

Lze zpomalit rentgenovou progresi ankylozující spondylitidy?

K. Pavelka

Revmatologický ústav Praha, ředitel prof. MUDr. Karel Pavelka, DrSc.

Souhrn: V úvodu se autor zabývá problematikou časně diagnostiky ankylozující spondylitidy a zdůvodňuje výhodnost aplikace nových kritérií ASAS/EULAR pro diagnózu axiálních spondylartritid. V další části jsou pak diskutována nová „Doporučení pro léčbu ankylozující spondylitidy“, přičemž důraz je kladen na modifikovaná doporučení pro použití anti-TNF preparátů. Přestože byla prokázána vysoká symptomatická účinnost anti-TNF, nebyl zatím podán důkaz o zpomalení rentgenové progresie biologickou léčbou. Naopak byla provedena studie s nesteroidními antirevmatiky v délce 24 měsíců, která prokázala, že pacienti léčení kontinuálně celecoxibem měli menší rentgenovou progresi než pacienti léčení celecoxibem on demand. Zatímco u revmatoidní artritidy anti-TNF léčba zpomaluje rentgenovou progresi a NSA nikoli, u ankylozující spondylitidy je situace pravděpodobně obrácená. Rozdíly mohou vyplývat z odlišné patofyziologie revmatoidní artritidy a ankylozující spondylitidy, jak je vysvětleno v další části publikace. Teoreticky zajímavou kombinaci může představovat anti-TNF léčba a kontinuální léčba celecoxibem.

Klíčová slova: ankylozující spondylitida – terapie – koxiby

Is retardation of radiologic progression of ankylosing spondylitis possible?

Summary: In the introduction is the author dealing with problems of early diagnosis of ankylosing spondylitis and he is explaining the advantages of new ASAS/EULAR criteria for diagnosis of axial spondylarthritis. Then he continues with discussion about new “Recommendations for treatment of ankylosing spondylitis”, stressing the modification of recommendations for anti-TNF therapy. Despite the fact, that high symptomatic efficacy of anti-TNF therapy was confirmed, there is no clear evidence that anti-TNF drugs delay radiologic progression. On the contrary, study with nonsteroidal antirheumatic drugs in duration 24 months was performed and have documented that patients treated continuously by celecoxib had smaller radiographic progression than patients treated with celecoxib on demand. Anti-TNF therapy delays radiographic progression in rheumatoid arthritis, but not NSAID, in ankylosing spondylitis it is opposite. The differences may be caused by different pathophysiology of rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis as it is explained in the next part of publication. Combination therapy of AS with anti-TNF and continuous celecoxib therapy could be very interesting.

Key words: ankylosing spondylitis – therapy – coxibs

Úvod

Ankylozující spondylitida (AS) je chronické, zánětlivé, revmatické onemocnění, které postihuje zánětem páteřní struktury (sakroiliitida a spondylitida), periferní muskuloskeletální struktury (artritida, daktylitida, entezitida) a má i extraskeletální manifestace (uveitida, idiopatický střevní zánět, psoriáza, karditida). Ankylozující spondylitida je 3krát častější u mužů než u žen, nejčastější začátek je mezi 20 a 30 lety. Údaje o prevalenci velmi kolísají podle použitých kritérií pro diagnostiku, obvykle se uvádí výskyt 0,2–0,4 %.

Při diagnostice AS se používala modifikovaná tzv. newyorská kritéria [1], která vyžadovala pro diagnózu povinnou přítomnost bilaterální sakroiliitidy (obr. 1). Tato kritéria nebyla pří-

liš vhodná pro diagnostiku časných forem AS, což vedlo často ke zpoždění v diagnostice AS, uváděnému v průměru na 6–9 let. V loňském roce byla

publikována nová kritéria ASAS pro axiální spondylartritidy, která umožňují stanovení diagnózy v časnějších stadiích, ještě před vznikem definitivní

Modifikovaná NY kritéria z roku 1984:	Definice zánětlivé bolesti zad:
bilaterální sakroiliitida gr. 2 > unilaterální sakroiliitida gr. 3 > • zánětlivá bolest zad • omezení hybnosti L páteře v sagitální a frontální rovině • snížení expanzí hrudníku pod normu vzhledem k věku a pohlaví (asi 2,5 cm)	• začátek před 40. rokem věku • přetrvávání min. 3 měsíce. • pozvolný, „plíživý“ začátek • asociace s ranní ztuhlostí • zlepšení cvičením (bez úlevy v klidu)
Definitivní diagnóza AS: jedno hlavní kritérium + 1 klinické kritérium	

Obr. 1. AS – klasifikační kritéria. Upraveno dle [1].

Sakroiliitida při zobrazovacích metodách plus > 1 SpA příznak*	HLA-B27 plus > 2 další SpA příznaky**
**SpA příznaky • zánětlivá bolest v zádech • artritida • entezitida • uveitida • daktylitida • psoriáza • Crohnova nemoc • dobrá odpověď na NSA • rodinná anamnéza NSA • HLA-B27	*sakroiliitida při zobrazování • akutní zánět na MRI nebo • definitivní sakroiliitida podle newyorských kritérií <i>ASAS – Assessment of spondylarthritis international society</i> <i>SpA – spondylarthritis</i>

Obr. 2. Klasifikační kritéria ASAS pro axiální SpA. Upraveno dle [2].

radiologické sakroiliitidy (obr. 2). Pilířem této diagnostiky je vyhodnocení sakroiliitidy (SI) na magnetické rezonanci, zapracování antigenu HLA-B27 a nové definice zánětlivé bolesti v zádech [2].

Terapie ankylozující spondylitidy

Evropská liga proti revmatismu (EULAR) publikovala svá Doporučení na léčbu AS v roce 2006 [3] a jejich aktualizaci

(update) pak v roce 2011 [4]. Základní principy jsou definovány v preambuli:

- a) AS je potenciálně závažné onemocnění s postižením různých orgánů, které vyžaduje multidisciplinární přístup;
- b) primárním cílem léčby pacientů s AS je dlouhodobě zlepšit na zdraví závislejší kvalitu života. Tohoto cíle je možné docílit pomocí kontroly sym-

ptomů a zánětu, prevencí rentgenové progresie, normalizací funkce a sociálních kontaktů;

- c) léčba AS by měla obsahovat optimálně dostupnou péči. Léčba by měla být plánována na základě sdíleného rozhodnutí lékaře a pacienta;
- d) efektivní léčba nemocných s AS vyžaduje kombinaci farmakologických a nefarmakologických postupů, což je obecná pravda, která je ale u AS obzvláště důležitá.

Celá „Doporučení“ jsou pak formulována v 11 bodech (tab. 1). Nová „Doporučení“ obsahují oproti původním 2 body: bod č. 4 upozorňuje na časté mimokloubní projevy onemocnění a nutnost spolupráce s dalšími specialisty. Dále pak zmiňuje další onemocnění vyskytující se při AS, na která je nutné myslet. Jde především o zvýšené riziko osteoporózy [5] a kardiovaskulárních komplikací [6]. Několika změn se dočkalo i „Doporučení“ týkající se biologické léčby anti-TNF preparáty, což je při obrovském vývoji poznatků a této léčbě logické (tab. 2 a 3).

Tab. 1. První update ASAS/EULAR „Doporučení“ [4].

Nadřazené principy

- AS je potenciálně závažné onemocnění se širokým spektrem manifestací, které obvykle vyžaduje multidisciplinární léčbu koordinovanou revmatologem.
- Primárním cílem léčby pacientů s AS je maximálně zlepšit jejich kvalitu života závislou na zdraví. Toho lze docílit pomocí kontroly symptomů a zánětu, prevencí progredujících strukturálních změn, uchováním nebo zlepšením funkce a udržetím sociálních funkcí.
- Cílem léčby AS by mělo být získání nejlepší možné péče. Plán péče o AS by měl být vytvořen na základě sdíleného rozhodnutí mezi pacientem a revmatologem.
- Optimální léčba pacientů s AS vyžaduje kombinaci nefarmakologických a farmakologických způsobů léčby.

Způsoby léčby AS

1. všeobecné principy (individuální přístup)
2. monitorování choroby
3. nefarmakologická léčba
4. *extraartikulární manifestace*
5. nesteroidní protizánětlivé léky
6. analgetika
7. glukokortikoidy
8. chorobu modifikující léky
9. anti-TNF terapie
10. chirurgie
11. *změny v průběhu choroby*

Tab. 2. Principy léčby anti-TNF u AS [4].

- Anti-TNF léčba by měla být podávána pacientům s trvale vysokou aktivitou, při selhání konvenční léčby podle doporučení ASAS.
- Není žádná evidence o tom, že by bylo nutné povinně podávat DMARDs před nebo současně s anti-TNF léčbou u pacientů s axiální formou nemoci.
- Není žádná evidence o rozdílech v účinnosti anti-TNF preparátů u muskuloskeletálního onemocnění, ale při současném přítomném idiopatickém střevním zánětu jsou mezi preparáty rozdíly.
- Switchování na druhý anti-TNF preparát může být užitečné, zvláště u pacientů, kteří ztratili odpověď.
- Biologické léky s jiným mechanismem účinku nemají žádnou evidenci o účinnosti u AS.

Tab. 3. 2010 Doporučení České revmatologické společnosti pro aplikaci anti-TNF preparátů u pacientů s axiální SpA [26].

Výběr pacienta	Doporučení
Diagnóza	pacient splňující modifikovaná kritéria pro definitivní AS (New York) nebo ASAS kritéria pro axiální SpA
Aktivita nemoci	aktivní nemoc > 4 týdny (2 vyšetření po sobě) BASDAI > 4 (0–10) pozitivní názor experta CRP > 10 mg/l
Selhání nemoci	všichni pacienti by měli mít řádný terapeutický pokus minimálně se dvěma NSA; terapeutický pokus NSA je definován jako minimálně 4týdenní aplikace NSA v maximální doporučené a tolerované dávce; pacienti s převážně axiální manifestací nemusí mít předcházející selhání DMARDs, pacienti se symptomaticky periferní artritidou selhání alespoň 4měsíční léčby sulfasalazinem nebo alespoň jednou lokální aplikací glukokortikoidů, pacienti se symptomatickou entezitidou selhání alespoň jedné lokální léčby.
Nepřítomnost kontraindikací anti-TNF léčby	(aktivní infekce, TBC, malignita, demyelinizační onemocnění, srdeční selhání, NYHA 3–4)

Biologická léčba ankylozující spondylitidy

Při biologické léčbě AS byly s úspěchem zkoušeny anti-TNF preparáty, přičemž infliximab, etanercept, adalimumab a golimumab již mají tuto indikaci oficiálně přiznanou regulačními agenturami [7–10], certolizumab je ve stadiu klinického zkoušení. Biologické léky s jiným mechanismem účinku (rituximab, abatacept, tocilizumab) u AS účinnost neprokázaly.

Anti-TNF preparáty působí u AS rychle a mohutně potlačují zánětlivou aktivitu, což se projevuje v klinice ústupem příznaků (bolesti, ztuhlosti) a laboratorně poklesem reaktantů akutní fáze. Potlačení zánětlivé aktivity lze objektivizovat na SI kloubech i páteři pomocí magnetické rezonance [11].

Anti-TNF preparáty ovlivňují příznivě jak axiální příznaky (sakroilitidu, spondylitidu), tak periferní artritidu, ale i entezitidu. Protože nebyly prove-

deny srovnávací studie (tzv. head to head), je nutné považovat všechny anti-TNF preparáty za rovnocenně účinné a není důvod některý z nich upřednostňovat. Toto se týká skeletálních příznaků, ale určité rozdíly mohou být v ovlivnění extraskeletálních příznaků. Všechny anti-TNF preparáty sice ovlivňují event. přítomnou psoriázu, ale vliv na přítomný idiopatický střevní zánět mají pouze monoklonální protilátky, nikoli však etanercept. Výskyt uveitidy snižují všechny anti-TNF preparáty, monoklonální protilátky výrazněji než etanercept [12].

Anti-TNF preparáty jsou účinné jak u časných forem, tak u forem pozdních s téměř ankylozou páteře (bambusovou páteří). U nemocných s kratším trváním onemocnění jsou anti-TNF preparáty účinnější. Symptomatický efekt je dlouhodobý a v průběhu léčby klesá méně. To má za následek i lepší adherenci k biologické léčbě u pacientů s AS než u pacientů s revmatoidní artritidou, což jsme potvrdili i v našem registru ATTRA (tab. 4). Anti-TNF preparáty jsou účinné i při změně preparátu za jiný (tzv. switchi). Nevyřešenou otázkou však zůstává, zdali anti-TNF léčba zpomaluje rentgenovou (RTG) progresi AS. Na rozdíl od RA, kde je příznivý vliv anti-TNF léčby na zpomalení strukturální progresi jednoznačně prokázán [13], u AS tento důkaz zatím

Tab. 4. Přežívání prvního anti-TNF léku v registru ATTRA.

	1 rok	2 roky	3 roky	p
ankylozující spondylitida (n = 710)	88 %	78 %	73 %	0,001
revmatoidní artritida (n = 1 445)	81 %	61 %	50 %	0,001

Tab. 5. Hodnocení SpA. Podle [15].

Doména	Instrument
funkce	BASFI
bolest	VAS (minulý týden, páteř, noc)
pohyblivost páteře	expanze hrudníku modifikovaný Schober okciput ke zdi rotace krční páteře laterální spinální flexe
pacientovo globální hodnocení	VAS (celková aktivita, poslední týden)
periferní artritida	počet otekých kloubů (44)
entezitida	validzované entezitické skóre (MASES)
ztuhlost	VAS (ranní ztuhlost, poslední týden)
reaktanty akutní fáze	CRP a FW
únava	únava a BASDAI

Tab. 6. Typická místa aktivního zánětu u chronických změn na páteři u SpA.

Místo	Popis
spondylartritida (poškození obratlových těl)	typicky lokalizováno v kostní dřeni jednoho nebo více obratlových těl; při lokalizaci v rozích obratlů – spondylitis anterior (Romanusova léze)
spondylodiscitida	lokalisace v kostní dřeni v destičce kortikalis přiléhající k intervertebrálnímu disku (Anderseanova léze)
artritida zygoapofy – reálních kloubů	jakýkoli apofýziální kloub od C ₂ –S ₁ může být poškozen – obvykle spojen s otokem kostní dřeni ve spinálních pediklech
artritida kostovertebrálních kloubů	jakýkoli CV kloub od Th ₁ –Th ₁₂ může být otok kostní dřeni CV kloubů
entezitida spinálních ligament	normální lokalizace: supraspinální ligamenta, interspinální ligamenta, ligamenta flava
syndesmofyty/ankyloza	přemostění (v rozích obratlových těl) nebo fúze (formace nové kosti uvnitř intervertebrálního disku)

chybí, respektive provedené studie byly negativní [14]. Otázkou zůstává, proč.

Problematika hodnocení strukturální progresy AS

Při hodnocení klinické aktivity AS skupina ASAS doporučuje používat následující klinické ukazatele: bolest, funkci, pohyblivost páteře, pacientovo globální hodnocení, periferní artritidu, entezitidu, ztuhlost, reaktanty akutní fáze a únavnost (tab. 5) [15].

Pro hodnocení strukturální progresy je jedinou doporučovanou technikou klasický rentgen. Hodnotí se změny na páteři, nikoli na SI kloubech či periferních kloubech. Při hodnocení strukturálních změn na páteři si je nutné uvědomit, že místem aktivního zánětu či chronických změn mohou být následující struktury: obratlová těla (spondylartritida), intervertebrální ploténka (spondylodiscitida), entezitida spinálních ligament, syndesmofyty, zygoapo-

fyseální klouby (artritida) či kostovertebrální klouby (artritida) (tab. 6).

Pro hodnocení strukturální progresy AS bylo navrženo tzv. modifikované Stoke skóre (mSASSS), jehož principy jsou uvedeny v tab. 7 [16]. V rámci tohoto skóre se hodnotí krční a bederní páteř. Hodnotí se přední části obratlů a skórovány jsou pro AS typické morfy: kvadratzace, eroze, skleróza, syndesmofyty a přemostující syndesmofyty. Skóre dosahuje hodnot 0–72. Určitou limitací mSASSS je, že hodnotí pouze přední části obratlů krční a bederní páteře. Nehodnotí se zadní části obratlů, facetové klouby a hrudní páteř, kde rovněž mohou destrukce probíhat. Nicméně mSASSS bylo validizováno a akceptováno jako standard hodnocení RTG progresy.

Ovlivnění strukturální progresy studií s anti-TNF léky

Pro hodnocení vlivu infliximabu na RTG progresi onemocnění byla provedena studie ASSERT [17]. Do studie bylo zařazeno celkem 279 pacientů, kteří byli léčeni infliximabem v dávce 5 mg/kg po 6 týdnech nebo placebem 24 týdnů pro hodnocení symptomatického účinku, dále pak byli všichni léčeni účinnou látkou v délce 96 týdnů. Pro hodnocení RTG progresy byla určena pouze skupina léčená celou dobu studie infliximabem. Jako srovnávací skupina byla vybrána historická skupina pacientů ze studie OASIS [18]. Při použití mSASSS nebyly zjištěny mezi oběma skupinami žádné signifikantní

rozdíly (průměrná změna během 2 let 1,0 ± 3,2 vs 0,9 ± 2,6, p = 0,54).

Pro hodnocení vlivu etanerceptu na RTG progresi AS byla provedena dvojitě slepá, randomizovaná studie, do které bylo zařazeno celkem 257 pacientů s AS [19]. Pacienti byli léčeni buď ve skupině 2krát týdně subkutánně etanerceptem, nebo placebem po dobu 24 týdnů ve dvojitě slepé fázi, dále pak 72 týdnů v otevřené extenzi. Jako kontrolní skupina byla opět použita historická kohorta ze studie OASIS [18]. Při hodnocení RTG progresy bylo aplikováno opět skóre mSASSS. V rozdílu v progresi AS nebyl mezi skupinou léčenou anti-TNF preparátem a konvenční léčbou žádný signifikantní rozdíl (průměrná progresy 0,91 ± 2,45 vs 0,95 ± 3,18, p = 0,08).

Na základě pozitivních zkušeností se zpomalením RTG progresy u revmatoidní artritidy a psoriatické artritidy se mnoho revmatologů domnívalo, že anti-TNF léčba bude podobně zpomalovat RTG progresi i u AS, což se zatím ale v žádné studii nepotvrdilo. Hlavní rozdíl může být v patofyziologii revmatoidní artritidy a ankylozující spondylitidy. Zatímco u RA je destruktivní proces následkem resorpce kosti, u ankylozující spondylitidy jde hlavně o nepatřičnou kostní formaci (vznik syndesmofytů). Syndesmofyty mohou být reflexiv nevhodné snahy organismu o reparaci, která je indukována zánětem [20]. U revmatoidní artritidy je, na rozdíl od AS, destruktivní proces dobře popsán a je regulován systémem TNF/

Tab. 7. RTG skóre pro SpA (mSASSS) [16].

- laterální snímek C a L páteře
- přední části obratlů jsou skórovány
 - kvadratzace (1 bod)
 - eroze (1 bod)
 - skleróza (1 bod)
 - syndesmofyty (2 body)
 - přemostující syndesmofyty (3 body)
- pouze kvadratzace nebo eroze nebo skleróza může být na jednom místě
- rozsah skóre 0–72

/RANKL. TNF aktivuje RANKL, což vede k aktivaci osteoklastů, zatímco inhibitory Wnt bílkovin, jako je Dkk-1, způsobují snížení tvorby osteoblastů [19]. Výsledkem je rychlý vznik erozí bez doprovodné reparační reakce. U ankylozující spondylitidy dominuje kostní novotvorba. Kostní novotvorba je regulována TGF β a BMP (kostní morfogenetický protein) a stejně tak skupinou Wnt bílkovin. Wnt signalizace aktivuje osteoprotegerin, který působí proti aktivaci osteoklastů indukovanou TNF. Nedávno bylo prokázáno, že hladiny Dkk-1 jsou sniženy u AS a zvýšené u RA [21]. Na základě tohoto poznatku lze dedukovat, že Wnt signální kaskády jsou u AS přesměřovány, zatímco jsou potlačeny u RA.

Ovlivnění strukturální progresy AS nesteroidními antirevmatiky

Nesteroidní antirevmatika (NSA) jsou lékem první volby při léčbě bolesti a zánětu u AS. NSA jsou symptomaticky účinná jak krátkodobě, tak dlouhodobě a existuje i určitá evidence o tom, že efekt je závislý na dávce [22]. Koxiby je možné krátkodobě podávat i u nemocných s AS se současně přítomným idiopatickým střevním zánětem. Otázkou zůstává, zda podávat NSA kontinuálně (pravidelně každodenně), nebo pouze při bolestech (tzv. on demand). Pro druhou alternativu hovoří fakt z obavy o výskyt nežádoucích účinků (především gastrointestinálních a kardiovaskulárních). Podávání on demand je také doporučováno téměř ve všech revmatologických indikacích. Např. u osteoartrózy je kontinuální podávání doporučeno maximálně v délce 2 týdnů. U trvale aktivní ankylozující spondylitidy však část revmatologů doporučuje kontinuální podávání NSA. Jedním z důvodů může být i potenciální efekt NSA na zpomalení rentgenové progresy AS. Jaká je evidence?

Byla provedena randomizovaná, kontrolovaná studie u nemocných s AS, která si dala za cíl prověřit hypotézu, zda kontinuální podávání NSA zpomaluje RTG progresi AS ve srovnání s podáváním on demand. Do studie bylo zařazeno celkem 215 pacientů,

kteří předtím participovali v 6týdenní studii srovnávající celekoxib, ketoprofen a placebo [23]. Pacienti byli zařazeni do skupiny A (kontinuální podávání) nebo skupiny B (podávání pouze při bolestech – on demand). Použité léky i dávky byly stejné v obou skupinách. Jako iniciační dávka bylo zvoleno 100 mg celekoxibu 2krát denně. Pokud pacienti neměli dostatečnou úlevu od bolesti a ztuhlosti, mohli si sami zvýšit celekoxib na 2krát 200 mg denně nebo vyměnit celekoxib za jiné NSA, přičemž ale stále dodržovali jednu ze dvou možných strategií (denně vs on demand). Pro hodnocení RTG progresy bylo zvoleno mSASSS [16]. Studie trvala 24 měsíců. Do skupiny s kontinuální léčbou bylo zařazeno 111 pacientů, z nichž 96 dokončilo celou studii dle plánu (68 užívalo celekoxib a 28 jiná NSA). Do skupiny s léčbou on demand bylo zařazeno 104 pacientů, z nichž 86 pacientů dokončilo studii dle plánu (67 užívalo celekoxib a 19 jiná NSA). Průměrná denní dávka byla v kontinuální skupině 243 ± 59 mg celekoxibu denně, ve skupině on demand 201 ± 93 mg celekoxibu denně. Primárním ukazatelem byla RTG progresy. Na začátku studie nebyl v RTG pokročilosti obou skupin žádný signifikantní rozdíl. Pokud jsme za hranici RTG progresy zvolili změnu mSASSS větší než 0, ve skupině léčené on demand progredovalo 45 % pacientů oproti 22 % ve skupině léčené kontinuálně. Pokud jsme jako hranici progresy určili změnu 3 a větší, odpovídající proporce pacientů ve skupině on demand byla 22 % vs 11 % ve skupině kontinuální. Průměrná progresy mSASSS byla ve skupině on demand $1,5 \pm 2,5$, ve skupině kontinuální pak $0,4 \pm 1,7$ ($p = 0,002$). Při hodnocení klinických symptomů byla ve skupině léčené kontinuálně průměrná nižší bolest v noci ($p = 0,01$), únavnost ($p = 0,02$) a lékařovo globální hodnocení ($p = 0,05$). V ostatních ukazatelích klinické aktivity se průměrné hodnoty v průběhu

studie nelišily. Závažné nežádoucí účinky se vyskytly v 19,8 % pacientů v kontinuální skupině a v 15,5 % pacientů ve skupině on demand. Některé nežádoucí účinky se vyskytly častěji ve skupině léčené kontinuálně než on demand, ale rozdíly nebyly signifikantní. Šlo o hypertenzi (10 pacientů a 3 pacienti, $p = 0,12$), bolest břicha (12 pacientů a 6 pacientů, $p = 0,28$), průjem (21 a 13 pacientů, $p = 0,28$) a dyspepsie (46 a 39 pacientů, $p = 0,65$).

K této studii je závěrem možné říci, že strategie podávání NSA kontinuálně více zpomaluje RTG progresi AS než strategie on demand [25]. Efekt na klinické symptomy je obdobný. Toxicita sice nebyla signifikantně odlišná, nicméně byl trend k vyššímu počtu nežádoucích účinků u kontinuální skupiny. Nutno však doplnit, že studie neměla dostatečnou sílu (počet pacientů) k tomu, aby mohla detekovat rozdíly mezi skupinami. Studie měla samozřejmě celou řadu limitací. Nejvýznamnější je již výše zmíněný počet pacientů, ne u všech pacientů byly dostupné párové RTG snímky pro hodnocení změny RTG skóre a co se týče hodnocení symptomů, měla studie otevřený charakter.

Nález, že NSA redukuje RTG progresi, vyžaduje vysvětlení biologické podstaty. COX-2 je významná pro kostní formaci. U knockout myši pro COX-2 nebo těch léčených inhibitory COX-2 byla prokázána snížená tvorba svalku po fraktuře, která se dá přičíst supresi osteoblastů [24]. Při hodnocení imunohistochemických synovialis vzorků pacientů s AS bylo zjištěno, že exprese COX-2 je vyšší u AS než u dalších onemocnění, např. u RA nebo osteoartrózy [24]. Zvýšená exprese COX-2 u AS může být zodpovědná za zvýšenou osteoblastickou aktivitu a novotvorbu kosti. Je např. známo, že neselektivní a COX-2 selektivní léky snižují riziko heterotopických kostních formací po operaci kyčle o 50–60 %.

Diskuze

Poslední desetiletí přineslo obrovský pokrok do léčby zánětlivých revmatic-

kých onemocnění. Rozhodujícím faktorem tohoto pokroku je zavedení anti-TNF léčby. Vysoká symptomatická účinnost anti-TNF léčby byla potvrzena ve velkém množství studií jak u RA, tak i u AS. Určitým překvapením je fakt, že zatímco u RA anti-TNF léčba zpomaluje RTG progresi a NSA ji neovlivňuje, u AS je tomu naopak, přičemž zpomalující efekt na RTG progresi není prokázán u anti-TNF, ale naopak u NSA. Vysvětlení je podáno výše a pramení pravděpodobně z rozdílů v patogenezi destrukcí u obou klinických jednotek.

Důvodů, proč nebyl prokázán strukturu modifikující efekt anti-TNF léčby u AS, může však být více. Zatím provedené studie prokázaly, že progresi AS je u většiny pacientů velmi pomalá, takže ani délka trvání studie 2 roky nemusí být pro prokázání strukturu modifikujícího účinku dostatečná. Aplikace placebo v těchto studiích je pak z etických důvodů prakticky nemožná. Vždyť i současně publikované studie s anti-TNF u AS neměly kontrolní, placebovou větev v užším slova smyslu, nýbrž byla jako kontrolní použita historická kohorta z epidemiologické studie OASIS. I když byla pro srovnání použita mnohočetná adjustace, identické obě skupiny nebyly a rovněž léčba byla prováděna v jiném období, což mohlo mít vliv na výsledky.

Dalším důvodem může být metodologická otázka, zda umíme dostatečně senzitivně strukturální progresi hodnotit. První otázkou je vůbec výběr optimální zobrazovací techniky. Existují již důkazy o tom, že magnetická rezonance je vhodnou metodikou pro průkaz aktivity zánětu u AS, ale důkazy o vhodnosti pro použití MRI pro hodnocení strukturální progresi AS v klinických studiích podány nebyly. Jako zlatý standard je doporučována klasická radiografie. Jako jediná objektivní metodika, která byla validizována, se doporučuje tzv. modifikované Stoke skóre. Určité pochybnosti o tom, zda jde o optimální nástroj, který je dostatečně citlivý ke změně, však zůstávají.

Teoreticky velmi zajímavou možností dlouhodobé léčby AS, která by kromě vysokého symptomatického efektu zpomalovala i RTG progresi, je kombinace kontinuální léčby NSA (např. celekoxibem) a anti-TNF léčby. Studie, která by zkoumala vliv této kombinované léčby oproti monoterapii těmito preparáty, se již plánuje.

Literatura

1. van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York Criteria. *Arthritis Rheum* 1984; 27: 361–368.
2. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé 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: 777–783.
3. Zochling J, van der Heide D, Burgos-Vargas R et al. 'ASsessment in AS' international working group; European League Against Rheumatism. ASA/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 442–452.
4. Braun J, van der Berg R, Baraliakos X et al. 2010 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 896–904.
5. Vosse D, Landewé R, van der Heijde D et al. Ankylosing spondylitis and the risk of fracture: results from a large primary care-based nested case-control study. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 1839–1842.
6. Peters MJ, Visman I, Nielen MM et al. Ankylosing spondylitis: a risk factor for myocardial infarction? *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 579–581.
7. Braun J, Baraliakos X, Listing J et al. Persistent clinical efficacy and safety of anti-tumour necrosis factor alpha therapy with infliximab in patients with ankylosing spondylitis over 5 years: evidence for different types of response. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 340–345.
8. van der Heijde D, Pangan AL, Schiff MH et al. ATLAS Study Group. Adalimumab effectively reduces the signs and symptoms of active ankylosing spondylitis in patients with total spinal ankylosis. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 1218–1221.
9. Imman RD, Davis JC Jr, Heijde D et al. Efficacy and safety of golimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, double-blind, placebo-

controlled, phase III trial. *Arthritis and Rheumatism* 2008; 58: 3402–3412.

10. Braun J, van der Horst-Bruinsma IE, Huang F et al. Clinical efficacy and safety of etanercept versus sulfasalazine in ankylosing spondylitis patients: a randomized, double-blind study (ASCEND Trial). *Arthritis and Rheumatism*. Published Online First: 10 January 2011. doi:10.1002/art.30223.

11. Barkham N, Keen HI, Coates LC et al. Clinical and imaging efficacy of infliximab in HLA-B27-positive patients with magnetic resonance imaging-determined early sacroiliitis. *Arthritis Rheum* 2009; 60: 946–954.

12. Braun J, Baraliakos X, Listing J et al. Decreased incidence of anterior uveitis in patients with ankylosing spondylitis treated with the anti-tumor necrosis factor agents infliximab and etanercept. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 2447–2451.

13. Van der Heijde D, Klareskog L, Rodriguez-Valverde V et al. for the TEMPO study Investigators. Comparison of etanercept and methotrexate, alone and combined, in the treatment of rheumatoid arthritis: two-year clinical and radiographic results from the TEMPO study, a double-blind, randomized trial. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 1063–1074.

14. van der Heijde D, Landewé R, Einstein S et al. Radiographic progression of ankylosing spondylitis after up to two years of treatment with etanercept. *Arthritis Rheum* 2008; 58: 1324–1331.

15. Sieper J, Rudwaleit M, Baraliakos X et al. The Assessment of Spondyloarthritis international society (ASAS) handbook: a guide to assess spondylarthritis. *Ann Rheum Dis* 2009; 68 (Suppl 2): ii1–ii44.

16. Creemers MC, Franssen MJ, van't Hof MA et al. Assessment of outcome in ankylosing spondylitis: an extended radiographic scoring system. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 127–129.

17. van der Heijde D, Landewé R, Baraliakos X et al. Ankylosing Spondylitis Study for the Evaluation of Recombinant Infliximab Therapy Study Group. Radiographic findings following two years of infliximab therapy in patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2008; 10: 3063–3070.

18. Spoorenberg A, van der Heijde D, de Klerk E et al. A comparative study of the usefulness of the Bath Ankylosing Spondylitis functional index and the Dougados functional index in the assessment of ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 1999; 26: 961–965.

- 19.** van der Heijde D, Landewé R, Einstein S et al. Radiographic progression of ankylosing spondylitis after up to two years of treatment with etanercept. *Arthritis Rheum* 2008; 58: 1324–1331.
- 20.** Schett G, Landewé R, van der Heijde D. Tumor necrosis factor blockers and structural remodeling in ankylosing spondylitis: what is reality and what is fiction? *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 709–711.
- 21.** Diarra D, Stolina M, Polzer K et al. Dickkopf-1 is a master regulator of joint remodeling. *Nat Med* 2007; 13: 156–163.
- 22.** Sieper J, Klopsch T, Richter M et al. Comparison of two different dosages of celecoxib with diclofenac for the treatment of active ankylosing spondylitis: results of a 12-week randomised, double-blind, controlled study. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 323–329.
- 23.** Dougados M, Béhier JM, Jolchine I 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: 180–185.
- 24.** Zhang X, Schwarz EM, Young DA et al. Cyclooxygenase-2 regulates mesenchymal cell differentiation into the osteoblast lineage and is critically involved in bone repair. *J Clin Invest* 2002; 109: 1405–1415.
- 25.** Wanders A, van der Heijde D, Landewé R et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs reduce radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis: a randomized clinical trial. *Arthritis Rheum* 2005; 6: 1756–1765.
- 26.** Pavelka K. Doporučení České revmatologické společnosti pro léčbu ankylozující spondylitidy. *Česk Revm* 2011, v tisku.

prof. MUDr. Karel Pavelka, DrSc.
www.revma.cz
e-mail: pavelka@revma.cz

Doručeno do redakce: 30. 8. 2011

www.urologickelisty.cz