

GHID TRATAMENT IN SPONDILITA ANCHILOZANTA

OBIECTIV: stabilirea unui set de recomandări pentru tratamentul spondilitei anchilozante.

Tratamentul spondilitei anchilozante a fost mult timp o provocare pentru clinicieni fiind bazat pe AINS și exercițiul fizic. Apariția terapiei biologice a revoluționat optica tratamentului pacienților cu spondilită; ținând cont de efectele secundare și de costurile semnificative ale acestor terapii, în epoca medicinei bazate pe dovezi este imperioasă elaborarea unui set de reguli de tratament pentru a obține raportul risc/beneficiu maxim.

TRATAMENT

Managementul optim al pacienților cu spondilită constă în combinația tratamentului farmacologic cu cel nonfarmacologic, insuccesul celor două terapii impunând deseori tratament ortopedic. Cele două tipuri de terapii trebuie să fie complementare, urmând a fi stabilit în ce măsură eficacitatea combinației este egală în stadii inițiale/avansate, în formele active/inactive ale bolii

Tratamentul spondilitei anchilozante trebuie ghidat în funcție de:

- a. Manifestări clinice actuale ale bolii (axiale, periferice, extraarticulare)
- b. Simptomatologia pacientului și factori de prognostic
 - activitatea bolii/inflamație
 - durere
 - nivel de funcționalitate/dizabilitate
 - afectarea articulațiilor coxofemorale, anchilozele la nivelul coloanei
- c. factori individuali (sex, vârstă, comorbidități, medicație concomitentă)
- d. dorințele și expectativele pacientului

Terapia non-farmacologică cuprinde măsuri educative și terapia fizicală

- **Exercițiul fizic** (nivel de indicație IIa)

Revizuirea a șase studii clinice randomizate arată că *exercițiul fizic la domiciliu* (nivel de evidență IIa) ameliorează funcționalitatea pe termen scurt comparativ cu lipsa oricărei intervenții terapeutice. Sunt recomandate menținerea unei posturi corecte, mișcări frecvente ale capului și gâtului, dormitul pe pat tare, statul pe burtă timp de 20 min înainte de culcare și la trezire. Exercițiile fizice trebuie să însumeze 2-3 ore/săptămână, înotul fiind considerat cel mai util. *Exercițiile fizice cu îndrumător* nu au determinat o ameliorare

semnificativă a durerii comparativ cu cele individuale, dar *terapia de grup* ameliorează evaluarea globală

- **Terapia balneară** (nivel de indicație Ib) determină ameliorări pe termen scurt, fiind cost-eficientă. Este greu de comparat eficiența diferitelor măsuri terapeutice, studiile având criterii diferite de evaluare.
- **Măsurile educative** au avut beneficii pe termen scurt asupra unor indici subiectivi (anxietate, motivarea pacientului), fără efect asupra durerii, fiind însă considerate cost-eficiente.
- Nu există consens asupra măsurilor de **modificare a stilului de viață**, cu excepția opririi fumatului.

Terapia farmacologică

I. Antiinflamatoarele non-steroidiene

Indicație

AINS au fost primele și pentru mult timp singurele medicamente folosite în tratamentul pacienților cu spondilită. Administrate pe termen scurt ameliorează durerea lombară, articulară și funcționalitatea (nivel de evidență Ib).

Ce tip de AINS alegem?

Nu există nici un studiu care să ateste o eficacitate superioară a unui AINS asupra celorlalte. Cele mai utilizate AINS sunt indometacinul, naproxenul, ibuprofenul, diclofenacul, meloxicamul, iar dintre coxibi- celecoxibul.

Coxibii au eficacitate similară AINS clasice pe durerea vertebrală, neexistând studii clinice randomizate specifice pe manifestările periferice.

În alegerea între AINS se va ține cont de factori individuali ai pacientului (afecțiuni gastrointestinale, astm, afecțiuni hepatice, insuficiență renală, boli cardiovasculare)

Cum se administrează AINS?

AINS va fi administrat seara pentru ameliorarea simptomatologiei nocturne. Se preferă AINS cu T_{1/2} lung. Se recomandă reevaluare la 6 săptămâni a dozelor, compliancei, toleranței

Cât timp se administrează AINS?

Există încă dispute dacă AINS trebuie administrate la nevoie sau a la long, administrarea de durată fiind grefată de multe dintre efectele secundare ale AINS. Studii recente cu

celecoxib folosit zilnic timp de 2 ani au arătat încetinirea bolii prin diminuarea progresiei radiologice a sindesmofitelor. (Wanders, 2005).

Probleme legate de toxicitatea AINS

1) în perioada de **sarcină, lactație** va fi utilizat doar ibuprofenul până în săptămâna 30 de sarcină (datorită riscului de închidere precoce al canalului arterial) și paracetamolul

2) toxicitatea gastrointestinală a AINS

Sunt considerați *factori de risc* pentru efectele secundare digestive ale AINS

- a) vârsta peste 65 ani
- b) antecedente de ulcer, hemoragie digestivă superioară
- c) asocierea medicamentoasă- anticoagulante, corticosteroizi, antiagregante
- d) utilizarea prelungită la doze mari
- e) consumul de alcool, fumatul
- f) prezența helicobacter Pylori
- g) comorbidități cardiovasculare, renale, hepatice, diabet zaharat

AINS clasice sunt *contraindicate* la persoane cu ulcer peptic activ/recent, hemoragie digestivă actuală/recentă și vor fi folosite cu precauție, obligatoriu cu protecție gastrică dacă există antecedente de acest tip. Coxibii sunt contraindicați în caz de ulcer sau hemoragie digestivă activă.

Pentru *diminuarea riscului apariției toxicității gastrointestinale* se recomandă

- a) utilizarea dozelor minime pentru controlul simptomatologiei, pe durate cât mai scurte, nu se vor utiliza concomitent mai multe AINS
- b) utilizarea coxibilor sau a paracetamolului pentru persoanele la risc
- c) asocierea inhibitorilor de pompă protonică (scad riscul de ulcerții gastrice și duodenale) sau a misoprostolului (aceleși efect, dar mai prost tolerat). Deși blocanții H2 scad riscul ulceratiilor duodenale, iar doza dublă scade riscul ulceratiilor gastrice (mult mai frecvente), nici unul nu este aprobat pentru reducerea toxicității gastrointestinale a AINS.

3) Pacienți cu boli cardiovasculare

Toxicitatea cardiovasculară a AINS este încă un subiect controversat. Retragerea de pe piață a rofecoxibului a dus la o evaluare riguroasă a riscului cardiovascular al coxibilor. Actual se consideră că riscul tromboembolic este un efect de clasă al coxibilor, corelat cu doza și perioada de utilizare, neexistând dovezi concrete că utilizarea concretă a aspirinei în doză antiagregantă scade acest risc. Studii recente (MEDAL- diclofenac versus etoricoxib) aduc

dovezi că nici AINS clasice nu sunt lipsite acest risc. În plus se pare că utilizarea AINS înaintea aspirinei (ibuprofen) scade efectul antiagregant al acesteia. Până la elucidarea acestor aspecte se recomandă respectarea indicațiilor EMEA/FDA- folosirea dozelor mici pe perioade cât mai scurte

4)La pacienții cu **hipoperfuzie renală** (depleție volemică, terapie diuretică concomitentă, insuficiență cardiacă, boli renale preexistente, ciroză hepatică cu ascită) se recomandă precauție în administrarea AINS atât clasice cât și COX2 selective pentru evitarea insuficienței renale funcționale

II. Analgezicele de tipul **paracetamolului, opioidelor** pot fi luate în considerare pentru ameliorarea simptomatologiei la pacienți la care AINS sunt contraindicate/prost tolerate/ineficiente. Este recomandată evitarea opioidelor puternice (morfină, petidină) datorită riscului de dependență. Opioidele slabe sau combinația opioide-paracetamol nu și-a dovedit superioritatea față de paracetamol, fiind în plus grefată de multe efecte secundare.

III. Corticoterapia – nu există studii clinice randomizate care să evalueze utilizarea *per os* a corticosteroizi.

În opinia experților *administrarea locală* a corticosteroizilor poate fi utilă pentru remiterea entezitelor (nivel de evidență Ib) De asemenea administrarea sub forma injectărilor intra- și periarticulară în articulațiile sacroiliace sau periferice poate fi benefică.

Pentru **articulațiile mici** sunt preferate **hidrocortizonul și prednisolonul**, pentru **articulațiile mari** sunt de preferat **triamcinolonul și metilprednisolonul**. Trebuie luat în considerare riscul de ruptură tendinoasă.

Pulsterapia cu metilprednisolon poate fi utilă în cazurile severe, refractare (nivel de evidență IV).

IV. Medicamentele ce modifica evoluția bolilor reumatice- DMARDs

Puține dintre DMARDs folosite în poliartrita reumatoidă și-au dovedit cu adevărat eficacitatea în tratamentul spondilitei anchilozante

Sulfasalazina

Este cel mai folosit DMARDs, cu nivel de indicație Ia în tratamentul formei periferice. Nu influențează evoluția formelor axiale, iar pentru entezopatii are clasă de indicație IV.

Unele studii raportează o incidență redusă a recureței uveitei la folosirea sulfalazinei pe perioade îndelungate..

Doza eficientă de sulfasalazină este de 2-3g/zi oral, tratamentul fiind inițiat cu 500mg/zi și crescut progresiv până la doza eficientă.

Sulfasalazina este bine tolerată. Reacțiile adverse care pot apărea sunt: intoleranța digestivă (greață, vărsături, dureri abdominale), citoliză hepatică, anomalii hematologice (leucopenie, trombopenie, agranulocitoză, anemie aplastică, hemoliză- subiecții cu deficit de G6-PD), rash cutanat. Acestea impun o monitorizare riguroasă a tratamentului prin hemogramă și transaminaze la interval de 2-4 săptămâni în primele 3 luni, ulterior la 3 luni.

Metotrexatul

Studiile nu au aratat un beneficiu semnificativ la pacienții tratați cu metotrexat ± AINS față de grupul control. Poate fi considerat o a doua opțiune, după sulfasalazina, pentru afectarea periferică din spondilite (nivel de evidență IIb)

Se pot folosi doze mici (7,5- 25mg/sapt), oral sau injectabil.

Reacții adverse cele mai frecvente sunt: intoleranța digestivă, creșterea enzimelor hepatice, anomalii hematologice (anemie, leucopenie, trombocitopenie), reacții cutaneomucoase (rash cutanat, aftoză bucală, alopecie), pulmonare (dispnee, tuse, fibroză pulmonară) și renale (la doze mari poate determina insuficiență renală acută prin precipitarea în tubi). Acestea impun monitorizare lunară TGO, TGP, hemogramă și creatinină în primele 6 luni, apoi la 1-2 luni, radiografie pulmonară la inițierea terapiei apoi la un an/în funcție de simptomatologia pacienților. Administrarea concomitentă a acidului folic 1mg/zi scade toxicitatea metotrexatului.

Alte DMARDs

Pentru **Ciclosporină, Azatioprină, Ciclofosamidă** rezultatele studiilor nu au fost concludente, având nivel de evidență IV după recomandările ASAS.

Hidroxicloroquina nu are studii în ceea ce privește eficiența asupra afectării articulare, deși există studii izolate referitor la utilizarea acesteia la pacienții cu uveită.

Un singur studiu randomizat placebo controlat a testat eficacitatea **Leflunomide** pe afectarea periferică fără a dovedi un beneficiu semnificativ față de placebo.

Bisfosfonati

Pamidronatul

Studii comparative relatează ameliorarea statusului funcțional și a durerii axiale, mai ales la folosirea dozelor mari (60mg iv versus 10mg iv) – nivel de evidență III. Beneficiul la nivelul articulațiilor periferice nu a fost dovedit .

Pamidronatul are nivel de evidență **III** in tratamentul SA, conform ASAS. (1)

Talidomida

Există două studii ce au evidențiat o ameliorare semnificativă a statusului funcțional și durerii axiale, fără însă a înregistra beneficii și la nivelul afectării periferice - nivel de evidență III. Balanța între beneficiu și toxicitate (ameteala, cefalee, greata, neuropatie potential ireversibila, potential teratogen) face ca talidomida să nu fie o opțiune uzuală.

V. Terapia biologica

V.1. Inhibitorii de TNF α

Studii de imunohistochimie au demonstrat că citokina majoră care întreține procesul inflamator cronic în spondilită este TNF α , la fel ca în poliartrita reumatoidă, ceea ce a dus la încercarea utilizării terapiei anti TNF și la pacienții cu spondilită

În baza studiilor clinice, care au evidențiat o ameliorare rapidă, semnificativă și de durată a simptomatologiei și statusului funcțional, trei tipuri de inhibitori de TNF α sunt actual aprobați pentru utilizare la pacienții cu spondilită (nivel de evidență Ib): Infliximab și Etanercept -2003, Adalimumab - 2006.

Doze. Mod de administrare. Durata tratamentului

Infliximab 5mg/kg perfuzie iv lentă la 0,2,6, apoi 6-8 săptămâni

Etanercept 25mg sc. de 2 ori pe săptămână

Adalimumab 40mg sc la 2 săptămâni.

Efectele clinice se instalează rapid (2 săptămâni), iar efectul terapeutic persistă mai mult de 3 ani sub terapie continuă. Întreruperea terapiei este urmată frecvent de recăderi.

Nu există încă date suficiente care să precizeze durata optima a tratamentului (majoritatea studiilor raportând o administrare de maxim 2 ani).

Este cunoscut faptul că în poliartrita reumatoidă asocierea unui DMARDs (de regulă metotrexat) crește eficacitatea terapiei biologice. *La pacienții cu spondilită studiile nu au arătat nici un beneficiu al acestei asocieri.*

Indicațiile terapiei biologice

- Diagnostic cert de spondilită (conform criteriilor modificate New York 1984)
- Boală activă - BASDAI ≥ 4 timp de cel puțin 4 săptămâni
- Ineficiența terapiei de primă intenție :
 - ✓ AINS – cel puțin 2 AINS, pe o durată de minim 3 luni fiecare la doza maximă recomandată sau tolerată ; sau mai puțin de 3 luni dacă medicamentul a fost retras datorită intoleranței, toxicității sau contraindicațiilor
 - ✓ Pacienții cu afectare axială nu au nevoie de DMARDs (sulfasalazina) înainte de terapia biologică
 - ✓ Pacienții cu artrite periferice simptomatice- răspuns inefficient la cel puțin o administrare de corticosteroid injectabil local
 - ✓ Pacienții cu artrite periferice persistente- ineficiența sulfasalaxinei la doza maximă tolerată minim 3 luni
 - ✓ Pacienții cu entezite simptomatice- ineficiența tratamentului local adecvat

Contraindicațiile terapiei biologice :

- Perioada de sarcină/lactație (terapia biologică impune contracepție eficientă)
- Infecții active
- Pacienți cu risc crescut de infecție :
 - leziuni ulcerative cronice membre inferioare
 - antecedente de tuberculoză
 - antecedente de artrită septică pe articulație nativă în ultimele 12 luni
 - antecedente de infecție pe o articulație protezată în ultimele 12 luni sau indefinit dacă proteza rămâne în situ
 - infecții pulmonare persistente sau recurente
- Antecedente de lupus sau scleroza multiplă
- Status malign sau premalign, cu excepția carcinomului bazocelular sau a unei afecțiuni maligne diagnosticate și tratată în urmă cu cel puțin 10 ani (în cazul în care probabilitatea de vindecare este foarte mare)

Monitorizarea eficacității

Răspunsul la tratament este definit ca :

- reducerea indicelui BASDAI cu 50% față de valoarea anterioară terapiei sau scăderea cu cel puțin 2 unități

și

- reducerea scalei VAS (pentru durerea axială) cu cel puțin 2 cm (în ultima săptămână).

Evaluarea răspunsului trebuie efectuată inițial în intervalul de 6-12 săptămâni de la începerea terapiei. Dacă nu sunt îndeplinite criteriile de răspuns se va mai face o a doua evaluare la 12 săptămâni (nu se întrerupe administrarea terapiei în primele 3 luni de tratament). Dacă după 12 săptămâni de tratament continuu nu este obținut un răspuns satisfăcător, atunci terapia biologică va fi întreruptă. Obținerea unui răspuns satisfăcător duce la evaluări ulterioare la 3 luni (a eficacității, stabilirea unei doze minime eficiente). Absența menținerii unui răspuns eficace inițial necesită evaluări la interval de 6 săptămâni ; dacă la două evaluări consecutive nu sunt îndeplinite criteriile de răspuns terapia biologică va fi întreruptă

Eficacitatea agentilor anti TNF α în spondilita anchilozanta cu :

Afectarea axială: administrarea inhibitorilor de TNF determină ameliorare rapidă a durerii vertebrale (răspuns ASAS20 la 6-12 săptămâni 70-94% pentru Infliximab, 59-78% pentru Etanercept, 58,2% pentru Adalimumab) și a statusului funcțional (ameliorare BASDAI cu 50% la 6 săptămâni cu 55% pentru Infliximab, 57% pentru Etanercept, 45,2% pentru Adalimumab)

Afectarea periferică: studiile efectuate până în prezent nu au avut ca obiectiv evaluarea eficacității terapiei biologice pe artritele periferice, entezopatii.

Afectarea oculară: unele studii raportează scăderea incidenței și recurenței uveitei la pacienții cu spondilită tratată cu infliximab, existând consens asupra dozelor și duratei de administrare.

Efectul pe densitatea osoasă: două studii, unul cu Infliximab, altul cu Etanercept au evaluat efectul terapiei biologice asupra densității minerale osoase. Încetinirea procesului inflamator determină creștere semnificativă statistic a DMO la nivelul coloanei și șoldului. În paralel cu creșterea densității minerale osoase la aceste nivele, s-a observat creșterea nivelului seric al osteocalcinei fără o modificare corespunzătoare a markerilor de resorbție osoasă.

Efectul pe progresia radiologică: evaluarea procesului inflamator prin RMN înainte și după inițierea terapiei biologice a demonstrat un efect rapid (chiar la 48 de ore) și semnificativ

statistic al acesteia asupra progresiei leziunilor structurale (atât asupra markerilor de inflamație activă- edemul măduvei osoase-, cât și a supra leziunilor cronice)

Efectul asupra markerilor histologici de inflamație: biopsia sinovială efectuată înainte de tratament, la 2 și ulterior 12 săptămâni a evidențiat reducerea grosimii sinovialei, reducerea vascularizatiei, scăderea expresiei endoteliale a VCAM, reducerea numărului de neutrofile și macrofage CD68⁺, precum și scăderea nivelului de IFN γ și TNF α secretate de limfocitele T.

Reacții adverse ale terapiei anti TNFa

- reacții adverse acute legate de perfuzie (febră, frison, urticarie, prurit, hipotensiune, dispnee) sau reacții adverse la locul injectării
- creșterea frecvenței infecțiilor, în special reactivarea unei tuberculoze latente
- apariția anticorpilor antimoleculă chimerică cu creșterea reacțiilor adverse legate de perfuzie și pierderea în timp a eficacității
- fenomene autoimune, inclusiv lupus-like
- fenomene cardiovasculare (agravarea insuficienței cardiace, aritmii, tromboflebite)
- fenomene digestive (greață, diaree, dureri abdominale)
- fenomene neurologice (sindrom de demielinizare)
- fenomene hematologice (anemie, trombocitopenie, leucopenie, afecțiuni limfoproliferative)

Una dintre problemele majore legate de utilizarea terapiei biologice este legată de reactivarea tuberculozei latente, în condiții în care România este una dintre țările cu o prevalență ridicată a tuberculozei.

Aceasta impune la inițierea tratamentului efectuarea unui screening corect pentru decelarea TBC active sau latente:

istoric corect (antecedente de Tbc, factori de risc) ,

examen fizic, examen radiologic (mai recent de 3 luni)

IDR la PPD efectuate în colaborare cu servicii de pneumoftiziologie. .

1. Pacienții cu modificări radiologice/simptomatologie compatibilă cu Tbc activ vor fi investigați suplimentar (examen de spută, bronhoscopie, lavaj, biopsie pleurală/ganglionară). Dacă boala activă este confirmată se va face tratament conform schemelor standard. Terapia biologică va fi temporizată minim 2 luni de la inițierea tratamentului tuberculostatic, de preferat până la încheierea unei cure complete de tratament eficient

2.a) **Pacienți cu modificări radiologice sechelare care au primit tratament tuberculostatic corect** trebuie monitorizat periodic prin radiografiile pulmonare și culturi din spută la fiecare 3 luni

b) **Pacienți cu modificări radiologice sechelare care nu au primit tratament tuberculostatic corect sau aceasta nu poate fi dovedit** trebuie evaluați riguros pentru excluderea bolii active. Ulterior se recomandă chimioprofilaxie cu Isoniazidă timp de 6 luni sau Isoniazidă+Rifampicină timp de 3 luni înaintea inițierii terapiei biologice.

3. **La pacienți fără modificări radiologice riscul de Tbc latent poate fi evaluat prin IDR la PPD**

Clasificarea reacțiilor cutanate la tuberculină

O indurație de **5 mm sau mai mult** este considerată pozitivă la:

- persoanele infectate cu HIV
- un contact recent cu o persoană bolnavă de TBC
- persoane cu modificări radiologice pulmonare de tip fibros ca rezultat al unei TBC anterioare
- pacienți transplantați
- persoane care sunt imunosupresate din alte cauze (ex.: cei care primesc echivalentul a >15mg/zi de prednison timp de o lună sau mai mult, cei care primesc tratament cu antagoniști de TNF-alfa)

O indurație de **10 mm sau mai mult** este considerată pozitivă la:

- imigranți recent (< 5 ani) din țări cu prevalență mare a TBC
- utilizatorii de droguri injectabile
- rezidenți și angajați ai instituțiilor cu risc înalt
- personalul de laborator mycobacteriologic
- persoane cu condiții clinice care-i plasează la risc înalt
- copiii <5 ani
- copiii și adolescenții expuși adulților din categoriile cu risc înalt

O indurație de **15 mm sau mai mult** este considerată pozitivă la orice persoană, inclusiv la cei fără un risc cunoscut de TBC.

Testarea la PPD este greșită de multe reacții fals pozitive, fiind mai ales influențată de vaccinarea BCG. La cei care nu au fost vaccinați testul este considerat pozitiv peste 6 mm, la cei vaccinați peste 15mm. Oricum testarea va fi interpretată în funcție de ceilalți factori de risc ai pacientului. Pentru pacienții la risc se impune chimioprofilaxie conform schemei menționate anterior.

Criteria de întrerupere a terapiei biologice

- dezvoltarea unor reacții adverse severe
- absența răspunsului susținut la 12 săptămâni

V. 2. Inhibitorii de IL 1

Anakinra este singurul agent biologic non-TNF care a fost încercat în tratamentul pacienților cu spondilită. Există un singur studiu ce raportează ameliorarea durerii lombare, statusului funcțional (BASFI, BASDAI), a parametrilor biologici ai inflamației și calității vieții, restul studiilor fiind neconcludente. Sunt necesare astfel evaluări suplimentare.

VI. Tratamentul chirurgical

Eșecul terapiei farmacologice și nonfarmacologice la pacienții cu boală agresivă impune corectarea chirurgicală a ankilozelor osoase, complicațiilor.

Artroplastia totală de șold - nivel de evidență IV- are ca indicație durerea intensă, refractară, la nivelul șoldului, asociind impotență funcțională marcată și distrucții severe la acest nivel, evidențiate radiologic.

Terapia chirurgicală la nivelul coloanei vertebrale are următoarele indicații:

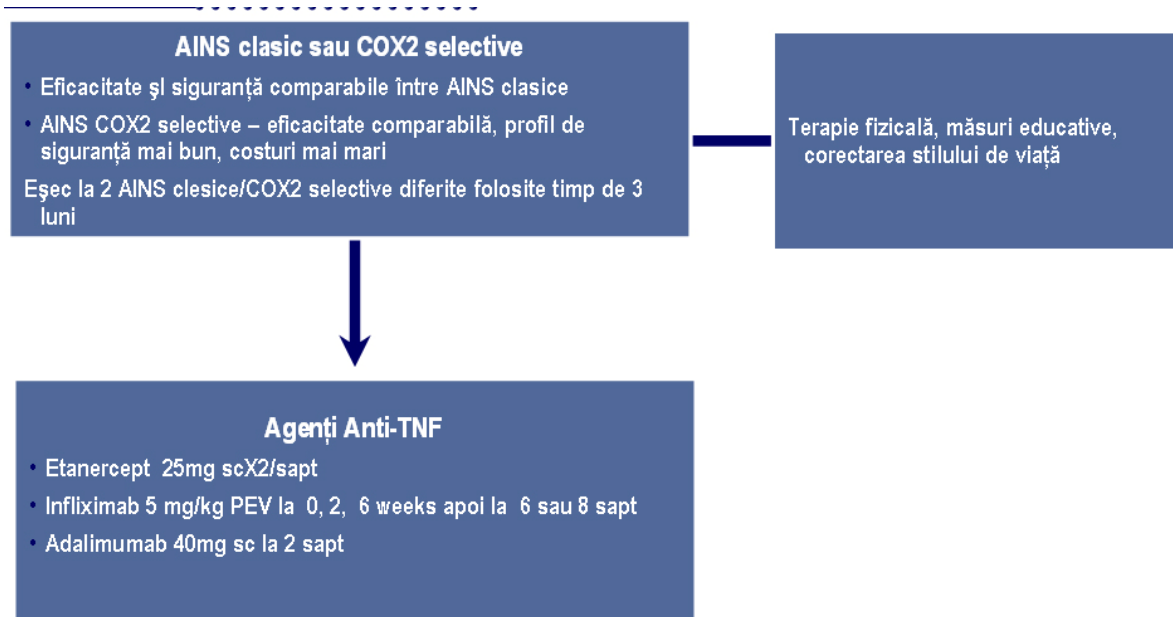
- Deformarea cifotică cu alterare importantă a statusului funcțional
- Pseudoartroza dureroasă la nivelul coloanei vertebrale
- Fracturi vertebrale cu instabilitate funcțională
- Complicații neurologice: stenoza de canal spinal, mielopatie, sindrom de coadă de cal.

În funcție de simptomatologia și modificările specifice ale pacientului se pot practica mai multe tipuri de intervenție chirurgicală:

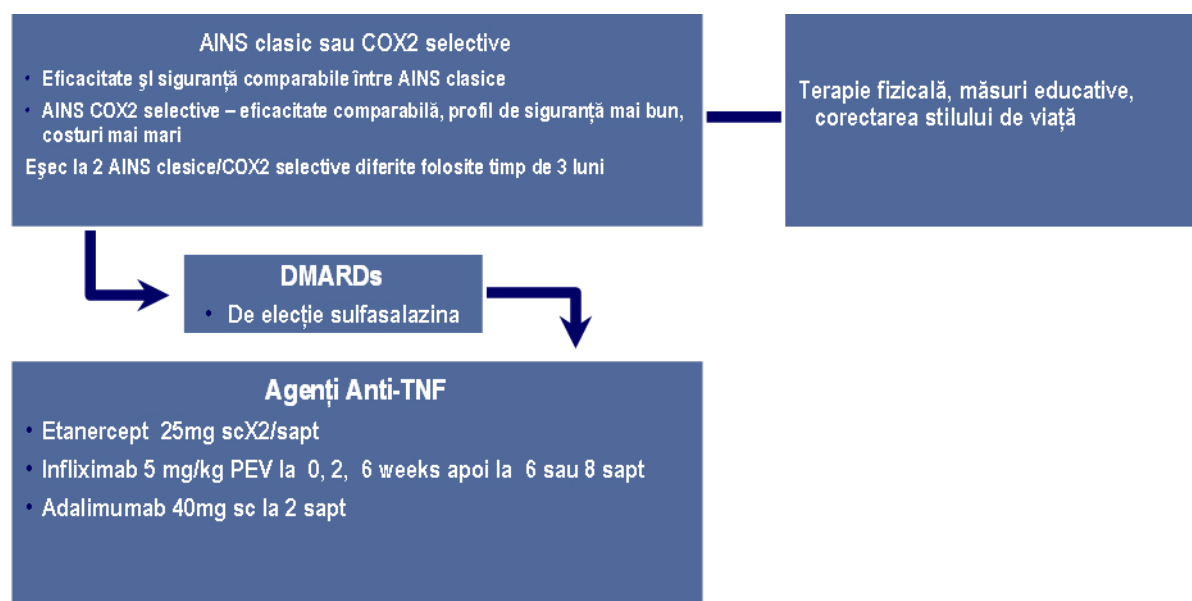
- metode de realiniere osoasă pentru corecția deformării (osteotomie de închidere/ deschidere a coloanei, artrodeză fixată)
- decompresie chirurgicală a rădăcinilor nervoase la nivelul coloanei vertebrale

ALGORITM AL TRATAMENTULUI SPONDILITEI ANCHILOZANTE

FORMA AXIALĂ



ALGORITM AL TRATAMENTULUI SPONDILITEI ANCHILOZANTE FORMA CU AFECTARE PERIFERICĂ



În opinia experților în cazul artritelor, entezitelor poate fi utilă administrarea locală a corticosteroizilor concorf celor menționate mai sus.

TRATAMENTUL MANIFESTĂRILE EXTRASCHELETALE

1) Afectarea oculară

Uveita anterioară este una dintre cele mai frecvente manifestări extrascheletale , apărând la până la 40% dintre pacienți. Tratamentul corect se face în colaborare cu serviciile

de oftalmologie, necesitând repaus, midriatice și corticoterapie locală. Anterior au fost menționate efectele DMARDs și ale terapiei biologice asupra incidenței și recurenței uveitei.

2) Afectarea cardiovasculară

Este rară și de regulă apare la pacienții cu o lungă durată de evoluție a bolii. Cele mai importante leziuni sunt insuficiența aortică și tulburările de conducere care pot merge până la BAV total cu sincope Adam-Stokes. Odată decelate aceste complicații se impune colaborarea cu serviciile de cardiologie și chirurgie cardiovasculară pentru tratament adecvat (protezare, implantare de pace-maker).

3) Afectarea pulmonară

Este de asemenea consecința unei evoluții îndelungate și se exprimă prin fibroza lobilor superiori cu creșterea riscului de aspergiloză și insuficiență respiratorie cronică de tip restrictiv. Tratamentul se face în colaborare cu serviciile de pneumologie.

4) **Afectarea renală** poate fi consecința glomerulonefritei mezangiale cu depuneri de IgA, nefropatiei interstițiale secundare consumului cronic de AINS sau amiloidozei. Tratamentul se face în colaborare cu serviciile de nefrologie. Există studii izolate care raportează eficacitatea terapiei biologice în tratamentul amiloidozei (reducerea proteinuriei prin controlul procesului inflamator).

5) **Afectarea neurologică** (fracturi, subluxație atlantoaxială, sindrom de coadă de cal) impune colaborare cu serviciile de ortopedie și neurochirurgie.

CONCLUZII

În epoca medicinei bazate pe dovezi recomandările de tratament trebuie ghidate în funcție de nivelele de evidență bazate pe studii clinice sau pe opinia experților.

Terapie	Nivel de evidență
Fizioterapie	Ib
Exercițiu fizic	IIa
AINS clasice, COX 2 selective	Ib
SSZ	Ia
MTX	Ib
Ciclosporină	IV
Azatioprină	IV
Săruri de aur	IV
Hidroxiclorochină	-
Ciclofosamidă	IV
Leflunomide	Ib

Dpenicilamina	Ib
Pamidonate	III
Talidomidă	III
Metilprednisolon	IV
Infliximab	Ib
Etanercept	Ib
Adalimumab	Ib
Anakinra	III
Artroplastie de sold	IV
Terapii chirurgicale a coloanei	IV

Ia meta-analiza studiilor clinice control-randomizate, Ib studii clinice control randomizate,

IIa studii clinice controlate, IIb terapie cvasiexperimentală

III studii descriptive (comparative, de corelație, caz control)

IV raportări, opinia/experiența clinică ale experților

MONITORIZAREA ACTIVITĂȚII BOLII se face în funcție de

a. criteriile clinice (durere, redoare matinală, oboseală)

b. indici de mobilitate (Schober, expansiunea toracică, indicele occiput perete)

c. teste de laborator (teste de inflamație)

d. criteriile imagistice (radiografii, RMN)

Criteriu	Instrument
Funcționalitate	BASDAI, BASFI
Durere	VAS în ultima săptămână
Mobilitate spinală	Expansiunea toracică, Schober, indice occiput -perete
Evaluarea globală pacient	VAS în ultima săptămână
Redoare	Redoarea matinală
Articulații dureroase/tumefiate	Nr. Articulații dureroase/tumefiate
Reactanți de fază acută	VSH
Oboseală	VAS cuprins în BASDAI
Imagistică	Radiografie de coloană cervicală/lombară față/profil și bazin

Recomandările ASAS pentru monitorizarea pacienților

*evaluare radiologică nu este recomandată la intervale mai mici de 2 ani

*deși RMN este mult mai fidelă în evaluarea procesului inflamator articular, nu este încă incorporată în criteriile de evaluare ASAS, fiind mai degrabă folosită pentru diagnosticul precoce și în studii clinice

Bibliografie

1. **J Zochling**, D van der Heijde, M Dougados and J Braun - 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, 422-432
2. **Zochling J**, van der Heijde D, Burgos-Vargas R, Collantes E, Davis J, Dijkmans B, *et al.* ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2006;65:442-52
3. **Dougados M**, Behier JM, Jolchine I, Calin A, van der Heijde D, Olivieri 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
4. **Gossec L**, van der Heijde D, Melian A, Krupa DA, James MK, Cavanaugh PF, *et al.* Efficacy of cyclooxygenase-2 inhibition by etoricoxib and naproxen on the axial manifestations of ankylosing spondylitis in the presence of peripheral arthritis. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1563-7 nonsteroidal antiinflammatory drug. *Arthritis Rheum* 2001;44:180-5
5. **Leandro G**, Pilotto A, Franceschi M, Bertin T, Lichino E, Di Mario F. Prevention of acute NSAID-related gastroduodenal damage: a meta-analysis of controlled clinical trials. *Dig Dis Sci* 2001;46:1924-36.[
6. **Juni P**, Nartey L, Reichenbach S, Sterchi R, Dieppe PA, Egger M. Risk of cardiovascular events and rofecoxib: cumulative meta-analysis. *Lancet* 2004;364:2021-9
7. **Solomon SD**, McMurray JJV, Pfeffer MA, Wittes J, Fowler R, Finn P, *et al.* Cardiovascular risk associated with celecoxib in a clinical trial for colorectal adenoma prevention. *N Engl J Med* 2005;352:1071-80
8. **Bombardier, C.**, Laine, L., Reicin, A. *et al.* (2000) Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. *New England Journal of Medicine* 343(21), 1520-1528
9. **Cannon, C.P.**, Curtis, S.P., Fitzgerald, G.A. *et al.* (2006) Cardiovascular outcomes with etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) programme: a randomised comparison. *Lancet* 368(9549), 1771-1781.
10. **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 spondylarthropathy. *Clin Exp Rheumatol* 1999;17:88-90
11. **EMEA** (2006) *Press release: European Medicines Agency concludes action on COX-2 inhibitors.*
12. **Juni, P.**, Rutjes, A.W. and Dieppe, P.A. (2002) Are selective COX 2 inhibitors superior to traditional non steroidal anti-inflammatory drugs? *British Medical Journal* 324(7349), 1287-1288
13. **Kearney, P.M.**, Baigent, C., Godwin, J. *et al.* (2006) Do selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomised trials. *British Medical Journal* 332(7553), 1302-1308
14. **NHS CRD (2003)** *Ibuprofen may reduce the protective benefits of aspirin on cardiovascular disease.* Hitting the Headlines Archive. National Electronic Library for Health
15. **CSM** (2005b) *Updated advice on the safety of selective COX-2 inhibitors.* Committee on Safety of Medicines
16. **Prodigy guidelines**-Ankylosing spondylitis, 2005 , accessed 30.aug2007-09-01
17. **Prodigy guidelines** – Non-steroidal antinflammatory drugs, 2005, accessed 30.aug2007
18. **Green M**, Marzo-Ortega H, Wakefield RJ, Astin P, Proudman S, Conaghan PG, *et al.* Predictors of outcome in patients with oligoarthritis: results of a protocol of intraarticular corticosteroids to all clinically active joints. *Arthritis Rheum* 2001;44:1177-83
19. **Ejstrup L**, Peters ND. Intravenous methylprednisolone pulse therapy in ankylosing spondylitis. *Dan Med Bull* 1985
20. **Dougados M**, van der Linden S, Leirisalo-Repo M, Huitfeldt B, Juhlin R, Veys E, *et al.* Sulfasalazine in the treatment of spondylarthropathy. A randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 1995;38:618-27
21. **Chen J**, Liu C. Methotrexate for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; (3) :CD004524.
22. **Haibel H**, Brandt J, Rudwaleit M, Soerensen H, Sieper J, Braun J. Treatment of active ankylosing spondylitis with pamidronate. *Rheumatology (Oxford)* 2003;42:1018-20.
23. **Durez P**, Horsmans Y. Dramatic response after an intravenous loading dose of azathioprine in one case of severe and refractory ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford)* 2000;
24. **Wei JC**, Chan TW, Lin H, Huang F, Chou C. Thalidomide for severe refractory ankylosing spondylitis: a 6-month open-label trial. *J Rheumatol* 2003;30:2627-31
25. **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

26. **Brandt J**, Khariouzov A, Listing J, Haibel H, Sorensen H, Grassnickel L, *et al.* Six-month results of a double-blind, placebo-controlled trial of etanercept treatment in patients with active ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2003;48:1667–75.
27. **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.
28. **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.
29. **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 controlled trial (ASSERT). *Arthritis Rheum* 2005;52:582–91.
30. **Haibel H**, Brandt HC, Rudwaleit M, Listing J, Braun J, Kupper H, *et al.* Efficacy and safety of adalimumab in the treatment of active ankylosing spondylitis: preliminary results of an open-label, 20-week trial [abstract]. *Arthritis Rheum* 2004;50:S217.
31. **van der Heijde D**, Kivitz A, Schiff M., Sieper J., *et al.* Efficacy and safety of adalimumab in the treatment of active ankylosing spondylitis—results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis and Rheumatism*, 2006;54, 2136-2146
32. **BSR** (2004) *BSR guideline for prescribing TNF alpha blockers in adults with ankylosing spondylitis*. British Society for Rheumatology
33. **Braun J.**, Baraliakos X., *et al.* Decreased incidence of anterior uveitis in patients with AS treated with anti-TNF agents, *Arthritis and Rheumatism*, 2005;, 52, 2447-2451
34. **Haibel H**, Rudwaleit M, Listing J, Sieper J. Open label trial of anakinra in active ankylosing spondylitis over 24 weeks. *Ann Rheum Dis* 2005;64:296–8.
35. **Sweeney S**, Gupta R, Taylor G, Calin A. Total hip arthroplasty in ankylosing spondylitis: outcome in 340 patients. *J Rheumatol* 2001;28:1862–6
36. **Halm H**, Metz-Stavenhagen P, Results of surgical correction of kyphotic deformities of the spine in ankylosing spondylitis on the basis of the modified arthritis impact measurement scales. *Spine* 1995;20:1612-19.
37. BTS recommendations for assessing risk and for managing *Mycobacterium tuberculosis* infection and disease in patients due to start anti-TNF- α treatment *Thorax* 2005;60:800-805
38. **Kevin L Winthrop**—Risk and prevention of tuberculosis and other serious opportunistic infections associated with the inhibition of tumor necrosis factor, *Nature Clinical Practice Rheumatology* (2006) 2, 602-610