

## Αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα: Από τη διάγνωση στη θεραπεία

Α. ΚΟΥΤΡΟΥΜΠΑΣ  
Λ. Ι. ΣΑΚΚΑΣ

### ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα ταξινομείται στις οροαρνητικές σπονδυλαρθρίτιδες και χαρακτηρίζεται κλινικά από οσφυαλγία φλεγμονώδους τύπου, περιορισμό κινητικότητας της σπονδυλικής στήλης, ενθεσίτιδα, ασύμμετρη περιφερική αρθρίτιδα και ιριδοκυκλίτιδα. Η διάγνωση στηρίζεται στα τροποποιημένα κριτήρια της Νέας Υόρκης. Θεραπευτικά χορηγούνται μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη, και αναστολείς του TNF- $\alpha$ , ενώ όταν υπάρχει περιφερική αρθρίτιδα, δοκιμάζεται σουλφασαλαζίνη.

Ελληνική Ρευματολογία 2008, 19(1):41-53

**Όροι ευρετηρίου:** αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα, αναστολείς TNF- $\alpha$ , βιολογικές θεραπείες, διάγνωση, θεραπεία, μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη.



Πανεπιστημιακή Ρευματολογική Κλινική, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Λάρισα  
E-mail:lsakkas@med.uth.gr

Οι σπονδυλαρθρίτιδες (ΣΠΑ) αποτελούν μια ομάδα χρόνιων φλεγμονωδών νόσων με κοινά κλινικά, ανοσολογικά και γενετικά γνωρίσματα. Τα κλινικά χαρακτηριστικά περιλαμβάνουν οσφυαλγία φλεγμονώδους τύπου (Πίνακας 1)<sup>1</sup>, ιερολαγονίτιδα, ασύμμετρη περιφερική αρθρίτιδα, ενθεσίτιδα, και ιριδοκυκλίτιδα. Τα εργαστηριακά ευρήματα περιλαμβάνουν συνήθως την παρουσία του HLA-B27 και την απουσία του ρευματοειδούς παράγοντα. Παθολογοανατομικά, η βλάβη εντοπίζεται στο σημείο πρόσφυσης συνδέσμων και τενόντων σε οστά (ενθεσίτιδα) και λιγότερο συχνά στον αρθρικό υμένα (αρθρίτιδα). Οι ΣΠΑ περιλαμβάνουν την αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα (ΑΣ), την αντιδραστική αρθρίτιδα, την ψωριασική αρθρίτιδα, και την αρθρίτιδα που σχετίζεται με φλεγμονώδη νοσήματα του εντέρου (νόσος του Crohn και ελκώδης κολίτιδα). Μερικοί ασθενείς, παρά την ύπαρξη κλινικών και ακτινολογικών ευρημάτων ΣΠΑ, δε

**ΠΙΝΑΚΑΣ 1. ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΟΥΣ ΟΣΦΥΑΛΓΙΑΣ**

- Πρωινή οσφυϊκή δυσκαμψία > 30 λεπτά.
- Βελτίωση της οσφυαλγίας με την άσκηση και όχι με την ανάπαυση.
- Αφύπνιση λόγω άλγους στο δεύτερο ήμισυ της νύχτας.
- Εναλασόμενο άλγος γλουτών.
- Φλεγμονώδης οσφυαλγία, εάν >2 κριτήρια, ευαισθησία 0,70 και ειδικότητα 0,81.

**ΠΙΝΑΚΑΣ 2. ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗΣ ΤΩΝ ΣΠΑ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΕΥΡΩΠΑΪΚΗ ΟΜΑΔΑ ΜΕΛΕΤΗΣ ΣΠΑ**

Φλεγμονώδης οσφυαλγία ή ασύμμετρη αρθρίτιδα κυρίως των κάτω άκρων

ΣΥΝ ένα από τα παρακάτω:

1. εναλασόμενο άλγος γλουτών,
2. ιερολαγονίτιδα,
3. ενθεσίτιδα,
4. οικογενειακό ιστορικό ψωρίασης, ιδιοπαθούς φλεγμονώδους νόσου του εντέρου,
5. ψωρίαση,
6. ιδιοπαθής φλεγμονώδης νόσος του εντέρου,
7. ουρηθρίτιδα ή τραχηλίτιδα ή οξεία διάρροια τον τελευταίο μήνα πριν την εμφάνιση της αρθρίτιδας.

συμπληρώνουν κριτήρια μιας από τις παραπάνω νόσους και κατατάσσονται ως έχοντες αδιαφοροποίητη ΣΠΑ.

Για τη διάγνωση των ΣΠΑ έχουν προταθεί διάφορα κριτήρια. Τα κριτήρια της Ευρωπαϊκής Ομάδας Μελέτης ΣΠΑ (ESSG) έχουν ευαισθησία 0,86 και ειδικότητα 0,87 (Πίνακας 2)<sup>2</sup> ενώ τα κριτήρια των Amor και συν.<sup>3</sup> έχουν ευαισθησία 0,92 και ειδικότητα 0,98 (Πίνακας 3).

Η πρόγνωση των ΣΠΑ μπορεί να είναι σοβαρή: το 80% των ασθενών με ΑΣ έχουν απώλεια κινητικότητας της ΣΣ στα πρώτα 10 έτη της νόσου και περίπου το 1/3 των ασθενών συνταξιοδοτεί-

ται πρόωρα για λόγους υγείας<sup>4</sup>. Η λειτουργική ικανότητα των ασθενών παρουσιάζει αργή και σταδιακή επιδείνωση. Δυσμενείς προγνωστικοί δείκτες της λειτουργικής κατάστασης είναι η προσβολή του ισχίου, η ηλικία έναρξης <16 ετών, ο περιορισμός κινητικότητας της οσφυϊκής μοίρας της ΣΣ, η δακτυλίτιδα, η ολιγοαρθρίτιδα, η πτωχή ανταπόκριση στα ΜΣΑΦ, η τιμή της ΤΚΕ >30 mm/1<sup>n</sup> ώρα<sup>5,6</sup>, και η ιριδοκυκλίτιδα<sup>5</sup>.

**ΑΓΚΥΛΟΠΟΙΗΤΙΚΗ ΣΠΟΝΔΥΛΙΤΙΔΑ**

Η ΑΣ αποτελεί το πρότυπο και είναι η συχνότερη των ΣΠΑ. Οι κλινικές εκδηλώσεις περιλαμβάνουν οσφυαλγία φλεγμονώδους τύπου, ενθεσίτιδα, ασύμμετρη περιφερική αρθρίτιδα, ιδίως των κάτω άκρων, και πρόσθια ραγοειδίτιδα (ιριδοκυκλίτιδα)<sup>1</sup>. Τα εργαστηριακά ευρήματα περιλαμβάνουν την παρουσία του HLA-B27 (90-95% των ασθενών λευκής φυλής έχουν το αντιγόνο) και δεικτών φλεγμονής, όπως η CRP. Τα ακτινολογικά ευρήματα περιλαμβάνουν ιερολαγονίτιδα, αγκύλωση των αποφυσιακών αρθρώσεων της ΣΣ και συνδεσμοφυτα μεταξύ των σπονδύλων. Η διάγνωση της νόσου στηρίζεται στα αναθεωρημένα κριτήρια της Νέας Υόρκης του 1984 (Πίνακας 4).

**Μέτρηση της δραστηριότητας της νόσου και της ανταπόκρισης στη θεραπεία**

Η μέτρηση της δραστηριότητας της νόσου γίνεται με το δείκτη BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) (Πίνακας 5)<sup>7</sup>. Ο BASDAI συμπληρώνεται από τον ίδιο τον ασθενή, και είναι ευαίσθητος στην αλλαγή σε διάστημα 3 μηνών. Ελάττωση του δείκτη κατά 1 μονάδα παριστάνει την ελάχιστη κλινικά σημαντική μεταβολή<sup>8</sup>. Η ανταπόκριση στη θεραπεία μπορεί πρωτίστως να μετρηθεί στην κλινική πράξη με δύο τρόπους: ελάττωση του BASDAI κατά 50% (BASDAI 50) ή κατά 2 μονάδες<sup>9</sup>. Άλλος δείκτης ανταπόκρισης είναι ο δείκτης ASAS 20, 50 & 70, ένας σύνθετος δείκτης αποτελούμενος από οπτική αναλογική κλίμακα (VAS) για (α) το άλγος, (β) τη φλεγμονή, (γ) τη γενική κατάσταση και (δ) τη λειτουργικότητα. Βελτίωση κατά 20, 50 ή 70%

## ΠΙΝΑΚΑΣ 3. ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΤΩΝ AMOR ΚΑΙ ΣΥΝ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΩΝ ΣΠΑ

Κριτήριο	Βαθμός
<b>A. Κλινικό σύμπτωμα ή ιστορικό</b>	
1. οσφυαλγία νυχτερινή ή πρωινή οσφυϊκή δυσκαμψία	1
2. ασύμμετρη ολιγοαρθρίτιδα	2
3. εναλλασσόμενο άλγος γλουτών	1
4. δακτυλίτιδα	2
5. άλγος πτέρνας ή άλλο σημεία ενθεσίτιδας	2
6. ιριδοκυκλίτιδα	2
7. μη γονοκοκκική ουρηθρίτιδα ή τραχηλίτιδα που προηγήθηκε μέχρι ένα μήνα της αρθρίτιδας	1
8. οξεία αρθρίτιδα που συνοδεύει ή προηγήθηκε μέχρι ένα μήνα της αρθρίτιδας	1
9. παρουσία ή ιστορικό ψωρίασης, βαλανίτιδας, ή ιδιοπαθούς φλεγμονώδους νόσου του εντέρου	2
<b>B. Ακτινολογικό εύρημα</b>	
10. ιερολαγονίτιδα (αμφοτερόπλευρη $\geq 2^{\text{ου}}$ βαθμού ή ετερόπλευρη $\geq 3^{\text{ου}}$ βαθμού)	3
<b>Γ. Γενετικό υπόβαθρο</b>	
11. παρουσία HLA-B27 ή οικογενειακό ιστορικό ΑΣ, συνδρόμου Reiter, ραγοειδίτιδας, ψωρίασης, ή ιδιοπαθούς φλεγμονώδους νόσου του εντέρου	2
<b>Δ. Ανταπόκριση στη θεραπεία</b>	
12. σαφής βελτίωση των συμπτωμάτων με μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη (ΜΣΑΦ) και δραματική υποτροπή με τη διακοπή των ΜΣΑΦ	2

Διάγνωση ΣπΑ, εάν > 6 βαθμοί από τα 12 κριτήρια

στις τρεις από τις παραπάνω παραμέτρους χωρίς επιδείνωση στην τέταρτη παράμετρο παριστάνει ανταπόκριση ASAS 20, 50 ή 70, αντίστοιχα<sup>10</sup>.

Η θεραπεία της ΑΣ περιλαμβάνει τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ), και τους αναστολείς του TNF-α. Τα κλασικά νοσοτροποποιητικά φάρμακα που χρησιμοποιούνται στη ρευματοειδή αρθρίτιδα (μεθοτρεξάτη, σουλφασαλαζίνη, λεφλουνομίδη και κορτικοειδή) δεν έχουν νοσοτροποποιητική δράση στην ΑΣ, εκτός ίσως από τη σουλφασαλαζίνη.

### Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη

Τα κλασικά ΜΣΑΦ μπορεί να βελτιώσουν το άλγος της ΣΣ, της περιφερικής αρθρίτιδας και τη λειτουργικότητα σε διάστημα 6 εβδομάδων<sup>11</sup>. Οι

επιλεκτικοί αναστολείς της κυκλο-οξυγενάσης-2 (κοξίμπες) έχουν εφάμιλλη αποτελεσματικότητα. Μία μελέτη έδειξε ότι η συνεχής θεραπεία με σελεκοξίμπη επιβράδυνε την ακτινολογική εξέλιξη στα 2 χρόνια σε σχέση με την διαλείπουσα, κατ'επίκληση χρήση<sup>12</sup>.

Τα ΜΣΑΦ προτείνονται ως πρώτη γραμμή θεραπείας στους ΑΣ ασθενείς με άλγος και δυσκαμψία. Οι ασθενείς με υψηλό κίνδυνο γαστρεντερικών επιπλοκών από ΜΣΑΦ πρέπει να λαμβάνουν γαστροπροστασία<sup>11,13</sup>. Σε ασθενείς με αντένδειξη, ελλιπή αποτελεσματικότητα, ή μή ανοχή στα ΜΣΑΦ μπορεί να χορηγηθούν αναλγητικά, όπως η παρακεταμόλη, ή ακόμα και οπιοειδή αναλγητικά για τον έλεγχο του άλγους<sup>11</sup>. Η αποτελεσματικότητα κάποιου ΜΣΑΦ κρίνεται από τη χορήγηση του σε

#### ΠΙΝΑΚΑΣ 4. ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΜΕΝΑ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΤΗΣ ΝΕΑΣ ΥΟΡΚΗΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΓΚΥΛΟΠΟΙΗΤΙΚΗ ΣΠΟΝΔΥΛΙΤΙΔΑ

##### Κριτήρια

- Χαμηλή οσφυαλγία για τουλάχιστον 3 μήνες που βελτιώνεται με την άσκηση και όχι με την ανάπαυση.
- Περιορισμός της κινητικότητας της ΣΣ σε μετωπιαίο και οβελιαίο επίπεδο.
- Ελάττωση της έκπτυξης του θώρακος σε σχέση με άτομα ίδιου φύλου και ηλικίας.
- Αμφοτερόπλευρη ιερολαγονίτιδα βαθμού 2-4 ή ετερόπλευρη βαθμού 3-4.

Βέβαιη ΑΣ, εάν υπάρχει το κριτήριο 4 ΣΥΝ ένα από τα κλινικά (1-3) κριτήρια.

##### Βαθμολόγηση ιερολαγονίων

0=κφ, 1=ύποπτη ιερολαγονίτιδα, 2=ήπια ιερολαγονίτιδα, 3=μέτρια ιερολαγονίτιδα, 4=αγκύλωση

μέγιστη συνιστώμενη δόση για 2-4 εβδομάδες. Όταν υπάρχει καλή ανταπόκριση, το ΜΣΑΦ συνεχίζεται στην ελάχιστη δραστική δόση.

##### Κορτικοειδή

Η συστηματική θεραπεία με κορτικοειδή στην αξονική νόσο της ΑΣ δεν συνιστάται από τους ειδικούς<sup>11,13</sup> αν και για το θέμα αυτό δεν υπάρχουν επαρκείς μελέτες. Σε μικρές ανοιχτές μελέτες, η χορήγηση υψηλής δόσης (1000 mg/ημέρα) μεθυλπρεδνιζολόνης σε ενδοφλέβιες ώσεις για τρεις συνεχείς ημέρες μπορεί να έχει ευεργετική επίδραση στο άλγος και την κινητικότητα της ΣΣ που διαρκεί μέχρι 6 μήνες<sup>14,15</sup>. Η τοπική ένεση κορτικοειδούς στις ιερολαγονίες αρθρώσεις ανακουφίζει από το άλγος<sup>16-18</sup> και είναι μία εναλλακτική προσέγγιση σε ασθενείς με ανθεκτικότητα ή υποτροπή του τοπικού άλγους παρά τη χορήγηση ΜΣΑΦ.

Θα πρέπει να σημειωθεί ότι η ένεση σε σημεία ενθέσεων τένοντα ενέχει τον κίνδυνο ρήξης του τένοντα.

#### Κλασικά νοσοτροποποιητικά φάρμακα στη θεραπεία της ΑΣ. Η σουλφασαλαζίνη βοηθάει την περιφερική αρθρίτιδα

Το καλύτερα μελετημένο νοσοτροποποιητικό φάρμακο (Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug, DMARD) στην ΑΣ είναι η σουλφασαλαζίνη (ΣΣΖ). Σε μία 6-μηνια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο (placebo) μελέτη<sup>19</sup> η ΣΣΖ (3 gr/ημέρα) είχε μεγαλύτερη θετική επίδραση στους ασθενείς με περιφερική αρθρίτιδα παρά σε εκείνους με αξονική νόσο. Μείωσε τον αριθμό των διογκωμένων αρθρώσεων, και βελτίωσε οριακά το άλγος αλλά όχι την κινητικότητα της ΣΣ. Η θετική επίδραση της ΣΣΖ (2 gr/ημέρα) στην περιφερική αλλά όχι στην αξονική νόσο επιβεβαιώθηκε και σε μία ακόμη ανάλυση τριών τυχαιοποιημένων, διπλά τυφλών, ελεγχόμενων με placebo μελετών με συνολικά 264 ασθενείς με ΑΣ<sup>20</sup>. Σε ασθενείς με αξονική νόσο τα ποσοστά ανταπόκρισης στη ΣΣΖ και το placebo ήταν ίδια, ενώ σε ασθενείς με περιφερική αρθρίτιδα τα ποσοστά ήταν 59% στην ΣΣΖ και 42,7% στο placebo. Σε μία πρόσφατη τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με placebo μελέτη<sup>21</sup> ασθενών με φλεγμονώδη οσφυαλγία αδιαφοροποίητης σπονδυλοαρθρίτιδας και πρώιμης ΑΣ δεν βρέθηκε διαφορά στο BASDAI μεταξύ της ΣΣΖ (2 gr/ημέρα) και του placebo. Όμως στους ασθενείς χωρίς περιφερική αρθρίτιδα, η ΣΣΖ πρόσφερε σημαντική βελτίωση στο BASDAI, το σπονδυλικό άλγος και την πρωινή δυσκαμψία. Στις οδηγίες της EULAR για τη θεραπεία της ΑΣ προτείνεται η χρήση της ΣΣΖ στους ασθενείς με περιφερική αρθρίτιδα<sup>11,22</sup>.

Μία συστηματική ανασκόπηση της χρήσης της μεθοτρεξάτης (MTX) στη θεραπεία της ΑΣ<sup>23</sup> κατέληξε στην ανάλυση δύο τυχαιοποιημένων μελετών: στην πρώτη μελέτη<sup>24</sup> συγκρίθηκε ο συνδυασμός MTX (7,5 mg/εβδομάδα) και ναπροξένης έναντι μονοθεραπείας με ναπροξένη και στη δεύτερη μελέτη<sup>25</sup> συγκρίθηκε η χορήγηση MTX (10 mg/εβδομάδα) έναντι placebo. Στις μελέτες αυτές, η MTX δεν έδειξε στατιστικά σημαντική υπεροχή. Παρόμοια αποτελέσματα κατέγραψε και μία ανοικτή μελέτη χορήγησης 20 mg MTX υποδορίως

**ΠΙΝΑΚΑΣ 5. ΔΕΙΚΤΗΣ BASDAI (ΣΥΜΠΛΗΡΩΝΕΤΑΙ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΣΘΕΝΗ)****Την περασμένη εβδομάδα, σε αναλογική οπτική κλίμακα****[0 (καθόλου) \_\_\_\_\_ 10 (πολύ έντονη)],**

1. Πόσο έντονη ήταν η κόπωση/καταβολή που ένοιωσες;
2. Πόσο έντονο ήταν το άλγος που είχες στον αυχένα, την οσφύ ή το ισχίο;
3. Πόσο έντονο ήταν το άλγος ή η διόγκωση σε άλλες αρθρώσεις (εκτός από αυχένα, οσφύ, ισχίο);
4. Πόσο έντονη ήταν η δυσφορία από κάποιο σημείο όταν το ακουμπάς ή το πιέζεις;
5. Πόσο έντονη ήταν η δυσκαμψία που είχες το πρωί όταν ξυπνούσες;
6. Πόσο διαρκούσε η δυσκαμψία το πρωί όταν ξυπνούσες; (0-μισή-μία-μιάμισυ-δυο ή περισσότερες ώρες)

Οι ερωτήσεις 5 και 6 εκλαμβάνονται ως μια ερώτηση (μέσος όρος).

Αθροίζουμε το σκορ (μέγιστο 50), και διαιρούμε με το 5 για να βγάλουμε το δείκτη BASDAI (μέγιστο 10).

ανά εβδομάδα<sup>26</sup>. Οι Samraio-Barros και συν<sup>27</sup> σε μία ανοικτή μελέτη διάρκειας ενός έτους έδειξαν ότι η MTX (12,5 mg ενδομυϊκά εβδομαδιαίως) δεν είχε καμία επίδραση στον αξονικό σκελετό, αλλά είχε σημαντική βελτίωση σε 16 από τους 26 ασθενείς με περιφερική αρθρίτιδα, με μείωση της ΤΚΕ. Αντίθετα μία μικρή τυχαίοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με placebo μελέτη<sup>28</sup> έδειξε ότι η MTX (7,5 mg/εβδομάδα) βελτίωσε σημαντικά τον δείκτη BASDAI και BASFI στις 24 εβδομάδες.

Η λεφλουνομίδη στην ΑΣ έχει μελετηθεί σε μία τυχαίοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με placebo μελέτη 24 εβδομάδων<sup>29</sup>, όπου φαίνεται ότι δεν είχε επίδραση στο δείκτη ASAS 20 ή σε άλλους δείκτες, όπως οι BASDAI, BASFI, BASMI, VAS άλγους, ή στον αριθμό διογκωμένων αρθρώσεων ή τη CRP. Στη μελέτη αυτή μόνο 4 ασθενείς είχαν περιφερική αρθρίτιδα. Σε μια ανοικτή μελέτη 20 ασθενών με ΑΣ<sup>30</sup>, η λεφλουνομίδη δεν είχε επίδραση στη ΣΣ, αλλά βελτίωσε τις διογκωμένες περιφερικές αρθρώσεις.

Τα διφωσφονικά σε μία τυχαίοποιημένη και ελεγχόμενη με την ελάχιστη δόση ενδοφλέβιας

παμιδρονάτης<sup>31</sup> και σε πέντε ανοικτές μελέτες<sup>32-36</sup> έδειξαν αντικρουόμενα αποτελέσματα. Στην τυχαίοποιημένη μελέτη και σε μερικές από τις ανοικτές μελέτες παρατηρήθηκε βελτίωση του BASDAI, BASFI και ΤΚΕ στους 6 μήνες<sup>32,31</sup> και σε άλλες βελτίωση του BASDAI αλλά όχι και του BASFI, CRP και ΤΚΕ στους 3<sup>33,36</sup> ή στους 6 μήνες<sup>34</sup>.

Η *θαλιδομίδη* προκαλεί ελάττωση της έκφρασης του TNF-α και έχει χρησιμοποιηθεί με ενθαρρυντικά αποτελέσματα σε μια ανοικτή μελέτη 30 ασθενών με ΑΣ<sup>37</sup>. Η τοξικότητά της αποτρέπει την ευρεία δοκιμή της.

**Οι αντι-TNF παράγοντες είναι αποτελεσματικοί στη θεραπεία της ΑΣ**

Οι αναστολείς του TNFα *infliximab*, *etanercept* και *adalimumab* έχουν λάβει έγκριση για τη θεραπεία της σοβαρής, ενεργού ΑΣ. Τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά και η δοσολογία των παραγόντων αυτών παρατίθενται στον Πίνακα 6.

Η αποτελεσματικότητα του *infliximab*<sup>38-40</sup>, *etanercept*<sup>41,42</sup> και *adalimumab*<sup>43</sup> έχει αποδειχθεί σε τυχαίοποιημένες, ελεγχόμενες μελέτες, όπου τα φάρμακα αυτά βελτιώνουν τα συμπτώματα και

ΠΙΝΑΚΑΣ 6. ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ ΤΩΝ ΑΝΤΙ-TNFA ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ

Anti-TNF παράγοντας	Τύπος φαρμάκου	Χρόνος ημίσειας ζωής	Τρόπος χορήγησης
Etanercept	Ανασυνδυασμένος ανθρώπινος διαλυτός υποδοχέας τύπου II του TNF (p75)	102 +/- 30 ώρες	Υποδόρια χορήγηση 50mg άπαξ εβδομαδιαίως
Infliximab	Χιμαιρικό μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι του TNF-α	8-12 ημέρες	Εφ χορήγηση 5 mg/kg ΒΣ στις εβδομάδες 0, 2, 6 και μετά κάθε 8 εβδομάδες
adalimumab	Ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι του TNF-α	2 εβδομάδες	Υποδόρια χορήγηση 40mg ανά 14 ημέρες

σημεία της νόσου, τις μετρήσιμες παραμέτρους (BASMI)<sup>39,43</sup>, το δείκτη BASDAI, εργαστηριακούς δείκτες φλεγμονής, τη λειτουργικότητα των ασθενών (BASFI), και την ποιότητα ζωής<sup>44</sup>. Δεν υπάρχουν ως τώρα στοιχεία υπεροχής του ενός έναντι των υπολοίπων αντι-TNF-α παραγόντων στη θεραπεία της ΑΣ. Η βελτίωση των συμπτωμάτων και σημείων της ΑΣ μετά θεραπεία με κάποιον αναστολέα του TNF είναι ταχεία, εντός δυο εβδομάδων.

Το κόστος των θεραπειών αυτών αποτελεί σημαντικό παράγοντα περιορισμού της ευρύτερης χρήσης τους. Βραχυπρόθεσμη οικονομική ανάλυση έδειξε ότι οι τρεις βιολογικοί παράγοντες δεν μπορούν να θεωρηθούν οικονομικά συμφέρουσες θεραπείες (cost-effective), με το infliximab να αποτελεί τον δαπανηρότερο παράγοντα<sup>45</sup>. Αν ωστόσο, ληφθούν υπόψη οι οικονομικές συνέπειες της ΑΣ για τον ασθενή και την κοινωνία και την αναμενόμενη αναστολή της εξέλιξης της νόσου<sup>46-48</sup>, η χρήση των αναστολέων του TNF-α ίσως να είναι οικονομικά συμφέρουσα.

#### Πότε πρέπει να ξεκινάει η θεραπεία με βιολογικούς παράγοντες;

Σύμφωνα με τη οδηγίες ομοφωνίας της ASAS<sup>49</sup> και της Ελληνικής Ρευματολογικής Εταιρείας<sup>50</sup>, κατάλληλοι

για θεραπεία με αναστολείς TNF-α είναι οι ασθενείς με ΑΣ που πληρούν τις ακόλουθες προϋποθέσεις:

1. Τα αναθεωρημένα κριτήρια της Νέας Υόρκης για τη διάγνωση της ΑΣ του 1984 (Πίνακας 1),
2. Να έχουν ενεργή νόσο, που ορίζεται ως BASDAI  $\geq 4$  για διάστημα τουλάχιστον 4 εβδομάδων,
3. Να έχουν αποτύχει τουλάχιστον 2 ΜΣΑΦ για τουλάχιστον 3 μήνες στην ενδεδειγμένη δόση. Οι ασθενείς με περιφερική αρθρίτιδα πρέπει να έχουν λάβει θεραπεία με ΣΣΖ και ανεπαρκή ανταπόκριση με τουλάχιστον μία τοπική ένεση κορτικοειδούς, όπου αυτό ενδείκνυται.
4. Να μην έχουν αντένδειξη για θεραπεία με αναστολέα του TNF (Πίνακας 7).

Παρόμοιες συστάσεις εξέδωσε και η Βρετανική Εταιρεία Ρευματολογίας (BSR)<sup>51</sup>. Η BSR ορίζει ενεργό νόσο εκείνη με δείκτη BASDAI  $\geq 4$  και σπονδυλικό άλγος την τελευταία εβδομάδα σε οπτική αναλογική κλίμακα 10 εκ (VAS) τουλάχιστον 4 εκ. και παρουσία των ανωτέρω δύο φορές με μεσοδιάστημα 4 εβδομάδων.

#### Πότε πρέπει να διακόπτεται η αγωγή με αναστολείς του TNF;

Η θεραπεία με αναστολείς TNF-α διακόπτεται, εάν σε διάστημα 12 εβδομάδων δεν επιτευχθεί 50%

βελτίωση ή απόλυτη μείωση κατά 2 μονάδες του δείκτη BASDAI<sup>49-52</sup>. Σε περίπτωση ανεπαρκούς ανταπόκρισης μπορεί να επιχειρηθεί ελάττωση του μεσοδιαστήματος σε 6 εβδομάδες για το infliximab<sup>53</sup>. Άλλη εναλλακτική λύση επί ανεπαρκούς ανταπόκρισης αποτελεί η αλλαγή με κάποιον άλλο αναστολέα του TNF-α. Στοιχεία για την αποτελεσματικότητα αλλαγής του αντι-TNF-α παράγοντα διαθέτουμε μόνο από ανοικτές μελέτες<sup>54-56</sup>, όπου φάνηκε ότι είχε ικανοποιητικό αποτέλεσμα, ανεξάρτητα από το αν η αιτία διακοπής του πρώτου φαρμάκου ήταν η αναποτελεσματικότητα ή η μη ανοχή. Η προσθήκη κάποιου «κλασικού» DMARD δεν φαίνεται να βελτιώνει στατιστικώς σημαντικά την αποτελεσματικότητα του αναστολέα του TNF-α<sup>57</sup>.

### Η θεραπεία συντήρησης με αντι-TNFα παράγοντα είναι υπό μελέτη

Σε περίπτωση ικανοποιητικής ανταπόκρισης η θεραπεία συντήρησης παραμένει εμπειρική. Η διακοπή του αναστολέα του TNF με την επίτευξη πλήρους ή μερικής ύφεσης, θα μπορούσε να ήταν μια προσέγγιση. Όμως, η παρακολούθηση των ασθενών που συμμετείχαν σε τυχαιοποιημένες μελέτες έδειξε ότι η συντριπτική πλειοψηφία των ασθενών υποτροπίασαν μετά τη διακοπή του αντι-TNF-α παράγοντα, σε άλλοτε άλλο διάστημα, συνήθως σε 12-24 εβδομάδες<sup>58</sup>. Η επαναχορήγηση infliximab<sup>59</sup> ή etanercept<sup>60</sup> ήταν ασφαλής και αποτελεσματική. Η σταδιακή επιμήκυνση των μεσοδιαστημάτων χορήγησης δεν έχει διερευνηθεί σε τυχαιοποιημένες μελέτες. Η χορήγηση μειωμένης δόσης infliximab σε ορισμένες μελέτες φάνηκε αποτελεσματική<sup>61-63</sup> ενώ σε άλλες όχι<sup>64</sup>. Η κατ'επίκληση χορήγηση του αντι-TNF-α παράγοντα είναι λιγότερο αποτελεσματική από τη συνεχή χορήγηση ανα 6 εβδομάδες<sup>65</sup>. Έτσι, το θέμα της συντηρητικής θεραπείας με αντι-TNF-α παράγοντα στην ΑΣ παραμένει ανοικτό.

### Οι αντι-TNF παράγοντες μπορεί να αναστέλλουν την ακτινολογική εξέλιξη

Ένα από τα πλεονεκτήματα των αντι-TNF πα-

### ΠΙΝΑΚΑΣ 7. ΑΝΤΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΓΙΑ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕ ΑΝΑΣΤΟΛΕΑ ΤΟΥ TNFΑ

1. Έγκυες ή θηλάζουσες γυναίκες (απαραίτητη η αποτελεσματική αντισύλληψη).
2. Ενεργός λοίμωξη.
3. Ασθενείς με υψηλό κίνδυνο λοίμωξης, περιλαμβανομένων:
  - χρόνια έλκη ποδιών,
  - παλαιά φυματίωση,
  - σηπτική αρθρίτιδα φυσικής άρθρωσης μέσα στους τελευταίους 12 μήνες,
  - σηπτική αρθρίτιδα προσθετικής άρθρωσης τους τελευταίους 12 μήνες ή επ' αόριστον αν η προσθετική άρθρωση δεν έχει αφαιρεθεί,
  - εμμένουσες ή υποτροπιάζουσες πνευμονικές λοιμώξεις,
  - μόνιμος καθετήρας ουροδόχου κύστης.
4. Ιστορικό ΣΕΛ ή πολλαπλής σκλήρυνσης.
5. Καρκίνος ή προ-καρκινικές καταστάσεις, με εξαίρεση:
  - βασικοκυτταρικό καρκίνωμα,
  - νεοπλασίες διαγνωσμένες και θεραπευμένες πριν >10 έτη.

ραγόντων στη ρευματοειδή αρθρίτιδα είναι η αναστολή της ακτινολογικής εξέλιξης. Δεν είναι γνωστό εάν έχουν την ίδια δράση και στην ΑΣ. Φαίνεται ότι υπάρχει κάποια επιβράδυνση της ακτινολογικής εξέλιξης, ωστόσο δεν υπάρχουν μακροχρόνιες μελέτες με πολλούς ασθενείς για οριστικά συμπεράσματα<sup>66-68</sup>.

Μελέτες με μαγνητική τομογραφία (MRI) έδειξαν ότι οι αναστολείς του TNFα καταστέλλουν τη φλεγμονή στις ιερολαγόνιες αρθρώσεις και τη ΣΣ<sup>40,57,69,70</sup>. Σε αρκετούς ασθενείς όμως η φλεγμονή στις θέσεις αυτές επιμένει<sup>40,69</sup>. Επιπρόσθετα, η καταστολή της φλεγμονής όπως φαίνεται στο MRI, δεν είναι γνωστό, επί του παρόντος, εάν συσχετίζεται με αναστολή της αγκύλωσης<sup>71</sup>.

### Πρέπει οι αναστολείς του TNF-α να χορηγούνται νωρίς στην πορεία της ΑΣ;

Σε μία μελέτη<sup>72</sup> η θεραπεία με αναστολέα του TNF είχε καλύτερα αποτελέσματα σε ασθενείς με

μικρότερη διάρκεια νόσου. Γεννιέται το εύλογο ερώτημα εάν ο αναστολέας του TNF-α θα μπορούσε να χορηγηθεί νωρίς στην πορεία της νόσου. Θα πρέπει όμως να τονισθεί ότι η διάγνωση της ΑΣ συνήθως καθυστερεί ως και 11 χρόνια από την έναρξη των συμπτωμάτων, επειδή απαιτεί την ύπαρξη ορατής ακτινολογικά ιερολαγονίτιδας. Για τη χρήση αναστολέων του TNF απαιτείται αδι-αμφισβήτητη διάγνωση της ΑΣ. Με τα σημερινά δεδομένα, η χρήση αναστολέων σε πρώιμο, και πιθανώς «προ-ακτινολογικό» στάδιο της νόσου παραμένει ανέφικτη. Η διεύρυνση της χρήσης της MRI ως μέσου πρωϊμότερης διάγνωσης της ΑΣ αποτελεί μια ακριβή λύση «προ-ακτινολογικής» διάγνωσης της ΑΣ.

### **Ο ανταγωνιστής του υποδοχέα της ιντερλευκίνης-1 (IL-1RA) anakinra δεν συστήνεται στη θεραπεία της ΑΣ**

Η αποτελεσματικότητα του *anakinra* στη θεραπεία της ΑΣ δοκιμάστηκε σε δύο μικρές ανοικτές μελέτες. Στη μελέτη των Tan και συν.<sup>73</sup> η χορήγηση *anakinra* σε 9 ασθενείς για 3 μήνες και βελτίωσε τις κλινικές παραμέτρους (ASAS 20% σε 67% των ασθενών και ASAS 50% σε 33% των ασθενών), τους εργαστηριακούς δείκτες φλεγμονής (CRP και ΤΚΕ), και τους απεικονιστικούς με MRI δείκτες (ενθεσίτιδα-οστεΐτιδα). Όλοι οι ασθενείς υποτροπίασαν κλινικά μετά τη διακοπή του *anakinra*. Στη δεύτερη μελέτη<sup>74</sup> χορηγήθηκε *anakinra* σε 20 ασθενείς. Στις 24 εβδομάδες, μόνο ένας ασθενής πληρούσε τα κριτήρια μερικής ύφεσης κατά ASAS, ενώ το 25% των ασθενών είχε δείκτη ASAS 20 και το 20% δείκτη ASAS 40. Ο δείκτης BASDAI παρουσίασε μικρή μη στατιστικά σημαντική μείωση, ενώ στην MRI δεν παρατηρήθηκε βελτίωση των φλεγμονωδών βλαβών.

Λόγω μη ύπαρξης τυχαίοποιημένων ελεγχόμενων μελετών, προς το παρόν δεν συνιστάται η χρήση του *anakinra* στη θεραπεία της ΑΣ<sup>52</sup>.

### **ΕΙΔΙΚΑ ΘΕΜΑΤΑ ΣΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΑΣ** **Ραγοειδίτιδα**

Η ραγοειδίτιδα αποτελεί συχνή επιπλοκή της ΑΣ

με 25-40% των ασθενών να αναπτύσσουν πρόσθια ραγοειδίτιδα κατά την πορεία της νόσου<sup>75</sup>. Οι αντι-TNF-α παράγοντες είναι αποτελεσματικοί στην πρόληψη και θεραπεία της εκδήλωσης αυτής. Μία ανάλυση 8 δημοσιευμένων μελετών με σύνολο 717 ασθενών έδειξε ότι τόσο το infliximab όσο και το etanercept μείωσαν τη συχνότητα υποτροπών οξείας ραγοειδίτιδας σε ασθενείς με ΑΣ σε σχέση με το placebo<sup>76</sup>. Τα επεισόδια όμως της πρόσθιας ραγοειδίτιδας ήταν λιγότερο συχνά σε ασθενείς με infliximab παρά σε ασθενείς με etanercept, αν και η διαφορά αυτή δεν ήταν στατιστικά σημαντική. Η χορήγηση infliximab σε 7 ασθενείς με οξεία πρόσθια ραγοειδίτιδα σχετιζόμενη με το HLA-B27 έδειξε ταχεία ανταπόκριση<sup>77</sup>. Ωστόσο, έχουν αναφερθεί περιπτώσεις ραγοειδίτιδας σε ασθενείς που λάμβαναν αναστολείς του TNF, συνήθως etanercept, για παθήσεις που δεν συσχετίζονται με ραγοειδίτιδα<sup>78</sup>

Η ΣΣΖ μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί ως προληπτικό μέσο. Σε μία τυχαίοποιημένη μικρή μελέτη 22 ασθενών με ιριδοκυκλίτιδα της ΑΣ, η χορήγηση σουλφασαλαζίνης οδήγησε σε μείωση του αριθμού των υποτροπών της ραγοειδίτιδας<sup>79</sup>.

### **Ενθεσίτιδα**

Οι αναστολείς του TNF-α έχουν θετική επίδραση στην ενθεσίτιδα της ΑΣ διαπιστωμένη με MRI<sup>39,41,80</sup>. Τα κλασικά νοσοτροποποιητικά φάρμακα δε φαίνεται να είναι αποτελεσματικά στην ενθεσίτιδα. Μπορεί να γίνει τοπική ένεση κορτικοειδούς, όχι όμως σε θέσεις πρόσφυσης τένοντα, για τον κίνδυνο ρήξης του.

### **Ενδοαρθρική ένεση αναστολέων του TNF-α**

Η ενδοαρθρική χορήγηση infliximab έχει αναφερθεί σε μεμονωμένα περιστατικά και μικρές σειρές ασθενών με ΑΣ<sup>81-83</sup>. Τα αποτελέσματα φαίνονται ενθαρρυντικά και η βελτίωση που επιτυγχάνεται μπορεί να διαρκεί ως και 3-4 μήνες. Η ενδοαρθρική ένεση infliximab θα μπορούσε να προσφέρει μία ικανοποιητική λύση σε περιπτώσεις ασθενών με μία ή δυο διογκωμένες μεγάλες αρθρώσεις, ανθεκτικές στη συμβατική θεραπεία.



## Δευτεροπαθής αμυλοείδωση

Η αμυλοείδωση αποτελεί γνωστή απώτερη επιπλοκή της ανεξέλεγκτης ΑΣ, αν και σπάνια έχει κλινική σημασία<sup>84</sup>. Οι αναστολείς του TNF βοηθούν στην αντιμετώπιση της δευτεροπαθούς αμυλοείδωσης. Δυο μελέτες κλινικής παρατήρησης με μικρό αριθμό ασθενών με δευτεροπαθή αμυλοείδωση από ΡΑ ή ΣπΑ έδειξε ότι η θεραπεία με αναστολέα του TNF-α, μόνο ή σε συνδυασμό με στεροειδή, μεθοτρεξάτη ή λεφλουνομίδη βελτίωσε τη λευκωματουρία και σταθεροποίησε τη νεφρική λειτουργία στο 83% των ασθενών<sup>85,86</sup>.

## ΣΗΜΕΙΑ ΠΟΥ ΧΡΕΙΑΖΟΝΤΑΙ ΔΙΕΥΚΡΙΝΙΣΗ ΣΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΑΣ

Παρά τη σημαντική πρόοδο, υπάρχουν αναπάντητα ερωτήματα σχετικά με τη θεραπεία της ΑΣ με αναστολείς TNF-α:

- α. Υπάρχει δυνατότητα πρώιμης εφαρμογής της θεραπείας με αναστολείς TNF-α;
- β. Η πρώιμη θεραπεία με αναστολείς του TNF θα επιφέρει την πιθανολογούμενη αναστολή των ακτινολογικών αλλοιώσεων;
- γ. Μετά την επίτευξη ύφεσης ποια είναι η καλύτερη συντηρητική θεραπεία;
- δ. Σε ασθενείς χωρίς περιφερική αρθρίτιδα, αλλά με πλήρη αγκύλωση της ΣΣ, έχουν θέση οι αντι-TNF-α παράγοντες;

## ABSTRACT

### Ankylosing spondylitis: from diagnosis to treatment

A. Koutroumpas, MD, L. I., Sakkas, MD,DM,PhD  
*Department of Rheumatology, Thessaly University School of Medicine, Larisa 412 22, Greece.*

Ankylosing spondylitis is a spondylarthritidis, characterized by low back pain of inflammatory type, restriction of range of motion of the spine, enthesitis, asymmetric peripheral arthritis and anterior uveitis. Diagnosis depends on the modified New York criteria. Therapeutically non steroidal anti-inflammatory drugs, and biological agents like the TNF-α inhibitors are used. When

peripheral arthritis is present, sulfasalazine should be tried.

Hellenic Rheumatology 2008, 19(1):41-53

**Key words:** *ankylosing spondylitis, biological treatment, diagnosis, non steroidal anti-inflammatory drugs, TNF-α inhibitors, treatment*

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Rudwaleit M, Metter A, Listing J, Sieper J, Braun J. Inflammatory back pain in ankylosing spondylitis: A reassessment of the clinical history for application as classification and diagnostic criteria. *Arthritis Rheum* 2006;54:569-78.
2. Dougados M, van der Linden S, Juhlin R, Huitfeldt B, Amor B, Calin A et al. The European Spondyloarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondylarthropathy. *Arthritis Rheum* 1991;34:1218-27.
3. Amor B, Dougados M, Mijiyawa M. Criteres de classification des spondylarthropathies. *Rev Rhum* 1990;57: 85-9.
4. Barlow JH, Wright CC, Williams B, Keat A. Work disability among people with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2001;45:424-9.
5. Robertson LP and Davies MJ. A longitudinal study of disease activity and functional status in a hospital cohort of patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatology* 2004;43:1565-8.
6. Amor B, Santos RS, Nahal R, Listrat V. Dougados M. Predictive factors for the longterm outcome of spondyloarthropathies. *J Rheumatol* 1994;21:1883-7.
7. Garrett S, Jenkinson T, Kennedy LG, Whitelock H, Gaisford P, Calin A. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *J Rheumatol* 1994;21:2286-91.
8. Pavy S, Brophy S, Calin A. Establishment of the minimum clinically important difference for the Bath ankylosing spondylitis indices: a prospective study. *J Rheumatol* 2005;32:80-5.
9. Braun J, Pham T, Sieper J, van der Linden S, Dougados M, van der Heide D. International ASAS consensus statement for the use of anti-tumour necrosis factor agents in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2003;62:817-24.
10. Braun J, Sieper J. Building consensus on nomencla-

- ture and disease classification for ankylosing spondylitis: results and discussion of a questionnaire prepared for the International Workshop on new treatment strategies in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2002;61(Suppl. 3):iii61-7.
11. Zochling J, van der Heijde D, Burgos-Vargas R, Collantes E, Davis JC, Dijkmans B, et al. ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2006;65:423-32.
  12. Wanders A, van der Heijde D, Landewe R, Behier J-M, Calin A, Olivieri I et al. Non steroidal anti-inflammatory drugs reduce radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2005;52:1756-65
  13. Lavie F, Pavy S, Dernis E, Goupille P, Cantagrel A, Tebib J et al. Pharmacotherapy (excluding biotherapies) for ankylosing spondylitis: development of recommendations for clinical practice based on published evidence and expert opinion. *Joint Bone Spine* 2007;74:346-52.
  14. Peters ND, Ejstrup L. Intravenous methylprednisolone pulse therapy in ankylosing spondylitis. *Scand J Rheumatol* 1992;21:134-8.
  15. Mintz G, Enriquez RD, Mercado U, Robles EJ, Jimenez J, Guitierrez G. Intravenous methylprednisolone pulse therapy in severe ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 1981;24:734-6.
  16. Maugars Y, Mathis C, Berthelot JM, Charlier C, Prost A. Assessment of the efficacy of sacroiliac corticosteroid injections in spondylarthropathies: a double-blind study. *Br J Rheumatol* 1996;35:767-70.
  17. Maugars Y, Mathis C, Vilon P, Prost A. Corticosteroid injection of the sacroiliac joint in patients with seronegative spondyloarthropathy. *Arthritis Rheum* 1992;35:564-8.
  18. Luukkainen R, Nissila M, Asikainen E, Sanila M, Lehtinen K, Alanaatu A et al. Periarticular corticosteroid treatment of the sacroiliac joint in patients with seronegative spondyloarthropathy. *Clin. Exp Rheumatol* 1999;17:88-90.
  19. Dougados M, van der Linden S, Leirisalo-Repo M, Huitfeldt B, Juhlin R, Veys E et al. Sulfasalazine in the treatment of spondylarthropathy. *Arthritis Rheum* 1995;38:618-27.
  20. Clegg DO, Reda DJ and Abdellatif D. Comparison of sulfasalazine and placebo for the treatment of axial and peripheral articular manifestations of the seronegative spondylarthropathies. *Arthritis Rheum* 1999;42:2325-9.
  21. Braun J, Zochling J, Baraliakos X, Alten R, Burmester G, Grasedyck K et al. Efficacy of sulfasalazine in patients with inflammatory back pain due to undifferentiated spondyloarthritis and early ankylosing spondylitis: a multicentre randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2006;65:1147-53.
  22. Zochling J, van der Heijde D, Dougados M, Braun J. Current evidence for the management of ankylosing spondylitis. A systematic literature review for the ASAS/EULAR management recommendations in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2006;65:442-52.
  23. Chen J, Liu C. Methotrexate for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(4):CD004524.
  24. Altan L, Bingol U, Karakoc Y, Aydinler S, Yurtkuran M, Yurtkuran M. Clinical investigation of methotrexate in the treatment of ankylosing spondylitis. *Scand J Rheumatol* 2001;30:255-9.
  25. Roychowdury B, Bintley-Bagot S, Bulgen DY, Thompson RN, Tunn EJ, Moots RJ. Is methotrexate effective in ankylosing spondylitis? *Rheumatology* 2002;41:1330-2.
  26. Haibel H, Brandt HC, Song IH, Brandt A, Listing J, Rudwaleit M and Sieper J. No efficacy of subcutaneous methotrexate in active ankylosing spondylitis: a 16-week open-label trial. *Ann Rheum Dis* 2007;66:419-21.
  27. Sampaio-Barros PD, Costallat LTL, Bertolo MB, Neto JFM, Samara AM. Methotrexate in the treatment of ankylosing spondylitis. *Scand J Rheumatol* 2000;29:160-2.
  28. Gonzalez-Lopez L, Garcia-Gonzalez A, Vasquez-Del-Mercado M, Munoz-Valle JF, Gamez-Nava JI. Efficacy of methotrexate in ankylosing spondylitis: A randomized, double blind, placebo controlled trial. *J Rheumatol* 2004;31:1568-74.
  29. Van Denderen JC, Van der Paardt M, Nurmohamed NT, De Ryck YM, Dijkmans BA, Van der Horst-Bruinsma IE. Double-blind, randomized, placebo-controlled study of leflunomide in the treatment of active ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1761-4.
  30. Haibel H, Rudwaleit M, Braun J, Sieper J. Six months open label trial of leflunomide in active ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2005;64:124-6.
  31. Maksymowych WP, Jhangri GS, Fitzgerald AA,

- LeClerrcq S, Chiu P, Yan A et al. A six-month randomized, controlled, double-blind, dose response comparison of intravenous pamidronate (60mg versus 10mg) in the treatment of non-steroidal anti-inflammatory drug-refractory ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2002;46:766-73.
32. Maksymowych WP, Jhangri GS, Leclercq S, Skeith K, Yan A, Russel AS. An open study of pamidronate in the treatment of refractory ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 1998;25:714-7.
  33. Haibel H, Brandt J, Rudwaleit M, Soerensen H, Sieper J, Braun J. Treatment of active ankylosing spondylitis with pamidronate. *Rheumatology* 2003;42:1018-20.
  34. Cairns AP, Wright SA, Taggart AJ, Coward SM, Wright GD. An open study of pulse pamidronate treatment in severe ankylosing spondylitis and its effect on biochemical markers of bone turnover. *Ann Rheum Dis* 2005;64:338-9.
  35. Grover R, Shankar S, Aneja R, Marwaha V, Gupta R, Kumar A. Treatment of ankylosing spondylitis with pamidronate: an open-label study. *Ann Rheum Dis* 2006;65:688-9.
  36. Toussiroit E, La Huede G, Lohse A, Cedoz JP, Wending D. Transient efficacy of pulse pamidronate in active spondylarthropathies : an open study of 35 cases. *Clin Exp Rheumatol* 2006;24: 348.
  37. Huang F, Gu J, Zhao W, Zhu J, Zhang J, Tak Tan Ju D. One-year open label trial of thalidomide in ankylosing spondylitis. *Arthritis Care Res* 2002;47: 249-54.
  38. Braun J, Brandt J, Listing J, Zink A, Alten R, Golder W et al. Treatment of active ankylosing spondylitis with infliximab: a randomised, controlled, multicentre trial. *Lancet* 2002;359:1187-93.
  39. van der Heijde D, Dijkmans B, Geusens P, Sieper J, DeWoody K, Williamson P et al. Efficacy and safety of infliximab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, placebo-controlled trial (ASSERT). *Arthritis Rheum* 2005;52:582-91.
  40. Braun J, Landewé R, Hermann KG, Han J, Yan S, Williamson P et al. Major reduction in spinal inflammation in patients with ankylosing spondylitis after treatment with infliximab: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled magnetic resonance imaging study. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 1646-52.
  41. Gorman JD, Sack KE, Davis JC Jr. Treatment of ankylosing spondylitis by inhibition of tumor necrosis factor  $\alpha$ . *N Engl J Med* 2002;346:1349-56.
  42. Calin A, Dijkmans BA, Emery P, Hakala M, Kalden J, Leirisalo-Repo M et al. Outcomes of a multicentre randomised clinical trial of etanercept to treat ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2004;63:1594-600.
  43. van der Heijde D, Kivitz A, Schiff MH, Sieper J, Dijkmans BA, Braun J et al. Efficacy and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2006;54:2136-46.
  44. Davis JC, van der Heijde D, Dougados M, Woolley JM. Reductions of health related quality of life in patients with ankylosing spondylitis and improvements with etanercept therapy. *Arthritis Rheum* 2005;53:494-501.
  45. McLeod C, Bagust A, Boland A, Dagenais P, Dickson R, Dundarl Y et al. Adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of ankylosing spondylitis: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2007;11(28):1-158.
  46. Botteman MF, Hay JW, Luo MP, Curry AS, Wong RL, van Hout BA. Cost effectiveness of adalimumab for the treatment of ankylosing spondylitis in the United Kingdom. *Rheumatology* 2007;46:1320-8.
  47. Ara RM, Reynolds AV, Conway P. The cost-effectiveness of etanercept in patients with severe ankylosing spondylitis in the UK. *Rheumatology* 2007; 46:1338-44.
  48. Kobelt G, Sobocki P, Sieper J and Braun J. Comparison of the cost-effectiveness of infliximab in the treatment of ankylosing spondylitis in the United Kingdom based on two different clinical trials. *Int J Technol Assess Health Care* 2007;23:368-375.
  49. Braun J, Davis J, Dougados M, Sieper J, van der Linden S, van der Heijde D, for the ASAS working group. First update of the international ASAS consensus statement for the use of anti-TNF agents in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2006;65:316-20.
  50. Ελληνική Ρευματολογική Εταιρεία. Συστάσεις της ΕΡΕ για τη θεραπεία των ρευματικών νοσημάτων με βιολογικούς παράγοντες. Αθήνα 2005.
  51. Keat A, Barkham N, Bhalla A, Gaffney K, Marzo-Ortega H, Paul S et al. BSR guidelines for pre-

- scribing TNF- $\alpha$  blockers in adults with ankylosing spondylitis. Report of a working party of the British Society for Rheumatology. *Rheumatology* 2005;44:939-47.
52. Furst DE, Breedveld FC, Kalden JR, Smolen JS, Burmaster GR, Sieper J et al. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2007. *Ann Rheum Dis* 2007;66(Suppl III):iii2-iii22.
  53. Collantes-Estevez E, Munoz-Villanueva MC, Zarco P, Torre-Alonso JC, Gratacos J, Gonzalez C et al. Effectiveness of reducing infliximab dose interval in non-responder patients with refractory spondylarthropathies. An open extension of a multicentre study. *Rheumatology* 2005;44:1555-8.
  54. Conti F, Ceccarelli F, Marocchi E, Magrini L, Spinelli FR, Spadaro A et al. Switching tumour necrosis factor  $\alpha$  antagonists in patients with ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis: an observational study over a 5-year period. *Ann Rheum Dis* 2007;66:1393-7.
  55. Delaunay C, Farrenq V, Marini-Portugal A, Cohen JD, Chevalier X, Claudepierre P. Infliximab to etanercept switch in patients with spondylarthropathies and psoriatic arthritis : preliminary data. *J Rheumatol* 2005;32:2183-5.
  56. Cantini F, Niccoli L, Benucci M, Chindamo D, Naninni C, Olivieri I et al. Switching from infliximab to once-weekly administration of 50mg etanercept in resistant or intolerant patients with ankylosing spondylitis: results of a fifty-four-week study. *Arthritis Rheum* 2006;55:812-16.
  57. Marzo-Ortega H, McGonagle D, Jarrett S, Haugeberg G, Hensor E, O'Connor P et al. Infliximab in combination with methotrexate in active ankylosing spondylitis: a clinical and imaging study. *Ann Rheum Dis*. 2005;64:1568-75.
  58. Baraliakos X, Listing J, Brandt J, Rudwaleit M, Sieper J and Braun J. Clinical response to discontinuation of anti-TNF therapy in patients with ankylosing spondylitis after 3 years of continuous treatment with infliximab. *Arthritis Res Ther* 2005;7:R439-R444.
  59. Baraliakos X, Listing J, Rudwaleit M, Brandt J, Alten R, Burmester G, et al. Safety and efficacy of readministration of infliximab after longterm continuous therapy and withdrawal in patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 2007;34:510-5.
  60. Brandt J, Listing J, Haibel H, Sørensen H, Schwebig A, Rudwaleit M et al. Long-term efficacy and safety of etanercept after readministration in patients with active ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford)*. 2005;44:342-8.
  61. Jois RN, Leeder J, Gibb A, Gaffney K, Macgregor A, Somerville M et al. Low-dose infliximab treatment for ankylosing spondylitis-clinically- and cost-effective. *Rheumatology (Oxford)* 2006;45:1566-9.
  62. Sidiropoulos P, Kritikos HD, Siakka P, Mamoulaki M, Kouroumali H, Voudouris K et al. Low dose of infliximab is inadequate in most patients with spondylarthropathies. *Clin Exp Rheumatol* 2005;23:513-6.
  63. Cherouvim EP, Zintzaras E, Boki KA, Moutsopoulos HM, Manoussakis MN. Infliximab therapy for patients with active and refractory spondylarthropathies at the dose of 3 mg/kg: A 20-month open treatment. *J Clin Rheumatol* 2004;10:162-8.
  64. Keeling S, Oswald A, Russell AS, Maksymowych WP. Prospective observational analysis of the efficacy and safety of low-dose (3mg/kg) infliximab in ankylosing spondylitis: 4-year follow up. *J Rheumatol* 2006;33:558-61.
  65. Breban M, Ravaud P, Claudepierre P, Baron G, Henry Y-D, Hudry C et al. Maintenance of infliximab treatment in ankylosing spondylitis. Results of a one-year randomised controlled trial comparing systematic versus on-demand treatment. *Arthritis Rheum* 2008;58:88-97.
  66. Baraliakos X, Listing J, Rudwaleit M, Brandt J, Sieper J, Braun J. Radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis after 2 years of treatment with the tumor necrosis factor  $\alpha$  antibody infliximab. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1462-6.
  67. van der Horst-Bruinsma I, Wanders A, van der Heijde D, Fatenejad S. Radiographic results from a long-term multicenter trial of etanercept in patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatology* 2006;45:i5.
  68. Baraliakos X, Listing J, Brandt J, Haibel H, Rudwaleit M, Sieper J et al. Radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis after 4 years of treatment with the anti-TNF- $\alpha$  antibody infliximab. *Rheumatology* 2007;46:1450-3.
  69. Baraliakos X, Brandt J, Listing J, et al. Outcome of patients with active ankylosing spondylitis after two years of therapy with etanercept: clinical and magnetic resonance imaging data. *Arthritis Rheum* 2005;54:856-63.

70. Haibel H, Rudwaleit M, Brandt J, Grozdanovic Z, Listing J, Kupper H, et al. Adalimumab reduces spinal symptoms in active ankylosing spondylitis: clinical and magnetic resonance imaging results of a fifty-two-week open-label trial. *Arthritis Rheum* 2006;54:678-81.
71. Jois RN, Gaffney K, Keat A. Anti-tumour necrosis factor therapy for ankylosing spondylitis- unresolved issues. *Rheumatology* 2007;46:899-901.
72. Rudwaleit M, Listing J, Brandt J, Braun J and Sieper J. Prediction of a major clinical response (BASDAI 50) to tumour necrosis factor alpha blockers in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2004 ;63:665-70.
73. Tan AL, Marzo-Ortega H, O'Connor P, Fraser A, Emery P and McGonagle D. Efficacy of anakinra in active ankylosing spondylitis: a clinical and magnetic resonance imaging study. *Ann Rheum Dis* 2004;63:1041-5.
74. Haibel H, Rudwaleit M, Listing J and Sieper J. Open label trial of anakinra in active ankylosing spondylitis over 24 weeks. *Ann Rheum Dis* 2005;64:296-8.
75. Banares A, Hernandez-Garcia C, Fernandez-Gutierrez B, Jover JA. Eye involvement in the spondyloarthropathies. *Rheum Dis Clin North Am* 1998;23:771-84.
76. Braun J, Baraliakos X, Listing J, Sieper J. Decreased incidence of anterior uveitis in patients with ankylosing spondylitis treated with the anti-tumor necrosis factor agents infliximab and etanercept. *Arthritis Rheum* 2005;52:2447-51.
77. El-Shabrawi Y and Hermann J. Anti-tumour necrosis alpha therapy with infliximab as an alternative to corticosteroids in the treatment of human leucocyte antigen B27 associated acute anterior uveitis. *Ophthalmology* 2002;109:2342-6.
78. Lim LL, Frederick FW, Rosenbaum JT. Do tumor necrosis factor inhibitors cause uveitis? *Arthritis Rheum* 2007;56:3248-52.
79. Benitez-Del-Castillo JM, Garcia-Sanchez J, Iradier T, Bañares A. Sulfasalazine in the prevention of anterior uveitis associated with ankylosing spondylitis. *Eye* 2000;14:340-3.
80. Marzo-Ortega H, Mc Gonagle D, O'Connor P and Emery P. Efficacy of etanercept in the treatment of the enthesal pathology in resistant spondyloarthropathy. A clinical and magnetic resonance imaging study. *Arthritis Rheum* 2001;44:2112-7.
81. Conti F, Priori R, Chimenti MS, Coari G, Annovazzi A, Valesini G et al. Successful treatment with intraarticular infliximab for resistant knee monoarthritis in a patient with spondylarthropathy: a role for scintigraphy with 99mTc-infliximab. *Arthritis Rheum* 2005;52:1224-6.
82. Sakellariou GT, Kakavouli G, Chatzigiannis I. Intraarticular injection of infliximab. *J Rheumatol* 2006;33:1912-3.
83. Schattelman L, Gyselbrecht L, De Clercq L, Mielants H. Treatment of refractory inflammatory monoarthritis in ankylosing spondylitis by intraarticular injection of infliximab. *J Rheumatol* 2006;33:82-5.
84. Calin A. Ankylosing Spondylitis. In: Madison PJ, Isenberg D, Woo P, Glass DN, editors. *Oxford Textbook Of Rheumatology*. Oxford University Press 1993. p 681-90.
85. Fernández-Nebro A, Tomero E, Ortiz-Santamaría V, Castro MC, Olivé A, de Haro M, Portales RG. Treatment of rheumatic inflammatory disease in 25 patients with secondary amyloidosis using tumor necrosis factor alpha antagonists. *Am J Med* 2005;118:552-6.
86. Kobak S, Oksel F, Kabasakal Y, Doganavsargil E. Ankylosing spondylitis-related secondary amyloidosis responded well to etanercept: a report of three patients. *Clin Rheumatol* 2007 Jul 5; [Epub ahead of print].