–80 % prípadov znižuje zápalovú bolesť chrbtice. Sústavné podávanie NSA môže podľa posledných poznatkov ovplyvniť aj RTG progresiu. Liečba DMARDs, účinná pri RA, má minimálny efekt na axiálnu formu AS. Sulfasalazin sa ukázal čiastočne účinný pri periférnej forme, pre použitie MTX a leflunomidu chýbajú kontrolované štúdie. Kortikoidy sa zvyčajne krátkodobo aplikujú pri periférnej artritíde a entezitíde. Skutočnosťou zostáva, že významnú úlohu v imunopatogenéze AS zohráva TNF α . Jeho zvýšené hladiny sa našli u pacientov s AS v sére, synoviálnej tekutine a v SI kĺboch. Anti-TNF liečba infliximabom a etanerceptom sa ukázala ako vysoko účinná u pacientov s rezistentnou formou AS na konvenčnú liečbu s poklesom aktivity ochorenia (50% zlepšenie u viac ako poloviny pacientov), zlepšením funkcie a spomalením štrukturálneho postihnutia. MRI štúdie pri anti-TNF liečbe preukázali redukcii zápalovej aktivity v oblasti SI kĺbov a chrbtice. Účinnosť adalimumabu pri AS taktiež potvrdili štúdie, jeho použitie pri AS je nádejné. Efekt talidomidu ukázali randomizované klinické štúdie, ale pre závažné nežiaduce účinky je však jeho použitie obmedzené. V ostatnej dobe je liečba pamidronátom študovaná, výsledky sú zatiaľ kontroverzné. Lepšie pochopenie patogenézy AS viedlo k zavedeniu nových terapeutických postupov s výrazným ovplyvnením aktivity a funkčného stavu chorých.

Kľúčové slová: ankylozujúca spondylitída – biologická liečba – anti-TNF liečba

Ankylosing spondylitis – the current situation and new therapeutic options

Summary: Ankylosing spondylitis (AS) is a chronic, immunologically mediated rheumatic disease whose progression largely depends on the extent of inflammatory activity. In contrast to rheumatoid arthritis (RA), therapeutic control of AS is very limited. Therapy of ankylosing spondylitis should not only control inflammatory processes, but also prevent structural damages and maintain the functions. Until recently, physiotherapy and non-steroidal antiphlogistics (NSA) therapy was a gold standard of AS treatment. NSA therapy alleviates inflammatory pain of spine in 60 to 80% of patients. According to the most recent findings, long-term administration of NSA can affect also X-ray progression. DMARD therapy, which is efficient in RA, has insignificant effect on axial form of AS. Sulfasalazine proved to be efficacious against peripheral form of AS; administration of MTX and leflunomide is not supported by controlled studies. Peripheral arthritis and enthesitis is usually treated by short-term application of corticoids. The fact remains that an important role in AS immunopathogenesis is played by TNF α whose increased levels were found in patients with AS in serum, synovial fluid and SI joints. Anti-TNF therapy with infliximab and etanercept proved to be highly efficacious in patients with AS resistant to conventional therapy. Infliximab and etanercept reduced the disease activity (50% improvement in more than half of patients), improved the function and slowed down the structural damage. MRI studies of anti-TNF therapy proved reduction of inflammatory activity in SI joints and spine. Other studies verified the efficacy of adalimumab in AS therapy and showed that adalimumab is a promising drug. Also, several randomized clinical studies proved efficacy of thalidomide whose administration, however, is limited by its severe adverse effects. Until now, the results of studies focused on pamidronate therapy appear to be rather controversial. Better understanding of AS pathogenesis led to implementation of new therapeutic procedures that significantly improve activity and functional condition of patients.

Key words: ankylosing spondylitis – biological therapy – anti-TNF-therapy

Úvod

Ankylozujúca spondylitída (AS) je chronické zápalové reumatické ochorenie neznámej príčiny, ktoré primár-

ne postihuje axiálny skelet. Fakultatívne môžu byť postihnuté aj periférne kĺby a iné orgány. Patrí do skupiny séronegatívnych spondyloartri-

tíd, v ktorej je AS hlavným predstaviteľom. Výskyt AS v populácii sa odhaduje na 0,2–0,9 %. Existujú určité etnické rozdiely vo výskyte AS, ktoré

korelujú s výskytom HLA-B27 antigénu v populácii. Pozoruje sa častejší výskyt AS v škandinávskych krajinách, Japonsku a niektorých kmeňoch severoamerických indiánov, na druhej strane nižší výskyt u afričanov a juhoameričanov. AS postihuje častejšie mužov ako ženy, a to v pomere 7 : 1. AS začína spravidla v 2. až 3. decéniu, po 35. roku života je začiatok zriedkavý, po 40. roku ochorenie spravidla nevzniká [1,2].

Presná príčina AS nie je doposiaľ objasnená. Dôležitú úlohu v patogenéze AS zohrávajú faktory genetickej predispozície, vonkajšieho prostredia a imunopatologické deje. O genetickej predispozícii svedčí zvýšený výskyt AS v rodinách pacientov a zvýšená asociácia s antigénom HLA-B27 (na Slovensku 93 %). Predpokladá sa, že HLA-B27 sa priamo zúčastňuje patogenézy ochorenia. Podľa súčasných poznatkov molekula HLA-B27 na antigén prezentujúcich bunkách prezentuje T-lymfocytom imunogénny peptid, čím dochádza k spusteniu zápalovej kaskády [3].

Primárnou patologickou léziou u pacientov s AS je osifikujúca entezitída. Vyskytuje sa charakteristicky v mieste pripojenia stavcového tela k intervertebrálnemu disku, v oblasti sakroiliakálnych a apofýzových kĺbov a početných extraspinálnych úponov ligament a šliach ku kosti. Kľúčovú úlohu v zápalovom procese entezitídy zohrávajú prozápalové cytokíny, najmä tumor nekrotizujúci faktor (TNF α). Cytokíny uvoľňované v mieste entezitídy indukujú zápalové zmeny v okolitých tkanivách [4]. Zvýšená expresia TNF α , IL-6 a TGF β sa zistila u pacientov s AS pri biopsii SI kĺbov, v synoviálnej tekutine a v periférnej krvi. V skorých štádiách ochorenia prevažuje TNF α , čím ako kľúčový cytokín indukuje prozápalové deje, v neskorých štádiách ochorenia prevažuje TGF β , ktorý podporuje osifikačné procesy [5]. IL-1 stimuluje syntézu viacerých zápalových mediátorov, ako sú oxid dusný (NO),

prostaglandín E2 (PGE2), voľných kyslíkových radikálov, metaloproteínáz a ďalších cytokínov. Doteraz bolo popísaných viacero inhibítorov IL-1, pravdepodobne dominantnú úlohu spomedzi nich má antagonist IL-1 receptoru (IL-1Ra). IL-1Ra je 22 kDa proteín produkovaný monocytmi, makrofágmi, synoviocytmi a chondrocytmi. K jeho zvýšenej produkcii dochádza vplyvom cytokínov prítomných v mieste zápalu, ako sú tumor nekrotizujúci faktor (TNF) a IL-1. In vivo štúdie preukázali, že IL-1Ra tlmí kĺbový zápal a má protektívny vplyv na chrupku [6].

Klinicky sa AS manifestuje zápalovou bolesťou dolnej časti chrbta spojenou s viachodinovou rannou stuhnutosťou, ktorá sa zlepšuje rozcvičením alebo podaním nesteroidového antiflogistika. V neskorších fázach ochorenia dochádza k obmedzeniu pohyblivosti chrbtice v troch rovinách, k vývoju ankylózy chrbtice s typickým predsunom hlavy a kyfotickou deformitou hrudnej oblasti. Nepriaznivým prognostickým faktorom AS je koxitída s vývojom flekčnej kontraktúry, postihnutie periférnych kĺbov a entéz [2,7]. Pre diagnózu AS je nutné RTG potvrdenie sakroiliitídy, a tak v praxi stanovenie diagnózy AS sa oneskoruje o 5–7 rokov [8]. AS nepredstavuje len medicínsky problém, ankylóza chrbtice vedie k výraznej funkčnej disabilite a mnohokrát k handicapu pacienta s výrazným socioekonomickým vplyvom.

Diagnóza AS sa riadi modifikovanými newyorskými kritériami z roku 1984, ktoré zahrňujú 3 klinické (bolesť chrbtice trvajúca viac ako 3 mesiace, zlepšujúca sa po rozcvičení, obmedzenie pohyblivosti lumbálnej chrbtice vo frontálnej a sagitálnej rovine a obmedzenie dychových exkurzií) a jedno RTG kritérium (sakroiliitída II. stupňa bilaterálne alebo III. stupňa unilaterálne). Diagnóza je závislá na prítomnosti radiologického kritéria a jedného z 3 klinických kritérií [9]. Calin et al však upo-

zornujú, že oneskorenie stanovenia diagnózy AS je všeobecne o 5–7 rokov od prvých klinických príznakov [8]. Toto oneskorenie diagnózy je spôsobené tým, že pri AS existuje pre-radiologické obdobie, ktoré zahrňuje bolesti chrbtice a až v odstupe 3–5 rokov sa objavuje radiologické obdobie, kde okrem bolesti chrbtice možno pozorovať sakroiliitídu v RTG obraze [10]. Až v ďalších rokoch sa objavujú syndezmofytické premostenia chrbtice. Preto pri včasnej diagnóze je potrebné využívať ďalšie pomocné kritériá, ako je zápalová bolesť chrbtice, ktorá zvyšuje pravdepodobnosť včasnej diagnózy až na 14 % a pri prítomnosti pozitívnej rodinnej anamnézy, uveitídy, asymetrickej artritídy, entezitídy a prípadne dobrej odpovede na nesteroidové antiflogistiká pri bolestiach chrbta sa zvyšuje pravdepodobnosť AS až na 70 %. Prítomnosť antigénu HLA-B27 a sakroiliitída zvyšuje pravdepodobnosť diagnózy AS až na 95 %. V ostatnej dobe sa v diagnostike včasnej, najmä axiálnej formy AS, využíva magnetická rezonancia [11]. Za prediktívne faktory horšieho priebehu AS najmä v prvých 2 rokoch ochorenia sa považuje začiatok ochorenia vo veku menej ako 16 rokov, pričom nález koxitídy zvyšuje riziko až 23krát. Z ďalších faktorov horšieho priebehu sa považuje prítomnosť periférnej artritídy, FW viac ako 30 mm/hod, zlá odpoveď na NSA, daktylitída a nález extraspinálnych prejavov ako sú uveitída, uretritída, psoriáza a zápalové črevné ochorenia [12].

Liečba

Cieľom liečby AS je potlačenie zápalového procesu, zlepšenie a udržanie fyzickej funkcie a predchádzanie alebo potlačenie progresie štrukturálneho poškodenia. Liečba AS je komplexná. Neoddeliteľnou súčasťou terapie je rehabilitácia, ktorá je nutná pre udržanie správnej funkcie, zlepšenie pohyblivosti chrbtice, zmiernenie bolestivosti a stuhnutosti chrbtice

a prevencia vývoja deformít chrbtice. Daglinrud metaanalýzou 6 randomizovaných klinických štúdií, ktoré zahŕňali 561 pacientov s AS potvrdil, že cvičenie zlepšuje funkčnú schopnosť pacientov v porovnaní so skupinou pacientov, ktorí necvičili a dokázal, že komplexná kúpeľná liečba je významne lepšia ako domáce cvičenia.

Medikamentózna liečba

Nesteroidové antiinfektiká (NSA) patria medzi najčastejšie terapeutické prostriedky v liečbe AS. Na rozdiel od bežných analgetík majú aj antiinfektické a antipyretické vlastnosti. Účinne kontrolujú zápalový proces. Amor preukázal, že pozitívny účinok NSA je u 77 % pacientov v porovnaní s účinnosťou len u 15 % pacientov s mechanickou bolesťou chrbtice. Spôsobujú rýchle zmiernenie klinických príznakov u pacientov s AS, avšak pri dlhodobom užívaní majú potenciálne nežiaduce GIT účinky [13]. Základným mechanizmom protizápalového účinku NSA je zníženie syntézy prostaglandínov inhibíciou enzýmu cyklooxygenázy (COX), kľúčového enzýmu inflamačnej kaskády. COX existuje v 2 izoenzýmoch, ktoré majú úplne odlišné biologické vlastnosti a funkciu:

- COX-1; konštitučný enzým, zodpovedný za tvorbu prostacyklínu, má protektívnu úlohu v sliznici žalúdka a duodéna;
- COX-2; indukovaný enzým, zodpovedný za vznik prozápalových mediátorov.

Medzi ďalšie protizápalové mechanizmy NSA patrí aj inhibícia produkcie IL-1 a inhibícia syntézy metalloproteinázy (MP). NSA predstavujú zlatý štandard liečby ankylozujúcej spondylitídy. Liečba NSA u väčšiny pacientov s AS vedie k rýchlej úľave od bolesti, rannej stuhlosti a do istej miery aj k zlepšeniu funkcie [14]. V poslednej dobe sa objavujú práce, ktoré poukazujú na priaznivé ovplyvnenie štrukturálneho postih-

nutia pri použití NSA u pacientov s ankylozujúcou spondylitídou [15].

Pri AS sú COX-2 inhibítory rovnako účinné ako klasické nesteroidové antiinfektiká, čo potvrdila štúdia Dougadosa, ktorá porovnala účinok celecoxibu a ketoprofenu a nezistila významný rozdiel medzi ich účinnosťou [16]. Otázkou ostáva dlhodobá liečba AS nesteroidovými antiinfektikami. Rudwaleit však preukázal, že kontinuálne podávanie NSA môže spomaliť rádiologickú progresiu v porovnaní s intermitentným podávaním. Wanders podobne potvrdil v dvojročnej štúdii u 215 pacientov s AS spomalenie RTG progresie pri kontinuálnom podávaní NSA (45 %) ako u pacientov s intermitentným podávaním NSA (22 %) [17]. Napriek tomu však až 50 % pacientov s AS pri liečbe NSA a rehabilitácii je stále aktívnych.

Bazálna liečba

Existuje málo relevantných klinických štúdií, ktoré by potvrdili účinnosť DMARDs u pacientov s AS. Nemáme žiadny dôkaz o skutočnom „chorobu modifikujúcom efekte“. Pri AS tradične DMARDs účinkujú prevažne pri periférnej forme, než pri axiálnej forme ochorenia. Na rozdiel od reumatoidnej artritídy bazálna liečba pri AS je menej účinná. V bazálnej liečbe liekom voľby je sulfasalazin, ktorý je najlepšie študovaným liekom pri AS. Dougados potvrdil štatistickú účinnosť sulfasalazinu pri periférnej forme ochorenia, avšak účinok pri axiálnej forme nie je presvedčivý. Zvyčajne dochádza k poklesu reaktantov zápalu [18]. Metotrexát, výborne účinný pri RA, nemá randomizovanú kontrolovanú štúdiu, ktorá by potvrdila jeho účinnosť pri AS. Existuje 5 otvorených štúdií s neurčitými výsledkami len s čiastočným efektom pri periférnej forme pri dávkovaní 7,5–10 mg týždenne. Haibel publikuje jednu otvorenú štúdiu u 20 pacientov s AS s 20 mg leflunomidu denne, pri ktorej sa nezlepšili axiálne symptómy. Došlo

však k nesignifikantnému poklesu počtu bolestivých a opuchnutých kĺbov pri periférnej forme [19]. V bazálnej liečbe sľubné výsledky pri AS sa ukazujú zavedením talidomidu. Jeho širšie zavedenie je brzdené veľkým počtom nežiaducich účinkov, ako sú periférna neuropatia, častá výrazná únavnosť, úporné bolesti hlavy a známa teratogenita, ktorá vylučuje použitie najmä u mladých jedincov, kde aktivita ochorenia zvyčajne býva najvyššia. Huang publikoval ročnú otvorenú štúdiu u pacientov s aktívnou AS pri dávkovaní talidomidu 20 mg denne. Zistil významný pokles sedimentácie a komplexných ukazovateľov aktivity a funkcie BASDAI a BASFI. Mechanizmus účinku talidomidu spočíva v selektívnej inhibícii TNF α na úrovni transkripcie mRNA a inhibície NF κ B [20]. Ďalším bazálnym antireumatikom v liečbe AS je uvádzaný pamidronát. Zatiaľ existujú kontroverzné údaje o chorobe modifikujúcom efekte pri AS. Existujú dve otvorené a jedna kontrolovaná štúdia, ktorá potvrdila významný účinok s AS a dve otvorené štúdie s minimálnym efektom pri AS [21]. Výhodou použitia pamidronátu pri AS je ovplyvnenie i sekundárnej osteoporózy, ktorá patrí do klinických prejavov AS.

Glukokortikoidy, na rozdiel od reumatoidnej artritídy, sa používajú pri AS zriedkavo. Systémová aplikácia je účinná len u niektorých pacientov s AS, indikované sú v intraartikúlárnej forme pri periférnej artritíde, zriedkavo sa využívajú na ovplyvnenie aktívnych entezitíd v kombinácii s lokálnymi anestetikami. Intamuskulárna aplikácia nie je indikovaná. V individuálnych prípadoch pri vysokej aktivite ochorenia sa môže využívať pulzná liečba. Na objektivizáciu účinku glukokortikoidov pri AS chýbajú kontrolované štúdie [14].

Biologická liečba

V ostatných rokoch sa i pri AS začala využívať anti-TNF liečba. Donedáv-

na sa myslelo, že AS je imunologický nemé ochorenie, avšak v štúdiách pri použití materiálov z biopsie SI kĺbov pri AS sa zistila zvýšená expresia TNF α , IL-6 a TGF β . Zaujímavosťou je, že pri skorých štádiách AS sú vyššie hladiny TNF α ako TGF β a v neskorších štádiách vyššie hladiny TGF β ako TNF α . Potvrdilo sa, že TNF α je dôležitým cytokínom v liečbe AS, a preto táto liečba je odôvodnená. Zvýšené hladiny TNF α pri AS sa zistili najmä v synoviálnej membráne SI kĺbov a v sére u pacientov s AS. Pri zvýšených hladinách TNF α prirodzené solubilné receptory nie sú schopné neutralizovať prozápalovú aktivitu, TNF α sa viaže na receptory rôznych buniek a spúšťa kaskádu zápalových dejov s následnou deštrukciou tkanív. Anti-TNF liečba môže neutralizovať zvýšené hladiny TNF α , a tým výrazne ovplyvniť zápalový proces pri AS [22–24]. V súčasnej dobe máme k dispozícii pre biologickú liečbu AS štyri preparáty: infliximab, etanercept, adalimumab a anakinra (IL-1Ra). Na zavedenie anti-TNF liečby pri AS existuje medzinárodný konsenzus, kde je potrebná správna definitívna diagnóza AS, ďalej zlyhanie konvenčnej liečby, t.j. 2 NSA pri axiálnej forme a sulfasalazinu pri periférnej forme, pretrvávajúca vysoká aktivita ochorenia viac ako 3 mesiace – BASDAI viac ako 4 a pozitívny názor experta pre AS. Podstatné zlepšenie choroby sa hodnotí podľa kompozitného indexu BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Activity Index), ktorý pozostáva z nasledujúcich parametrov: celková slabosť a únava za posledný týždeň, celková bolesť v axiálnych častiach tela za posledný týždeň, bolesť alebo opuch periférnych kĺbov za posledný týždeň, bolesť úponov vyvolaná tlakom v akejkoľvek lokalite, intenzita rannej stuhnutosti a trvanie rannej stuhnutosti; pričom kritériom vyššej aktivity je hodnota BASDAI ≥ 4 . Expert pre AS je lekár, ktorý dlhodobo pracuje s chorý-

mi na ankylozujúcu spondylitídu, má skúsenosti s biologickou liečbou, je schválený príslušnou reumatologickou spoločnosťou. Hodnotí okrem klinického vyšetrenia reaktanty zápalu, RTG progresiu a prípadne magnetickú rezonanciu, ktorá môže poukázať na pokles zápalu v oblasti chrčtice, prípadne iné parametre [25].

Pre anti-TNF liečbu sa profilujú pacienti s vysokou aktivitou ochorenia, rezistenciou na konvenčnú liečbu a zlými prognostickými ukazovateľmi, ďalej pacienti s kratším trvaním ochorenia, relatívne s dobrou funkčnou schopnosťou a zvýšenými reaktantami zápalu najmä CRP. Rudwaillet preukázal štatisticky lepšiu odpoveď na biologickú liečbu u pacientov s trvaním AS do 10 rokov (73 %), menšiu medzi 10.–20. rokom trvania ochorenia (52 %) a pri trvaní nad 20 rokov len 31% účinnosť. Podobne parciálna remisia ochorenia sa pozoruje častejšie u pacientov s trvaním ochorenia do 10 rokov, pričom pri trvaní ochorenia viac ako 20 rokov sa parciálna remisia pozoruje len zriedkavo [26].

Prvé použitie anti-TNF liečby publikoval Braun v roku 2002 s použitím preparátu infliximab (Remicade). Ide o monoklonovú chimerickú protilátku, ktorá má na Fc fragmente IgG1 naviazaný myšací Fab fragment. Odporúčané dávkovanie je 5 mg/kg hmotnosti v intervale 0, 2, 6 a každých 6 týždňov v pomalejšej i.v. infúzii. V Braunovej dvojito slepej randomizovanej a placebo kontrolovanej štúdii s preparátom Remicade v dávkovaní 5 mg/kg hmotnosti v 6-týždňových intervaloch došlo k výraznému poklesu aktivity ochorenia u pacientov už v druhom týždni podávania. Pokles BASDAI bol štatisticky významný zo 6,8 na 3,2 s pretrvávajúcim odpovede v priebehu 3 mesiacov. 50% zlepšenie sa pozorovalo u takmer 60 % pacientov. Podobne došlo k zlepšeniu funkcie meranej kompozitným indexom BASFI

a RTG sa nepozorovala progresia ochorenia [27]. V nedávno publikovanej randomizovanej klinickej štúdii ASSERT sa zistilo štatisticky významné zlepšenie aktivity ochorenia hodnotenej ASAS 20 v skupine pacientov s infliximabom oproti placebo. Súčasne sa pozorovalo signifikantné zlepšenie v parametroch aktivity BASDAI, funkcie BASFI a metronomickom indexe BASMI. Hodnotenie ASAS 20, 50, 70 predstavuje ako 20, 50 a 70% zlepšenie v najmenej 3 z 5 sledovaných parametroch, ktoré sú ranná stuhnutosť, stupeň nočnej bolesti, funkcia BASFI, celkové hodnotenie stavu pacientom a opuch periférnych kĺbov, pričom v ostatných dvoch parametroch sa nemá pozorovať zhoršenie [28]. Ďalšie otvorené ako aj placebo kontrolované štúdie ukázali významný prínos infliximabu v liečbe aktívnych foriem AS.

Z ďalších preparátov anti-TNF liečby bol použitý etanercept (Enbrel). Ide o ľudský proteín zložený z receptoru p75tumor nekrotizujúceho faktoru naviazaného na Fc fragment IgG1. Podáva sa v dávke 25 mg 2krát týždenne, ev. 50 mg 1krát týždenne s.c. s rovnakou účinnosťou. V pilotnej klinickej štúdii Davisa sa pri liečbe etanerceptom pozorovalo 59% zlepšenie ASAS 20, 45% zlepšenie ASAS 50 a takmer 30% zlepšenie ASAS 70. Účinok etanerceptu v Davisovej štúdii pretrvával pri AS po 96 týždňoch podávania [29]. Účinnosť etanerceptu pri axiálnej forme AS je rovnaký ako pri infliximabe, avšak v niektorých klinických štúdiách sa pozorovala nižšia účinnosť etanerceptu pri extraspinálnych, najmä enteropatických prejavoch AS.

V ostatnom čase sa v EÚ registroval pre liečbu AS ďalší biologický preparát adalimumab (Humira). Ide o plnehumánnu monoklonálnu protilátku IgG1, ktorá neobsahuje myšacie bielkoviny, čím sa zvyšuje bezpečnosť liečby. Podáva sa v dávke 40 mg raz za 2 týždne s.c. Jeho účinnosť preukázala Heibelova štú-

dia s podobnými výsledkami ako pri iných biologikách [30].

Pri liečbe anakinrou (IL-1Ra) existujú dve otvorené štúdie. Ide o receptorového antagonistu interleukínu 1, ktorý sa aplikuje v dávke 100 mg s.c. denne. Obe klinické štúdie zahŕňali pomerne malý počet pacientov. Prvá, Tanova štúdia potvrdila účinnosť preparátu anakinra po 3 mesiacoch podávania, v druhej Heibellovej štúdii došlo síce k zmierneniu klinických symptómov, avšak vzhľadom na malý počet pacientov štatisticky nevýznamne [31,32].

Napriek významnej účinnosti novej biologickej liečby je potrebné upozorniť aj na možné nežiadúce účinky. Medzi najzávažnejšie patrí zvýšený výskyt infekcií, aktivácia latentnej tuberkulózy, malignity, alergické reakcie, zriedkavo demyelinizačné ochorenia, lupus like syndróm a ďalšie. Nie je doporučovaná liečba gravidných a dojčiacich matiek.

Záver

Ankylozujúca spondylitída predstavuje závažné zápalové reumatické ochorenie, ktoré vedie k výraznej disabilite pacientov a často skracuje ich život. Doterajšie liečebné postupy ovplyvňovali len symptómy pacientov bez významného ovplyvnenia radiologickej progresie ochorenia. Lepšie pochopenie patogenézy AS viedlo k zavedeniu nových terapeutických postupov s výrazným ovplyvnením aktivity a funkčného stavu chorých. Doterajšie výsledky nielen otvorených a kontrolovaných klinických štúdií s biologikami ukázali, že anticytokínová liečba má svoje pevné miesto v liečbe aktívnych foriem AS. Anti-TNF liečba nielen zmierňuje aktivitu ochorenia, ale ako sa ukazuje, môže priaznivo ovplyvniť aj rozvoj progresie ochorenia. Otvorenou ostáva otázka nielen optimálneho postupu liečby, ale aj dávkovania a predchádzania výskytu nežiadúcich účinkov.

Literatúra

- Braun J, Bollow M, Remlinger G et al. Prevalence of spondyloarthropathies in HLA-B27 positive and negative blood donors. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 58–67.
- Žlnay D, Matejička F, Rovenský J. Ankylozujúca spondylitída. In: Rovenský J, Pavelka K et al (eds). *Klinická reumatológia*. Martin: Vydavateľstvo Osveta 2000.
- Maksymowych WP. Etiology and pathogenesis of ankylosing spondylitis. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS et al (eds). *Rheumatology*. 3. ed. New York: Mosby 2003: 1183–1192.
- Canete JD, Zlena J, Collado A et al. Comparative cytokine gene expression in synovial tissue of early rheumatoid arthritis and seronegative spondyloarthropathy. *Br J Rheumatology* 1997; 36: 38–42.
- Braun J, Bollow M, Neure L 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.
- Pelletier JP, Caron JP, Evans C et al. In vivo suppression of early experimental osteoarthritis by interleukin-1 receptor antagonist using gene therapy. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 1012–1019.
- Kahn MA. Clinical features of ankylosing spondylitis. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS (eds). *Rheumatology*. 3. ed. New York: Mosby 2003: 1183–1192.
- Mau W et al. Clinical features and prognosis of patients with possible ankylosing spondylitis. Results of a 10-year followup. *J Rheumatol* 1998; 15: 1109–1114.
- Van der Linden H et al. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum* 1984; 27: 361–368.
- Rudwaleit M et al. The challenge of diagnosis and classification in early AS, do we need new criteria? *Arthritis Rheum* 2005; 52: 1000–1008.
- Braun J et al. Imaging and scoring in ankylosing spondylitis. *Best Pract Clin Rheumatol* 2002; 16: 573–604.
- Amor B et al. Predictive factors for the longterm outcome of spondyloarthropathies. *J Rheumatol* 1994; 21: 1789–1790.
- Amor B et al. Are classification criteria for SpA useful as diagnostic criteria? *Rev Rheum Engl Ed* 1995; 62: 10–15.
- Dougados M, Dijkmans B, Khan MA et al. Conventional treatments for ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2002; 61 (Suppl 3): iii40–iii50.
- Ward MM. Prospects for disease modification in ankylosing spondylitis: do nonsteroidal antiinflammatory drugs do more than treat symptoms? *Arthritis Rheum* 2005; 52: 1634–1636.
- Dougados M et al. Efficacy of celecoxib, a COX-2 specific inhibitor, in ankylosing spondylitis: a placebo and conventional NSAID controlled study. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 180–185.
- Wanders A et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs reduce radiographic progression in ankylosing spondylitis: a randomised clinical trial. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 1756–1765.
- Dougados M et al. Sulphasalazine in the treatment of spondyloarthropathy. A randomised, multicenter, double-blind, placebo controlled study. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 618–627.
- Haibel G et al. Six months open label trial of leflunomide in active ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 124–126.
- Huang F et al. One-year open label trial of thalidomide in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2002; 43: 249–254.
- Maksymowych W et al. A 6-month randomised, controlled, double-blind, dose response comparison of i.v. pamidronate (60 mg vs. 10 mg) in the treatment of NSA refractory ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 583–584.
- Gratacos J et al. Serum cytokines (IL-6, TNF- α , IL-1 β , INF- γ) in ankylosing spondylitis: a close correlation between serum IL-6 and disease activity and severity. *Br J Rheumatol* 1994; 13: 175–180.
- Braun J, Sieper J. The sacroiliac joint in the spondyloarthropathies. *Curr Opin Rheumatol* 1996; 8: 275–287.
- Braun J et al. Use of immunohistologic and in situ hybridisation techniques in the examination of sacroiliac joint biopsy specimen from patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 499–505.
- Braun J et al. First update of the international ASA consensus statement for the use of anti-TNF agents in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 316–320.
- Rudwaleit M et al. Prediction of a major clinical response (BASDAI 50) to

tumor necrosis factor α blockers in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 665–670.

27. Braun J et al. Treatment of active ankylosing spondylitis with infliximab: a randomised controlled multicentre trial. *Lancet* 2002; 359: 1187–1193.

28. Van der Heijde D et al. Efficacy and safety of infliximab in patients with ankylosing spondylitis: results from a randomised, placebo-controlled trial (ASSERT). *Arthritis Rheum* 2005; 52: 582–591.

29. Davis JC jr et al. Recombinant human tumor necrosis factor receptor (etanercept) for treating ankylosing spondylitis: a randomised controlled trial. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 3230–3236.

30. Haibel H et al. Adalimumab reduces symptoms in active ankylosing spondylitis: clinical and magnetic resonance imaging results of a fifty-two-week open-label trial. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 678–681.

31. Tan AL et al. Efficacy of anakinra in active ankylosing spondylitis: a clinical

and magnetic resonance imaging study. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 1041–1045.

32. Haibel H et al. Open label trial of anakinra in active ankylosing spondylitis over 24 weeks. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 296–298.

prim. MUDr. Daniel Žlnay, CSc.

www.nurch.sk

e-mail: zlnay@nurch.sk

Doručeno do redakce: 19. 6. 2006

www.praktickagyneekologie.cz